

CONSENSO ESQUIZOFRENIA

Uso y Utilidad de los Medicamentos Antipsicóticos de Segunda Generación en América Latina

Editor
Edgard Belfort G.



*Asociación Psiquiátrica
de América Latina*



*World Psychiatric
Association*

Vol. 1. Suplemento 1. Noviembre 2004.

**Serie de Suplementos de la
Asociación Psiquiátrica de América Latina**

Editor**Edgard Belfort G.**

Secretario Administrativo de la Asociación Psiquiátrica de América Latina, APAL.

Co-Editores**Wázcár Verduzco**

Miembro de la Asociación Psiquiátrica Mexicana.

Carlos Sánchez Núñez

Adjunto a la Secretaría Administrativa de la Asociación Psiquiátrica de América Latina, APAL.

Enrique Camarena

Representante Zonal de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA Zone 5).

Revisión del documento de Consenso de la WPA y, de las reuniones nacionales y regionales de grupos de trabajo y expertos de la Asociación Psiquiátrica de América Latina.

Comité Ejecutivo de la Asociación Psiquiátrica de América Latina, APAL.

Dr. Ismael Salazar, Presidente.

Dr. Ángel Valmaggia, Vicepresidente.

Dra. Irma de Alvarado, Secretaria General.

Dr. Juan Bernardo Navas, Secretario de Finanzas.

Dr. Edgard Belfort, Secretario Administrativo.

Secretarios Regionales:

Dr. César Mella, Países del Caribe.

Dr. Rodrigo Córdoba, Países Bolivarianos.

Dr. Carlos Sayavedra, Países Centrales.

Dr. José Vera, Países Cono Sur.

Presidentes de las Sociedades Psiquiátricas Miembros de la APAL.

Graciela Lucatelli, Argentina.

Marcelo de la Quintana, Bolivia.

Marco Antonio Brasil, Brasil.

Olga Albornoz, Colombia.

Rigoberto Castro, Costa Rica.

Ricardo González, Cuba.

Enrique Jadresic, Chile.

Felipe Vintimilla, Ecuador.

José Miguel Fortín, El Salvador.

Romeo Lucas Medina, Guatemala.

Sara Murillo, Honduras.

Luis Enrique Rivero, México.

Clara Sánchez Aragon, Nicaragua.

Marcel Penna, Panamá.

José Vera Gómez, Paraguay.

Elard Sánchez Tejada, Perú.

Alejandro Uribe, Republica Dominicana.

Ángel Valmaggia, Uruguay.

Guillermo Ginnari, Venezuela.

Contenido

Presentación.....	5
Prólogo.....	7
I. Introducción.....	9
II. Propiedades Farmacológicas y Clínicas de los Fármacos de Segunda Generación.....	11
III. El Contexto de la Aplicación de los Fármacos Antipsicóticos de Segunda Generación: Oportunidades y Limitaciones.....	27
IV. Conclusiones y Recomendaciones.....	37
V. Acciones Complementarias.....	39
VI. Referencias Bibliográficas.....	40
VII. Anexos. Anexo 1: Lista de miembros del grupo de trabajo de la WPA (documento inicial).....	46
Anexo 2: Lista de los especialistas latinoamericanos consultados.....	47
Anexo 3: Lista de reuniones nacionales.....	47
Anexo 4: Lista de consensos y organizaciones consultadas.....	48
Anexo 5: Algunos ejemplos de modelos de acciones en Latinoamérica.....	48

Presentación

Objetivos y organización

Reseñas esenciales que crean un puente entre la literatura científica y su práctica diaria.

Propósito

Tienen como finalidad ayudar a los médicos e investigadores a mantenerse al día de manera sistemática con la vasta cantidad de información publicada en el campo de la psiquiatría.

La guía a través de la literatura

- Artículos de revisión por los expertos latinoamericanos en psiquiatría redactados con un lenguaje claro, conciso y accesible.
- Comentarios y opinión de los expertos sobre los documentos más interesantes y relevantes publicados en psiquiatría.
- Referencias amplias y bibliografías que proporcionan una fuente accesible.
- Sitio en la red con capacidad de búsqueda de textos completos.

Cuerpo Editorial

Cuenta con cuatro niveles de participación editorial:

- Jefes Editoriales, Edgard Belfort, Renato Alarcón, Wáscar Verduzco y Carlos Sánchez.
- Consejo Editorial, integrado por psiquiatras Presidentes de las distintas sociedades miembros de APAL.
- Editores de Sección, coordinadores de las Secciones de APAL y psiquiatras que sean seleccionados por su experiencia en el campo.
- Revisores nombrados por los Editores de Sección, que son autoridades en cada uno de los temas relevantes.

Métodos

Es una publicación semestral: cada número contiene aproximadamente 40 páginas. Cada sección es asignada a dos Editores de Sección que son autoridades en el área, quienes identifican los temas más importantes para revisión en ese momento.

Contenido del número

Cada número contiene los siguientes tipos de información:

- **Artículos de revisión:** artículos concisos, actualizados, escritos por especialistas, que proporcionan una perspectiva personal y un panorama general de los desarrollos en el campo durante el año anterior.

- **Referencias anotadas:** las listas de referencias del autor ofrecen comentarios personales, para que usted pueda situar la información en contexto con el texto del artículo y con las otras referencias.
- **Literatura actual en el mundo:** la parte final de cada número contiene una bibliografía completa de todos los documentos publicados en el año anterior. Para facilitar la consulta, la lista de documentos está ordenada por temas.
- **Contenido anual e índices acumulativos:** el último número de cada volumen incluye una tabla de contenido para el año, así como los índices acumulativos ordenados por tema y por autor, para que usted pueda identificar fácilmente la fuente de la información que necesita.

Análisis de la literatura

Las publicaciones seleccionadas que se analizan para suplementos son elegidas por los Jefes Editoriales por su relevancia e importancia para el campo. La lista publicada al final de la sección de literatura actual en el mundo es revisada y actualizada regularmente por los Jefes Editoriales y el Consejo Editorial para garantizar que las publicaciones examinadas sean representativas del campo en cuanto a su relevancia, oportunidad y exactitud.

Páginas de información y enlaces

www.apal-directiva.org

www.secretariaapal.homestead.com/administrativa.html

Futuros Números (Propuestas):

Suplemento 2:

Violencia en América Latina.

Suplemento 3:

Alternativas de tratamiento en esquizofrenia.

Suplemento 4:

Trastorno depresivo en el contexto de América Latina.

Suplemento 5:

Pautas de abordaje de tratamiento en la población infantil y juvenil.

Prólogo

La Asociación Psiquiátrica de América Latina, APAL, teniendo conocimiento de la labor realizada por el Dr. Norman Sartorius durante su gestión en la Asociación Psiquiátrica Mundial, cuando crea el material de Consenso sobre Esquizofrenia, se da a la tarea de revisarlo concienzudamente y toma la determinación de aportar un Consenso Latino sobre Esquizofrenia, publicado en este suplemento, N° 1 Volumen 1 de la APAL, editado por el Dr. Edgard Belfort, como parte del programa de editores.

Conocedores de la importancia para la labor del psiquiatra de América Latina, varios colaboradores miembros de APAL en los que sobresalen el Dr. Edgard Belfort, Dr. Enrique Camarena R, Dr. Rodrigo Córdoba, conjuntamente con los presidentes de las asociaciones miembros, y expertos en la materia, reunidos en diferentes foros como los de Cartagena de Indias en Colombia, Guanajuato en México, Caracas en Venezuela; así como, reuniones nacionales - Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Paraguay, Venezuela - entre otros, se dieron a la tarea de conocer y adaptar el documento original, a nuestra «práctica real» o nuestro, «mundo real» dentro de la clínica cotidiana. Más allá de la actualización de los medicamentos antipsicóticos más modernos, entre muchos otros aspectos, se trataba de precisar y adecuar las dosis necesarias para nuestras poblaciones.

Conociendo que la investigación en esquizofrenia ha progresado, queremos compartir con ustedes este documento, como guía para la atención de los pacientes que consultan con Trastornos Esquizofrénicos. Sin dejar de lado, que el costo de los medicamentos podría estar al alcance a través de los genéricos de calidad, siempre y cuando estos se sometan a las investigaciones requeridas.

Esperamos que sea la primera de muchas revisiones de actualización en este campo.

Gracias por el apoyo a todos los expertos que colaboraron con esta tarea y a las casas farmacéuticas que hicieron posible esta labor.

Atentamente,

Dr. Ismael Salazar G.
Presidente APAL 2002-2004

Es un verdadero placer haber sido invitado a escribir este prólogo, pues me brinda la oportunidad de expresar mi admiración por el trabajo que nuestros colegas han realizado en América Latina, con relación a la Reseña Técnica de la WPA, sobre el Uso y la Utilidad de los Medicamentos Antipsicóticos de Segunda Generación.

Durante el transcurso de dos años, con la ayuda del infatigable Prof. Belfort y de los presidentes de las Sociedades de Psiquiatría en varios países latinoamericanos, fue posible organizar una serie de reuniones sobre los temas que abarca la Reseña Técnica de la WPA. Estas reuniones generaron comentarios y sugerencias de gran valor, los cuales han mejorado de forma significativa la Reseña Técnica que sirvió de fundamento para la Declaración de Consenso de la WPA, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Mundial de Psiquiatría celebrada en Yokohama en el 2002. Sin embargo, el trabajo no se detuvo allí: discusiones adicionales, estudios y una participación activa de los países de América Latina, no solamente conllevaron a perfeccionar aún más los hallazgos de la reseña, sino que permitieron emitir recomendaciones racionales y adaptadas desde el punto de vista cultural, sobre el uso de estos medicamentos en Latinoamérica.

Espero que el trabajo que se ha realizado sobre estos documentos de la WPA se amplíe aún más, materializándose en actividades educativas y vigilando el uso y la experiencia con medicamentos antipsicóticos de segunda generación en este continente. Igualmente, confío en que el trabajo cumplido sobre esta área de la práctica psiquiátrica sea aprovechado para el mejoramiento de los servicios de salud mental y sirva como modelo para la revisión de otros grupos de medicamentos, así como para lograr un consenso sobre aspectos claves de la práctica de la psiquiatría.

Prof. Norman Sartorius
Expresidente de la Asociación
Mundial de Psiquiatría

Documento de Consenso sobre la utilidad y la utilización de fármacos antipsicóticos de segunda generación.

El documento provee de un listado provisional de referencias y considera la necesidad de incluir aportaciones Latino Americanas o de otros continentes que permitan una visión más amplia sobre la utilización de fármacos antipsicóticos. De forma tal que agradecemos los aportes o referencias producidas o empleadas en este sentido.

Conscientes de las limitaciones propias de nuestra realidad, así como, del mismo ejercicio profesional para obtener la información y experiencias de toda la región, dejamos las puertas abiertas para recibir todos los aportes, comentarios, observaciones, que permitan enriquecer aun más, esta iniciativa de gran trascendencia para la atención de nuestros pacientes Latinoamericanos.

La Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL), agradece al Profesor Norman Sartorius, al Comité Ejecutivo de la Asociación Mundial de Psiquiatría, al Task Force de la Asociación Mundial de Psiquiatría, «The Usefulness and Use of Second Generation Antipsychotic Medications - an update»; por habernos involucrado inicialmente en este consenso y, permitimos la utilización de la información desde la perspectiva institucional intentando ajustarlo a las realidades de nuestro continente Latino Americano. Así mismo, nuestro reconocimiento y agradecimiento entusiasta al Laboratorio Bristol Myers de Venezuela, por el aporte suministrado, para el desarrollo y publicación de este primer Volumen 1, Suplemento 1 de la Serie Suplementos de APAL.

Prof. Norman Sartorius
Presidente de la Asociación
Mundial de Psiquiatría

Dr. James Saxe O.
Presidente de APAL 2002-2004

I. Introducción

No es circunstancial que los movimientos de inclusión para la atención de nuestros pacientes, como aspecto importante y vital de nuestra razón de ser, tengan coincidencias en el tiempo. Recordamos con verdadero entusiasmo los acontecimientos que sucedieron en los años de 1950, en la ocasión de celebrarse el primer Congreso Mundial de Psiquiatría (WPA), realizado en París, donde los doctores Raúl González Henríquez de México, José A. Bustamante de Cuba y Carlos Seguí de Perú, planteaban ante la delegación latinoamericana la necesidad de crear una asociación. Hoy, Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL), donde todos nuestros países contribuyeran al estudio de la psiquiatría y del hombre latinoamericano.

Así mismo, la reunión de la Asociación Mundial de Psiquiatría, realizada en Madrid en el año 2000, donde un grupo de Latinoamericanos, miembros de esta Asociación, se les invitaba para conocer e iniciar un proceso de consulta sobre la necesidad de desarrollar un material de formación e información de utilidad internacional, como el borrador del documento de consenso acerca de la utilidad y utilización de fármacos antipsicóticos de segunda generación; lo que permitió a posteriori el desarrollo de grupos de trabajo para apoyar proyectos nacionales y monitorear las experiencias obtenidas en realidades ajenas a aquellas donde inicialmente se había realizado el documento, promoviendo las inquietudes y el entusiasmo institucional para desarrollar tareas que permitieran una visión más ajustada y alineada al ámbito de la realidad latinoamericana. Es así como surge la idea de realizar este documento de Consenso Latinoamericano, aprendiendo de las experiencias obtenidas y recogiendo la información científica, pretendiendo convertirse en el núcleo de un acuerdo de las partes interesadas: los pacientes, sus familiares, los profesionales de la salud mental, las instituciones asistenciales y docentes, la industria de la salud mental, las autoridades sanitarias, los gobiernos; en fin de todos los actores involucrados en la búsqueda de acciones comunes que permitan el imperativo ético de un tratamiento viable, adecuado, eficaz, eficiente oportuno y justo en pro de la calidad de vida de las personas latinoamericanas con enfermedades mentales.

La selección de estos documentos de consenso y la edición de este primer volumen, suplemento 1, se centra en varios factores. Uno de ellos y posiblemente el de mayor peso, es el reto Ético de la Asociación en la búsqueda de planteamientos que permitan distinguir entre lo bueno y lo malo, para crear un balance vinculado a lo que tenemos que hacer, no solo basados en las evidencias medicas, sino además, en

los conceptos de la medicina basada en los valores de cada región. Sumando los derechos humanos, la libre voluntad y libertad de los pacientes.

Posiblemente los asuntos de interés para un gran número de países tienen preferencia sobre aquellos que conciernen a un único país o a un pequeño grupo de estos. Pero tratamos de dar prioridad a temas que tienen relación directa con la atención de diferentes trastornos mentales y de grandes grupos de personas afectadas, generando incapacidades y repercutiendo en su productividad, antes que a temas que están en relación con grupos diagnósticos o que afectan a un pequeño número de personas.

Con el desarrollo de estos documentos de consenso se pretende evaluar a través de las conclusiones, vías o rutas que tengan efectos e impacten en forma positiva sobre la calidad de vida de los que sufren la enfermedad y la de sus familiares. Y en la obtención de información actualizada sobre los avances de la ciencia y la experiencia adquirida durante la puesta en práctica de dichos conocimientos; aportando estos a las autoridades sanitarias y a todos los actores del campo de la salud mental.

El consenso sobre la utilidad y utilización de fármacos antipsicóticos de segunda generación, genera interesantes perspectivas, basadas en las opciones terapéuticas disponibles, con la presencia de nuevas moléculas que permiten ser más optimistas y tener una actitud más positiva respecto al manejo de la esquizofrenia, y más recientemente para el tratamiento de otros trastornos, planteando paralelamente numerosas cuestiones de índole práctica, ética, y de gerencia, en la calidad del tratamiento y medición de la atención.

La voluntad de asegurar una utilización correcta de estos fármacos ha tenido, entre otras, la consecuencia de la producción de una serie de recomendaciones y directrices redactadas por grupos de expertos, sociedades psiquiátricas nacionales y otras agrupaciones académicas, como las señaladas por el grupo de expertos de la Asociación Mundial de Psiquiatría, que sirve de base a este documento; así como, las guías, para medir la calidad del tratamiento, tomando en consideración las pautas de la medicina basada en la evidencia, evaluando el conocimiento existente, realizando meta-análisis basados en estudios con buen soporte científico y no, de experiencias clínicas aisladas, a fin de definir los perfiles de eficacia, eficiencia, seguridad, tolerabilidad y demás características de interés de cada tipo de abordaje terapéutico, no solo de índole farmacológico, sino también, deben incluirse las otras alternativas terapéuticas, psicosociales, familiares, psicoeducativas, etc., y sistemas de diagnósticos.

Es decir, desarrollar pautas para gerenciar la calidad de los tratamientos, creando procesos vinculados a la realidad de la región, utilizando los postulados realizados por otras naciones, que permitan comparar las diferentes experiencias en los diversos centros de salud, no solo de días de hospitalización, sino además, sus resultados terapéuticos basados en escalas clínicas, evaluando así, los niveles de desempeño y calidad de tratamiento en los pacientes esquizofrénicos y sus familiares, la calidad de los antipsicóticos, tipo de moléculas administradas, dosis utilizadas, efectos secundarios, etc.; que permitan finalmente la creación de círculos de calidad para la atención e inclusión integral de los pacientes, y así hacer más llevadera la supuesta carga que representa para los gobiernos, y para la población en general la atención de los pacientes esquizofrénicos.

Estando plenamente convencidos que la atención de los trastornos mentales y sus cuidados, no solo es responsabilidad de los psiquiatras o trabajadores de la salud mental, nos hemos permitido recoger la información y aporte suministrado por diferentes actores de la comunidad, incluyendo el paciente, sus familiares, organizaciones no gubernamentales, servicios sociales, académicos, medios de comunicación, dirigentes de salud, etc. y de relevantes expertos en el área, para participar en un esfuerzo conjunto con el fin de llegar a un consenso sobre el valor y el mejor empleo de este tipo de fármacos.

Otro aspecto considerado en la redacción del documento, lo constituye el convencimiento de que los tratamientos farmacológicos son una alternativa de abordaje, pero no son la alternativa, ya que este consenso mantiene la firme creencia de la necesidad de otras alternativas terapéuticas complementarias para la atención de estos pacientes, algunas como, las psicoeducativas, cognitiva/ conductual, de apoyo psicosocial y familiar, entre otras.

El Documento de Consenso ha sido redactado por un pequeño grupo de trabajo (véase Anexo 1). Los miembros de este grupo han examinado estudios relevantes y la información suministrada en el documento consenso producido por la WPA, dejando en este, en forma inédita, aquellos elementos de consenso y los resultados de recientes meta-análisis, anexando algunas experiencias, observaciones e informaciones publicadas y acciones en nuestra región, producto de las diferentes reuniones de trabajo de los países miembros de APAL (Anexo 2).

Se da inicio al presente documento con una breve reseña histórica, tratando de precisar la aparición de estos fármacos, (considerando la acepción de segunda generación para ellos), en la región o por lo menos en los países consultados, seguida de una descripción de las propiedades farmacológicas y clínicas de los mismos, tomando la información del documento de la WPA.

Este documento de consenso, al igual que el producido por la WPA, no pretende comparar los efectos terapéuticos ni secundarios, las características químicas u otras, de los fármacos antipsicóticos de segunda generación. La decisión de prescindir de comparaciones entre las sustancias descritas se basa en la escasez de estudios en Latino América que comparen los efectos de las diferentes medicaciones. No obstante se señalan algunos aspectos en los perfiles de riesgo y beneficios de estos medicamentos de segunda generación, provenientes de la información disponible en la actualidad, y obtenida a la luz de los estudios presentes y de las experiencias anecdóticas a título de información en la región.

EL grupo de trabajo ha reconocido que las diferencias entre los antipsicóticos de primera y segunda generación pueden ser reducidas mediante una dosificación y vigilancia apropiada de los antipsicóticos de primera generación, del contexto, oportunidades y limitaciones presentes y que aún existen usos para estos fármacos. De hecho, para algunos pacientes son y deberían seguir siendo de utilización preferente. No obstante, hay claras diferencias entre ambos grupos de fármacos. Debido a la existencia de numerosas publicaciones y discusiones sobre la correcta utilización de fármacos antipsicóticos de primera generación, este documento se centra en los antipsicóticos de segunda generación. Las conclusiones se basan en la evidencia, cuando ésta es suficiente; cuando no, las conclusiones se basan en la información disponible.

Otros aspectos de relevancia asumidos en el documento, consideran las oportunidades y limitaciones en el contexto latinoamericano, en relación a la aplicación de estos fármacos, su efectividad, costes, los servicios de salud mental y control de calidad. La influencia de requisitos de licencias sobre la disponibilidad de nuevos fármacos y, de suma importancia lo relacionado con el desarrollo de alianzas con terceros, cuyas contribuciones al tratamiento de enfermos mentales podrían ser significativas.

El documento de consenso finaliza con una serie de conclusiones y recomendaciones y, con algunas sugerencias en relación a la manera como debería ser utilizado a los fines de obtener el máximo de beneficios y acciones concretas en la atención integral de estos pacientes que ya han tenido lugar y espacio en Latino América.

II. Propiedades

Propiedades farmacológicas y clínicas de los fármacos antipsicóticos de segunda generación.

2.1. Introducción.

A pesar de que el grupo plantea que la esquizofrenia es una enfermedad muy heterogénea en su clínica y probablemente en su etiología, debiendo aceptarse que se trata de una enfermedad poli-génica, poli-sintomática y deteriorante, desconociéndose si la fenomenología y su neuropatología representan múltiples procesos o, por el contrario, es un fenómeno unitario con gradientes de anormalidad a lo largo de una o más dimensiones; coincide en señalar como antecedente de importancia en el tratamiento de los trastornos psicóticos, el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina y su efecto en la mejoría sintomática de pacientes con esquizofrenia, marcando el inicio en 1952 de la era moderna del tratamiento de los trastornos psicóticos.

En un principio la clorpromazina fue denominada fármaco neuroléptico (derivado del griego neuron y lepsis, que quiere decir «contener el sistema nervioso») para describir sus efectos de inhibición psicomotriz. El nombre implicaba que las propiedades terapéuticas antipsicóticas y los efectos motores adversos estaban unidos inextricablemente. Por lo tanto la clorpromazina y los muchos compuestos antipsicóticos que fueron surgiendo durante los siguientes 25 años, fueron considerados como pertenecientes a la clase de los fármacos neurolépticos en los cuales los efectos terapéuticos eran inseparables de los efectos secundarios extrapiramidales (EPS) que producían (Deniker, 1983).

Estos efectos secundarios han continuado planteando problemas. Aunque los niveles de respuesta varían, aproximadamente un 60% de los que toman las dosis adecuadas de antipsicóticos tradicionales presentan un EPS grave (Chakso y cols., 1992), incluyendo Parkinsonismo, disfonía y akatisia. Se mantuvo el consenso en lo expresado en el documento original de la forma más preocupante de efectos extrapiramidales, la discinesia tardía, que puede ser irreversible con una incidencia estimada en un 5% anual (Kane 1995).

Los esfuerzos para minimizar otros efectos extrapiramidales han puesto de manifiesto que el incremento de la dosis produce un incremento de la eficacia pero al mismo tiempo incrementa los efectos secundarios; al reducir las dosis se reducen los efectos secundarios pero a su vez aumentan las tasas de recaída (Dawkins y cols., 1999). Los efectos extrapiramidales y otros efectos

secundarios interfieren de manera significativa con la relación médico-paciente provocando a su vez un aumento de recaídas y hospitalizaciones. Además, los antipsicóticos tradicionales no alivian todos los síntomas y la discapacidad causada por la enfermedad; por lo menos un 50% de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas persistentes o residuales y discapacidad, a pesar del tratamiento (Sheitman y Lieberman, 1998). Por lo tanto, las expectativas clínicas de un tratamiento de la esquizofrenia con fármacos antipsicóticos de primera generación no alcanzan un techo lo suficientemente alto y los pacientes tienen el riesgo de encontrarse en una situación de ingresos hospitalarios prolongados, aislamiento social, recaídas, reingresos y una discapacidad persistente. Las concentraciones de esta espiral no afectan únicamente al paciente, también son adversas para sus familiares y la sociedad.

Otro punto de consenso es el relacionado a la carencia de la Clozapina, de efectos antagonistas sobre la catalepsia y de la apomorfina en animales. Lo que sugiere una reducida probabilidad de desarrollar efectos extrapiramidales en pacientes y por consiguiente, tener un menor riesgo de producir síntomas motores extrapiramidales. Debido a esto, el nuevo fármaco fue inicialmente denominado como una «anomalía» (Schmutz y cols., 1967; Stille & Hippus, 1971), y más tarde como un neuroléptico o antipsicótico de «segunda generación». Además, los antipsicóticos de segunda generación no son neurolépticos en el sentido de no ser producto de la investigación anestésica, los cuales disminuyen la actividad motora y restringen la expresividad emocional.

Así, el término más adecuado para agrupar este tipo de medicamentos es el de fármacos antipsicóticos, prefiriendo utilizar los términos primera y segunda generación por las siguientes razones:

- 1- La palabra generación brinda la posibilidad de seguir avanzando con nuevos medicamentos.
- 2- El perfil farmacológico no es totalmente homogéneo para hablar de tipicidad.
- 3- Los términos «nuevo/viejo» se refieren a criterios temporales y no específicos.

Las propiedades farmacológicas de los antipsicóticos de segunda generación han permitido un avance por sobre los de primera generación al actuar favorablemente tanto en los síntomas positivos como en los negativos, afectivos, y cognoscitivos de la esquizofrenia, no existiendo criterios absolutos para la «atipicidad», puesto que se trata de un perfil que comprende diversas características que estos fármacos cumplen en mayor o en menor medida.

Algunos criterios establecidos son: el neurobioquímico, que define a los antipsicóticos de segunda generación como fármacos capaces de bloquear receptores D2 para dopamina y receptores 5HT2 para serotonina, sin embargo, algunos de estos antipsicóticos tienen efecto en otros receptores los cuales no han sido suficientemente investigados hasta el momento.

El clínico, que implica la eficacia tanto en síntomas positivos como negativos, una eficacia superior en pacientes con respuesta incompleta con antipsicóticos de primera generación y, se propone que deben cumplir con por lo menos dos de las siguientes propiedades:

- 1- sin disforia subjetiva,
- 2- menores efectos sedantes,
- 3- pocos efectos autonómicos/cardíacos,
- 4- poca elevación de los niveles de prolactina,
- 5- menor disfunción sexual asociada, y
- 6- poco aumento de peso corporal.

Otro criterio importante es que tienen una menor probabilidad de provocar síntomas extrapiramidales, sin embargo, cuando se utilizan dosis elevadas pueden presentarse efectos secundarios como acatisia, parkinsonismo, distonias, disquinesia tardía e hiperprolactinemia, similares a los observados con antipsicóticos de primera generación. En general, los antipsicóticos de segunda generación tienen un rango de dosificación más estrecho en comparación con los antipsicóticos típicos.

La posible efectividad de los antipsicóticos de segunda generación debe basarse en los estudios clínicos, pero es necesario hacer una serie de consideraciones:

En primer lugar, parece que no hay dudas en la delimitación de los síntomas positivos de la esquizofrenia cuando se utilizan antipsicóticos de segunda generación, no obstante, todos los estudios realizados indican que no existen diferencias significativas entre la eficacia y efectividad de los antipsicóticos de segunda generación, cuando se comparan con los de primera generación.

En segundo lugar, también parece demostrado que los antipsicóticos de segunda generación producen menos efectos indeseables que los de primera. Sin embargo, la efectividad y eficacia sobre los síntomas negativos debe analizarse cuidadosamente, para lo cual es necesario hacer algunas consideraciones nosológicas y metodológicas que permitan razonar si, los fármacos de los que se dispone actualmente, de acuerdo con su mecanismo de acción en relación con la neurobiología de la esquizofrenia, pueden ser eficaces en el tratamiento de estos síntomas.

Importante, señalar los factores que pueden modificar la severidad de los síntomas negativos, entre ellos, el tiempo de

evolución, el período sin tratamiento, el tipo de esquizofrenia y el cumplimiento previo del paciente con el tratamiento farmacológico, por lo que es importante favorecer la atención temprana de estos pacientes y un manejo integral mediante el modelo de tratamiento psicosocial que incluye la psicoeducación, tanto para el paciente como para la familia, y una intervención cognitivo-conductual específica para el paciente psicótico.

En este punto es conveniente resaltar la importancia clínica de la intervención del primer episodio, porque ello cambia el curso de la enfermedad (McGorry-Lieberman).

Podemos concluir que si bien la experiencia clínica comprueba que el uso de los antipsicóticos de primera generación, mitiga los síntomas, sin lograr la reinserción psicosocial del paciente, esto no significa que se dejen de utilizar, ya que, es la sintomatología la que lleva a la toma de decisiones: hay enfermos, no enfermedades, es decir, la elección del antipsicótico dependerá del objetivo de tratamiento.

Por otro lado, la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación para el manejo del paciente con un cuadro psicótico agudo acompañado de agitación y/o agresividad, condición que impide la administración de estos medicamentos por vía oral, ha sido cuestionada en nuestros países por dos razones: tienen un escaso efecto sedante y la limitación de no estar disponibles en presentaciones parenterales en la mayor parte de Latinoamérica. Por lo que, los antipsicóticos de primera generación siguen teniendo su indicación en estos casos, en tanto que los antipsicóticos de segunda generación estarán indicados en los pacientes que presentan un cuadro psicótico agudo sin agitación y/o agresividad, puesto que favorecen la continuidad del tratamiento, al disminuir la probabilidad de aparición de efectos secundarios, como los síntomas extrapiramidales.

Es probable que la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación en el manejo de ese tipo de pacientes, quede manifiesta al contar con presentaciones parenterales que permitan una amplia utilización de los mismos y así evaluar sus resultados en la clínica. En pocas palabras, en América Latina existe consenso en plantear la vigencia y utilización de los fármacos antipsicóticos de primera generación en estados de agitación psicomotriz.

En lo que respecta a la reintegración psicosocial del paciente, es inobjetable que la experiencia con el uso de los antipsicóticos de segunda generación, muestra ser la mejor opción para lograrlo, asimismo, disminuyen el tiempo de hospitalización con lo que se obtiene mayor costo-beneficio y una adecuada calidad de vida, todo como consecuencia de la mejor adherencia terapéutica.

En lo que respecta al análisis de los antipsicóticos ya no por grupo sino individualmente, tenemos que la clozapina es el prototipo de los fármacos antipsicóticos de segunda generación, y a pesar de sus limitaciones a la hora de su utilización, ha cambiado el énfasis puesto en el desarrollo de estas moléculas hacia una búsqueda de medicamentos con los mismos efectos beneficiosos pero sin el riesgo de provocar agranulocitosis y los efectos extrapiramidales que venían acompañados de un tratamiento con antipsicóticos de primera generación. Algunos de estos nuevos fármacos como olanzapina, quetiapina y zotepina, son similares a clozapina en su estructura, mientras que otros como risperidona y sertindol, tienen una estructura diferente pero comparten alguna de sus características principales. Sin embargo, se han propuesto dudas sobre la eficacia y seguridad de los antipsicóticos de segunda generación que se detallan en la sección 2.3.

2.2. Propiedades farmacológicas de los fármacos antipsicóticos de segunda generación.

El grupo de trabajo manifiesta ampliamente su consenso con lo pautado en el documento original, en aceptar que, la acción de los antipsicóticos de primera generación estriba en su capacidad para bloquear receptores dopaminérgicos del tipo D2 en el sistema límbico y en el estriado. Suele aceptarse que, el bloqueo de estos receptores en el sistema límbico es el responsable de la acción antipsicótica y, que la reducción de la actividad del estriado, los es de los efectos secundarios extrapiramidales (y posiblemente del desarrollo de una discinesia tardía); y que el bloqueo de los receptores D2 del eje hipotalámico-pituitario provoca una hiperprolactinemia.

Dada la semejanza de sus mecanismos, los fármacos antipsicóticos de primera generación tienen pocas diferencias en cuanto a su eficacia terapéutica. Estudios de imagen cerebral indican que a dosis terapéuticas, la mayoría de los antipsicóticos típicos bloquean más del 70% de todos los receptores D2 en los ganglios basales de los pacientes con esquizofrenia, lo que podría explicar la dificultad en separar los efectos terapéuticos beneficiosos de la medicación de sus efectos secundarios extrapiramidales. La ocupación de receptores D2 varía dependiendo del fármaco y oscila entre el 7% y el 29%.

Como contrapartida, se acepta que el mecanismo de acción de muchos de los antipsicóticos de segunda generación como el aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, y la risperidona, se debe a su antagonismo de los receptores 5HT₂, además de una inhibición de los receptores D2 y otros subtipos de receptores dopaminérgicos. La causa para la relativa ausencia de efectos secundarios extrapiramidales de algunos de los antipsicóticos de segunda generación, parece radicar en la

reducida ocupación de los receptores D2 (50%). La clozapina por ejemplo, tiene una ocupación media de los receptores D2 de los ganglios basales del 46% y, una ocupación D1 del mismo orden. Parece ser que la clozapina se une diferencialmente a los receptores D2 en el córtex temporal (87% de ocupación), lo que plantea la posibilidad de que la clozapina medie sus efectos terapéuticos a través del bloqueo selectivo de receptores D2 extra-estriatal; sin embargo, la información sobre este tema no es demasiado consistente y los efectos pueden ser debidos a la magnitud de la dosis y al tiempo de exposición.

Estudios con métodos isotópicos, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de proton único (SPECT), han proporcionado hallazgos importantes en la relación entre la ocupación de los receptores D2 y la dosis de medicación, la concentración en plasma del fármaco y la respuesta clínica. Para los antipsicóticos típicos, la respuesta terapéutica esta asociada a la ocupación de D2 en alrededor de un 70%, que se puede alcanzar mediante dosis más bajas que las normalmente utilizadas (Heinz y cols., 1996). Para estas medicaciones los efectos secundarios extrapiramidales aumenta, mientras que la respuesta terapéutica se mantiene inalterada con mayores niveles de ocupación de D2.

Aunque todavía no se han comprendido bien los mecanismos responsables de la mejoría de la eficacia clínica y la tolerancia a los antipsicóticos de segunda generación, se ha podido observar que su eficacia en general se debe a una baja ocupación de receptores D2 en contraposición a lo observado con antipsicóticos de primera generación. Sin embargo, no está muy claro si, la incidencia reducida de efectos extrapiramidales que se observa con los antipsicóticos de segunda generación es debida simplemente a esa reducida ocupación de D2 o, a la alta ocupación de los receptores 5HT₂. Factores como la ocupación de receptores dopaminérgicos D1 y D5 también pueden desempeñar un papel crucial, pero existe poca información sobre esta posibilidad.

Además, hay una serie de cuestiones sin resolver como por ejemplo, la alta variación interindividual en los datos de imagen cerebral entre pacientes y controles, la influencia de medicaciones concomitantes, los posibles efectos de la dopamina endógena sobre la afinidad de los receptores por el ligando y, el asumir los modelos de la densidad de receptores y sus niveles de ocupación.

La cuantificación de la densidad de receptores in vivo depende en gran medida de los modelos matemáticos empleados, lo que podría dar lugar a dudas sobre la validez de los datos obtenidos (Korf, 1997). Estas salvedades han de ser tenidas en cuenta a la hora de sacar conclusiones sobre la relevancia clínica de la ocupación de los receptores, obtenidas a través de estudios de imagen cerebral.

Sorprendentemente, los estudios con PET de los efectos de la Risperidona muestran que, su ocupación del receptor D2 es similar a la de antipsicóticos de primera generación. Además, también se presentan síntomas extrapiramidales en algunos pacientes durante un tratamiento con Risperidona a dosis altas. Sin embargo, estudios de PET con Risperidona muestran que, a dosis bajas pero clínicamente relevantes de 2 a 4 mg/día, la unión de Risperidona es menor que con los antipsicóticos de primera generación (Kapur y cols., 1995). El relativo alto nivel de ocupación del receptor D2 de la Risperidona también se encuentra con amisulpride (Martinot 1996), aunque amisulpride induce menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos de primera generación.

El sertindol y la olanzapina también muestran una alta afinidad para receptores D2 en el estriado, mayores que la clozapina y quetiapina (Nordstrom y Cols, 1998). El aripiprazol es un agonista parcial de los receptores D2 y presenta una baja afinidad por los receptores D₄. Estos estudios sugieren que la tendencia disminuida de los antipsicóticos de segunda generación a provocar efectos secundarios, puede no estar simplemente relacionada a una menor ocupación de los receptores D2, aunque la reducida afinidad de la clozapina y la quetiapina hacia receptores D2, puede ser un factor para los reducidos efectos secundarios extrapiramidales. Datos de PET con quetiapina sugieren que, después de la clozapina, es la que muestra la menor ocupación D2.

No todos los antipsicóticos de segunda generación muestran una menor afinidad para receptores D2 estriales, por lo que existen otras explicaciones como la selectividad límbica, que podría explicar su novedoso perfil. Por ejemplo, la selectividad límbica del amisulpride ha sido demostrada en estudios comportamentales, bioquímicos y electrofisiológicos, descritos por Schoemaker y cols. (1997); Perraults y cols. (1997) y, De Giovanni y cols. (1998).

La posibilidad de que la serotonina tenga un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia y, que la mejoría del perfil de los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación se deba a su acción antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A}, ha centrado la atención sobre la relación entre los receptores D2 y 5-HT_{2A} en la acción de estos fármacos. Se sabe que el sistema serotoninérgico influye sobre las funciones dopaminérgicas tanto en el cerebro anterior como en el central. Y que los antagonistas de la serotonina, por ejemplo, aumentan la activación de las neuronas DA₁₀ que se originan en el segmentum ventral. Estudios de imagen cerebral con PET muestran que la risperidona ocupa más de un 90% de los receptores 5HT_{2A} en el neocórtex y se han publicado observaciones similares de la olanzapina, mientras que clozapina muestra incluso una ocupación mayor de estos receptores en pacientes con esquizofrenia (Kapur y cols., 1999).

La mayoría de los antipsicóticos de primera generación muestran una ocupación mucho menor de los receptores 5-HT_{2A}. Una posible explicación para el hecho de que algunos de los antipsicóticos de segunda generación (como el aripiprazol, la risperidona y el sertindol) tengan mayor afinidad D2 pero, produzcan menores o ningún efecto extrapiramidal, es que los efectos de bloqueo de 5HT_{2A} de estos fármacos pueden mitigar algunos de los efectos de su antagonismo D2 en el estriado (Lieberman y cols., 1998). Por lo tanto, una de las propiedades farmacológicas que parece estar relacionada a la acción de los fármacos de segunda generación es la proporción entre los receptores antagonistas D2 y 5HT_{2A}. Una baja proporción es característica en estas medicaciones y algunos autores (por ejemplo, Meltzer y cols., 1989), han sugerido que esta menor proporción (en comparación a antipsicóticos de primera generación), es responsable de las ventajas de los antipsicóticos de segunda generación sobre los antipsicóticos de primera.

Algunos fármacos de segunda generación también se diferencian de los de primera, en sus afinidades con otros neurotransmisores, entre ellos, los de la noradrenalina (alfa 1,2) y su capacidad para modular funciones y comportamientos mediados por el receptor glutamato (Andersson y cols., 1998). Algunos fármacos de segunda generación muestran menor propensión a provocar hipotensión y taquicardia, así como efectos secundarios anticolinérgicos, como sequedad de boca y trastornos de acomodación, probablemente debido a su baja afinidad con receptores adrenérgicos alfa y muscarínicos.

A pesar de toda la información existente sobre el importante papel de la dopamina en la fisiopatología de la esquizofrenia, hay indicios que otros neurotransmisores juegan un papel importante en el desarrollo de todo el espectro sintomático de la misma. De los diferentes neurotransmisores implicados, el glutamato ha atraído un interés considerable. Un número de estudios postmortem han mostrado que la densidad de los receptores del glutamato, está aumentada en las regiones corticales del cerebro, lo que apoya la hipótesis de que en la esquizofrenia se produce una disfunción del sistema glutaminérgico. Sin embargo, la relación exacta entre la función glutaminérgica y dopaminérgica sigue siendo poco clara. El complejo receptor N-metil D-aspartato (NMDA) está modulado por un locus glicínico insensible a la estricnina y un locus de poliamina. Por lo tanto es posible que los antagonistas que actúan sobre las zonas de glicina, poliamina o de NMDA puedan tener una actividad antipsicótica. De hecho existen hallazgos, tanto clínicos como experimentales, que la glicina y la d-cicloserina potencian los efectos de los antipsicóticos de primera generación.

Resumiendo, los efectos clínicos de la medicación antipsicótica están en directa relación a sus propiedades

farmacológicas y reflejan sus afinidades por varios receptores de neurotransmisores (Laysen y cols., 1992; Remington & Kapur, 1999). La tabla 1, resume las afinidades de receptores para nueve fármacos antipsicóticos de segunda generación. Se cree que las interacciones de receptores de D1, D2, D3, D4 y 5-HT2A (así como el antagonismo funcional de los receptores de glutamato), tienen relación con la acción terapéutica, mientras que las interacciones con adrenoreceptores, receptores histamínicos y receptores muscarínicos colinérgicos, son relevantes para los efectos secundarios. Como indica la tabla 1, los fármacos de segunda generación no son homogéneos, sino farmacológicamente diversos.

Tabla 1. Antipsicóticos de segunda generación

Fármaco (Waddington)	Perfil del receptor*	Dosis recomendada (mg/día)+
Amisulpride	D2/3, D1, D2	200-800 (50-1200)
Aripiprazol	5HT2A, D2/4	15-30
Clozapina	5HT2, D, a, M, H1	200-450 (50-900)
Olanzapina	5HT2, D, M, a, H	10 (5-20)
Quetiapina	H1, 5HT2, a, D2	150-750
Risperidona	5HT2, D, a, H1	4-6 (1-8)
Sertidol	5HT, D, a	12-20 (4-24)
Ziprasidona	5HT2, D2, 5HT1A	40-160
Zotepina	5HT2, D1, 2, H1, M	100-300 (50-450)

D: Dopamina; a: alfa-adrenérgico; M: muscarínico; H: histamínico; 5HT: serotoninérgico.

* Listados en orden de afinidad decreciente.

+ Las dosis se corresponden en general a las recomendaciones del proveedor.

Las dosis listadas entre paréntesis representan extremos a veces justificados en pacientes individuales.

En relación a las dosis en Latinoamérica, solo se pudo expresar la posibilidad de dosis mínimas y máximas, (entre las recomendadas por el proveedor), en vista que no fue posible consensuar una dosis promedio.

Test de las funciones dopaminérgicas en roedores in vivo han demostrado claramente que el aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona, el sertidol, la zotepina y la ziprasidona, antagonizan la función (en especial la función D2) e inhiben preferentemente los efectos comportamentales que probablemente son predictores de una actividad antipsicótica (por ejemplo, la respuesta condicionada de evitación, «inhibición prepulso»), a dosis más bajas que aquellas indicativas de efectos secundarios extrapiramidales (por ejemplo, inducción a catalepsia, test de la pata de la rata, «rat paw test»). Al contrario que estos fármacos, el amisulpride, un derivado de la benzamida, es un antagonista de receptores dopaminérgicos altamente selectivo, pero la frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales en un tratamiento con amisulpride es baja, posiblemente debido a la relativa preferencia selectiva de la medicación para el tipo corto del receptor D2 (D2B), presente en regiones límbicas del cerebro.

Estudios electrofisiológicos han diferenciado a la mayoría de los antipsicóticos de segunda generación de los de primera, basándose en su capacidad para afectar las descargas de neuronas (las neuronas A8, A9 y A10), que se proyectan a áreas límbicas (A8, A10) o motoras (A9). Durante una administración crónica, los antipsicóticos de primera generación reducen la actividad de las neuronas A8, A9 y A10, en dosis que son relevantes para una actividad antipsicótica, mientras que clozapina, olanzapina y sertindol, representantes de los fármacos antipsicóticos de segunda generación, no inhiben las neuronas A8 y A9 a dosis antipsicóticas relevantes. Estos hallazgos, confirman los estudios bioquímicos que han pronosticado la menor propensión de los fármacos de segunda generación, a causar efectos secundarios extrapiramidales a dosis que tienen efectos antipsicóticos.

Hay hallazgos clínicos que muestran que el sistema glutaminérgico está hipoactivo en la esquizofrenia. Estudios comportamentales en roedores han reproducido esto, utilizando fenciclidina y dizolcipina (MK801) que bloquean el canal NMDA glutamato y provocan una hiperactividad comportamental. El aripiprazol, la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona, que poseen propiedades D2A y 5HT2, impiden una hiperactividad inducida por dizolcipina, lo que sugiere que estos fármacos aumentan indirectamente la actividad glutaminérgica. Esto se ha confirmado por la observación que la clozapina, la olanzapina y la quetiapina, pero no así los antipsicóticos de primera generación, invierten la inhibición de la respuesta de sobresalto («startle reponse») provocada por la dizolcipina, la apomorfina o las amfetaminas (Duncan y cols., en prensa).

Estos estudios demuestran que los antipsicóticos de segunda generación tienen perfiles comportamentales que pueden ser claramente diferentes de los fármacos antipsicóticos de primera generación y que, en algunos casos, con diferencias entre ellos. Sin embargo, las diferencias entre los fármacos de segunda generación son aún tema de debate. Los fármacos antipsicóticos de segunda generación tienen un margen muy amplio entre las dosis predictivas para una eficacia antipsicótica y la dosis predictiva de causar efectos secundarios extrapiramidales. En estudios por discriminación entre fármacos, la olanzapina como sustituto de la clozapina y la quetiapina, también muestra un perfil comportamental parecido al de la clozapina. Sin embargo, el aripiprazol, la risperidona, el sertindol, la ziprasidona, y puede ser que otros, poseen un perfil que difiere del grupo de la clozapina, pudiendo acaso reflejar su potente acción de antagonista de los receptores 5HT2. El amisulpride no tiene cabida en ninguna de estas dos categorías pero ha demostrado tener un perfil diferente al de los antipsicóticos de primera generación (Martinot Paillere-Martinot y cols., 1996; Perrault, 1997).

Perfil riesgo/beneficio de los medicamentos antipsicóticos de la segunda generación.

Se han hecho varias afirmaciones respecto a la eficacia y la seguridad de los antipsicóticos de la segunda generación, demostrando que reducen en gran parte el riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía. Al punto que, cada vez más, da la impresión que parecieran convertirse en la primera opción de tratamiento para la esquizofrenia (Lieberman, 1996). Sin embargo, al desarrollar los perfiles de riesgo/beneficio de estos medicamentos, y el desconocimiento de la naturaleza exacta del impacto de las ventajas clínicas de estos fármacos, no conocida aun bien del todo, motivó al grupo de trabajo a examinar toda la evidencia relevante, incluyendo estudios controlados, doble ciegos, aleatorizados, los análisis derivados de los estudios abiertos y los reportes de casos.

En vista del hecho de que existen diferencias considerables en el número de estudios y, dada la cantidad de información disponible para evaluar los medicamentos, se decidió puntualizar por regla general, que los antipsicóticos de segunda generación son por lo menos tan eficaces contra los síntomas positivos de la esquizofrenia, como los antipsicóticos de primera generación, con un perfil de cierta ventaja sobre los síntomas negativos.

Sin embargo, ahondando en este último punto, aunque los antipsicóticos de segunda generación se introducen con la etiqueta de ser más eficaces que los de primera generación sobre los síntomas negativos, la práctica diaria ha demostrado que si analizamos esto de forma global, la superioridad de estos medicamentos puede presentar dudas. Estas dudas tienen una base más nosológica que farmacológica, ya que la mayoría de los estudios comparativos parten de una diferenciación categórica (positivos frente a negativos), mientras que la clínica habla a favor de clasificaciones dimensionales.

Es evidente que si se utilizan los ítems de síntomas negativos de la BPRS, o la subescala de síntomas negativos de la PANSS, los resultados indican que todos los antipsicóticos (APS), tanto los de primera como los de segunda generación, mejoran los síntomas negativos, pero la impresión clínica no concuerda con estos resultados. Por otra parte, los APS de segunda generación también se introdujeron con el mensaje de que eran eficaces sobre los síntomas negativos al igual que la clozapina, pero sin sus efectos indeseables. En ningún momento se precisó qué, se entendía como síntoma negativo, es decir, no se especificó si eran los primarios o los secundarios, los transitorios o los permanentes o, si se incluían los síntomas afectivos y los cognitivos dentro de estos síntomas negativos.

Así, la evidencia de que los antipsicóticos de segunda generación consiguen una mejoría de las funciones cognitivas también es contrastante (Keefe y cols., 1990, Meltzer y cols., 1999).

En términos de seguridad se coincide, que presentan menos riesgos de inducir síntomas motores extrapiramidales agudos que los antipsicóticos de primera generación. Aparte de esto, los perfiles de riesgo difieren ampliamente entre los fármacos más novedosos. El aumento de peso es un buen ejemplo, (Allison y cols., 1999): se ha comprobado que la clozapina y la olanzapina producen un mayor aumento de peso que los antipsicóticos de primera generación. También, en otros aspectos de seguridad los fármacos de segunda generación no siempre han demostrado tener más ventajas que los de primera generación. Por ejemplo, la clozapina produce disfunciones sexuales (Hummer y cols., 1999) y la risperidona y el amisulpride producen un incremento de prolactina (Kleinberg y cols., 1999). Con respecto al aripiprazol y la ziprasidona aún no se dispone de suficiente experiencia clínica en América Latina para evaluar su perfil de eventos adversos.

La tabla 2 señala un listado de efectos secundarios inducidos por fármacos antipsicóticos. Mientras algunos de estos (por ejemplo, efectos secundarios extrapiramidales), son más frecuentes con los antipsicóticos de primera generación, otros (como el aumento de peso), pueden ser más destacados en fármacos de segunda generación. Es importante observar que se trata de un listado no ponderado que no diferencia entre los perfiles de riesgo de los varios fármacos disponibles. La tabla tampoco refleja la relevancia clínica de los efectos adversos citados.

Diferentes publicaciones muestran la importancia del uso de antipsicóticos de segunda generación por la mayor adherencia al tratamiento debido a sus menores efectos secundarios.

No obstante, debe hacerse una revisión continua de documentos como el presente, ya que la experiencia clínica aporta nuevos conocimientos, por ejemplo, la asociación relativamente reciente entre antipsicóticos de segunda generación, obesidad y diabetes, que a la luz de recientes observaciones muestra dos eventos independientes: cetoacidosis diabética y casos nuevos de diabetes.

La cetoacidosis diabética puede ocurrir tempranamente en el tratamiento y no estar asociada a ganancia de peso. En cuanto a los casos nuevos, el empeoramiento de la tolerancia a la glucosa, ocurre en el marco de un período de tiempo prolongado, a menudo, pero no siempre, asociado con ganancia de peso. También se han reportado casos de muerte con el uso de algunos de estos antipsicóticos (Koller and Doraiswamy. *Pharmacotherapy*. 2002;22:841; Koller et al. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1123; Koller et al. *Am J Med*. 2001;111:716).

Tabla 2. Efectos adversos de fármacos antipsicóticos.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central	Efectos sobre el Sistema Nervioso Autónomo
Extrapiramidales agudos:	Sequedad de boca
Distonia	Estreñimiento
Discinesia	Pérdida de acomodación (visión borrosa)
Acatisia	Retención urinaria
Parkinsonismo	Sialorrea
Extrapiramidales tardíos:	Rinitis
Discinesia	Efectos endocrinos y sexuales
Distonia	Incremento de la prolactina
(Acatisia)	Ginecomastia
Alteraciones en el EEG	
Crisis convulsivas	Galactorrea
Sedación	Irregularidades menstruales
Confusión	Aumento de peso
Síndrome neuroléptico maligno	Trastornos del metabolismo de la glucosa y de los lípidos
	Trastornos sexuales
Efectos cardiovasculares	
Hipotensión ortostática	Disminución de la libido
Alteraciones en el ECG	Disfunciones orgásmicas
Taquicardia	Disfunción eréctil
Taquiarritmia	Trastornos de la eyaculación
Segmento ST descendido	Volumen reducido
Ondas u aplanadas	Eyaculación precoz
Prolongación del intervalo QT	
Efectos hematológicos	
Leucocitosis	Efectos cutáneos
Eosinofilia	Reacciones alérgicas
Trombocitopenia	Fotosensibilidad
Leucopenia, Agranulocitosis	Dermatitis sbeorreica
Efectos gastrointestinales y hepáticos	
Trastornos de la motilidad	Efectos oculares
Aumento de las enzimas hepáticas	Cambios en el cristalino
Ictericia colestática	Retinopatía pigmentaria

Estos hallazgos son tan relevantes que en los EUA, motivó la realización de un Consenso sobre fármacos antipsicóticos y Obesidad y Diabetes con la participación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Psiquiátrica Americana, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica, y la Asociación Norteamericana para el Estudio de la Obesidad; las conclusiones de ese Consenso fueron publicadas en Diabetes Care, Volumen 27, Número 2, pág. 596, Febrero 2004, de donde se reproducen las siguientes tablas:

Tabla 3. Consenso ADA sobre antipsicóticos: anomalías metabólicas de los antipsicóticos de segunda generación.

Fármaco	Ganancia de peso	Riesgo de diabetes	Empeoramiento del perfil de lípidos
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	d	d
Quetiapina	++	d	d
Aripiprazole*	+/-	-	-
Ziprasidona*	+/-	-	-

+ = efecto incrementado; - = sin efecto; d = resultados discrepantes.
* fármacos recientes con datos limitados a largo plazo.

Tabla 4. Recomendaciones para la evaluación basal de pacientes, previas al inicio de tratamiento antipsicótico.

Consenso ADA sobre antipsicóticos: protocolo de monitoreo para pacientes con antipsicóticos de segunda generación*.

	Línea basal	Corto plazo			Largo plazo		
		4 sem	8 sem	12 sem	C/4 meses	Anual	C/5 años
Historia personal/familiar	X					X	
Peso (IMC)	X	X	X	X	X		
Circunferencia abdominal	X					X	
Presión sanguínea	X			X		X	
Glucosa en ayuno	X			X		X	
Perfil de lípidos							

* Evaluaciones más frecuentes se pueden requerir basados en el estado clínico

Otro aspecto que merece unas pocas líneas es el referente al Síndrome Metabólico, del cual se sugiere considerar lo siguiente (Cuadro 1):

Cuadro 1.

El diagnóstico se establece cuando están presentes >3 de los factores de riesgo.

Factores de riesgo	Mediciones definidas
Obesidad abdominal	Circunferencia abdominal
Hombres	>102 cms. (>40 pulgadas)
Mujeres	>88 cms (>35 pulgadas)
Triglicéridos	>150 mg/dl
HDL-C hombres	<40 mg/dl
HDL-C mujeres	<50 mg/dl
Presión sanguínea	>130/85 mm Hg
Glucosa en ayuno	>110 mg/dl

NCEP ATP III, JAMA. 2001;285:2486.

Por lo que respecta a la incidencia y prevalencia, se requiere de mayor investigación por lo que se sugiere se efectúen Consensos como el de la ADA en cada uno de nuestros países ya que, la variabilidad genética es un factor que podría jugar un papel importante en la aparición de efectos adversos metabólicos como los señalados; según lo postulado por algunos autores en el sentido de que, el paciente esquizofrénico presenta precisamente una variabilidad genética que le predispone al desarrollo de diabetes mellitus en mayor proporción que al resto de la población general.

De tal manera que para conocer el impacto de estos eventos adversos en la población latinoamericana es necesario realizar estudios observacionales a mediano y largo plazo, como los que actualmente ya se están efectuando en algunos de nuestros países, considerando las variables mencionadas en las tablas precedentes, lo que sin duda permitiría la mejor toma de decisiones.

Por lo pronto, el antipsicótico de primera elección podría determinarse en base a su tolerabilidad y la historia médica del paciente.

Dada la diferencia de los perfiles de riesgo, se acordó describir los fármacos de segunda generación presentes en el continente, siguiendo las mismas líneas del documento original, cada uno por separado, y en orden alfabético. Aunque las indicaciones para los medicamentos de la segunda generación últimamente se han ampliado para incluir trastornos como el trastorno bipolar, la depresión psicótica, la psicosis y la agitación de la demencia, etc.; estos perfiles se enfocan principalmente en la seguridad y eficacia de los medicamentos de la segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia.

Amisulpride

El amisulpride es una benzamida sustituida y tiene efectos antagonistas de los receptores D2 y D3 (Coulter y cols., 1996, Schoemaker y cols., 1997, Sokoloff y cols., 1992). Su eliminación es bifásica con una eliminación terminal de vida-media de aproximadamente 12 horas (Dufour & Desanti 1988). En estudios con pacientes con síntomas primarios negativos de esquizofrenia, el amisulpride (dosis de 50 a 300 mg/día) tuvo más eficacia que el placebo (Loo y cols., 1994, Boyer y cols., 1995, Danion y cols., 1999, Paillere-Martinot y cols., 1995). Aunque en estudios anteriores se llegaron a utilizar dosis de hasta 1200 mg, hoy en día se consideran innecesarias estas dosis tan altas (Colonna y cols., 2000, Möller y cols., 1997, Peuskens y cols., 1999, Puech y cols., 1998, Wetzell y cols., 1998). En pacientes con síntomas positivos, dosis más elevadas de 400 a 800 mg/día de amisulpride produjeron una reducción en la media de puntuación de BPRS, similar a los obtenidas con haloperidol (5 a 40

mg/día), (Delcker y cols., 1990, Möller y cols., 1996) o flupentixol (25 mg/día), (Hillert y cols., 1994, Wetzell y cols., 1998). En pacientes gravemente enfermos de esquizofrenia, el amisulpride produce una mejoría de los síntomas afectivos, mayor que la de los antipsicóticos de primera generación como el haloperidol o el flupentixol (Rein y cols., 1998).

Existe información en ensayos clínicos con controles de placebo de que dosis más bajas de amisulpride mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia, lo que parece sugerir que al antagonista de ambos receptores 5-HT_{2A} y D₂ no es esencial para aliviar síntomas negativos o provocar pocos efectos extrapiramidales (Scatton y cols., 1994). Los efectos extrapiramidales inducidos por el amisulpride son dosis dependientes. En ensayos comparativos el nivel de incidencia se espera menor que el causado por el haloperidol, el flupentixol o la flufenazina. A dosis más elevadas, la incidencia de efectos neuroendocrinológicos adversos es similar a los observados en pacientes tratados con Haloperidol (Hillert y cols., 1994). El amisulpride provocó mayores incrementos de prolactina que el haloperidol y el flupentixol (Hillert y cols., 1994) y menos discidencia tardía que el Haloperidol en el tratamiento a largo plazo de pacientes con esquizofrenia (Colonna y cols., 2000, Rein, 1999). Un estudio encontró que el amisulpride estaba asociado a un menor aumento de peso que la Risperidona (Peuskens y cols., 1999).

El perfil de amisulpride es diferente al de los demás antipsicóticos de segunda generación por lo que representa otra alternativa terapéutica, pudiendo ser utilizado en la clínica como de elección tanto para los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia.

Aripiprazol

El aripiprazol es un agente antipsicótico, derivado de la quinolinona, (Semba, Watanabe, Kito, et al, 1995). Presenta la siguiente fórmula molecular: 7-[4-[(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2(1H) quinolona, C₂₃H₂₇C₁₂N₃O₂, de elección en el tratamiento del paciente con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, con un mecanismo de acción diferente en relación a los antipsicóticos de segunda generación antagonistas.

La ventaja terapéutica que se espera con el uso de aripiprazol, esta asociada a su diferente mecanismo de acción, estabilizador del sistema dopamina-serotonina (Stahl, 2001a; Stahl, 2001b), es un agonista parcial de los receptores D₂ y presenta una baja afinidad por los receptores D₄ (Kikuchi, Tottori, Uwahodo, et al, 1995), asimismo, es un agonista parcial de los receptores 5HT_{1a} (Jordan, Koprivica, Chen, et al, 2002), por lo que se asocia con un efecto ansiolítico y

antidepresivo (Stahl, 1994). Este mecanismo es similar al observado con clozapina o ziprasidona (Sprouse et al, 1999), también contribuye a disminuir los síntomas extrapiramidales al incrementar la liberación de dopamina en el estriado (Weinberger et al, 1995) y, mejora los síntomas negativos y cognoscitivos favoreciendo la liberación de dopamina en corteza prefrontal (Bantick et al, 2001). Es un antagonista de los receptores 5HT_{2A} (Jordan et al, 2004), mecanismo que favorece la reducción de síntomas extrapiramidales y mejora los síntomas negativos y cognoscitivos (Meltzer et al, 2003).

Además aripiprazol es un antagonista moderado de los receptores 5HT_{2C}, 5HT₆ y 5HT₇ y en el receptor transportador de serotonina, al no tener una alta afinidad por los receptores 5HT_{2C}, es de esperarse que el incremento de peso no sea un problema al administrar aripiprazol, el antagonismo en el transportador de serotonina favorece un efecto antidepresivo mientras que el efecto al presentar antagonismo en los otros receptores serotoninérgicos se desconoce ya que no es claro en la actualidad, el efecto funcional de estos receptores (Keck et al, 2003).

La afinidad de aripiprazol a los receptores δ_1 y H₁ es moderada y presenta una muy baja afinidad por receptores M₁ (Semba et al, 1995). Este perfil sugiere que aripiprazol tiene un menor riesgo de hipotensión ortostática, un menor incremento en la estimulación del apetito y menor sedación, además de no asociarse con efectos anticolinérgicos. Estas características le confieren un alto perfil de eficacia y seguridad, por lo que controversialmente se le ha llegado a considerar un antipsicótico de tercera generación (Keltner et al, 2002).

Debido a su agonismo parcial, los efectos del aripiprazol sobre el sistema de segundos mensajeros (AMPC) son esencialmente estabilizadores, esto es, conserva los efectos del haloperidol cuando hay un exceso de dopamina pero el bloqueo no llega al grado en el cual empezarían a producirse efectos adversos extrapiramidales. Por otra parte, si hay una deficiencia de dopamina, sus efectos serán esencialmente agonistas.

En la vía mesolímbica, aripiprazol reduce el exceso de actividad dopaminérgica pero el efecto de agonista parcial impide que el bloqueo sea excesivo, de tal manera que protege al paciente de los síntomas extrapiramidales o la hiperprolactinemia

El perfil de seguridad y tolerabilidad, con relación a otras alternativas terapéuticas lo propone como otra opción eficaz para el manejo del paciente esquizofrénico, puesto que posee una menor afinidad que otros antipsicóticos por los receptores histamínicos, muscarínicos y adrenérgicos. Posee un mejor perfil de seguridad, principalmente el aumento de peso y su relación con hiperglicemia e hiperlipidemia y diabetes mellitus, que se reportaron como poco frecuentes durante los estudios clínicos previos a su comercialización.

Aripiprazol está aprobado e indicado para el tratamiento de los episodios agudos de esquizofrenia y para el mantenimiento de la mejoría clínica con una terapia continua. También está indicado en el tratamiento de episodios de manía aguda asociado con desórdenes bipolares 1 y episodios mixtos del trastorno bipolar con o sin características psicóticas (Keck et al, 2003a; Lyseng-Williamson et al, 2004) y, en pacientes con Alzheimer con síntomas psicóticos (Green, 2004). Esta última indicación está en proceso de aprobación por la FDA.

Clozapina

La clozapina fue el primer antipsicótico que trató de manera efectiva los síntomas de la esquizofrenia con un riesgo mínimo de inducir efectos secundarios motores extrapiramidales (Fitto & Heel, 1990; Kurtz y cols., 1995). Además, la clozapina es más eficaz que los antipsicóticos de primera generación en las esquizofrenias resistentes al tratamiento (Kane y cols., 1988; Fleischhacker 1999a) y, también muestra ventajas en el tratamiento de síntomas negativos (Kane y cols., 1988; Claghorn y cols., 1987). Las ventajas de la medicación parecen deberse al hecho de que no bloquea los receptores dopaminérgicos nigrostriatales (D2) de los ganglios basales de la forma en que lo hacen los antipsicóticos de primera generación (Farde y cols., 1992). Sin embargo, aún no está claro cual de las muchas propiedades farmacológicas de la clozapina es responsable de su perfil clínico (Coward, 1992). Algunos autores piensan que su fuerte efecto antiserotonérgico es la base de la eficacia terapéutica, mientras que otros se inclinan a que se debe a su antagonismo dopaminérgico D1, a sus propiedades antiadrenérgicas e incluso sus efectos antimuscarínicos (Kion & Lieberman, 1996).

Desgraciadamente, la clozapina tiene una toxicidad hematológica selectiva contra los glóbulos blancos sanguíneos, polimorfonucleares, en alrededor de un 1.0% a 1.5% de los pacientes expuestos al fármaco por un periodo mínimo de seis meses (Alvir y cols., 1993). Dado su alto riesgo de producir agranulocitosis, el empleo de la clozapina ha sido restringido en la mayoría de los países únicamente para el tratamiento de aquellos pacientes que no han respondido a un tratamiento con por lo menos dos fármacos antipsicóticos diferentes y los psiquiatras no recomiendan su uso como tratamiento farmacológico inicial (Alvir y cols., 1993).

Sin embargo, hay evidencia de que los niveles en sangre pueden orientar un tratamiento con clozapina, por lo que es recomendable un programa de monitoreo progresivo, lo que impacta positivamente en la reducción del riesgo de que se presente agranulocitosis (Van der Zwaag y cols., 1996). El consentimiento informado asociado al programa de monitoreo hematológico del paciente, es condición necesaria para la in-

dicación de este fármaco como medida de farmacovigilancia. No se conoce aún por qué en algunos pacientes, la clozapina no desarrolla todo su efecto después de un tratamiento de seis meses (Carpenter y cols., 1995, Lieberman y cols., 1994). La decisión de continuar un tratamiento con clozapina mientras solo se haya obtenido una respuesta parcial, es difícil mientras no exista un predictor de respuesta claro.

Las dosificaciones empleadas en los Estados Unidos y en Latinoamérica son de aproximadamente el doble que la dosis media diaria utilizada en Europa (200-300 mg/día). Algunos de los efectos secundarios de la clozapina, como crisis convulsivas, disfunción sexual, dependen de la dosis o de la concentración plasmática (Fleischhacker y cols., 1994, Haring y cols., 1994, Hummer y cols., 1999). Las discrepancias en las dosis recomendadas se corresponden con las discusiones sobre los niveles óptimos de clozapina en plasma. Uno de los últimos informes sobre este tema argumenta de forma convincente que los niveles de plasma óptimos pueden estar entre 200 a 250 ug/ml, y reconoce que bastantes pacientes han respondido de forma satisfactoria con niveles por debajo de estas cifras (Van der Zwaag y cols., 1996). Experiencia similar se registra en muchos países Latinoamericanos. Como apunte añadimos que la clozapina ha sido utilizada con éxito para el tratamiento de la discinesia tardía, las psicosis inducidas por L-dopa en pacientes con enfermedades de Parkinson y en trastornos bipolares que no responden a tratamiento (Lieberman, 1997). Asimismo se debe resaltar su aprobación en pacientes con alto riesgo suicida.

En Colombia existe la presentación de Clozapina de 25 mgs., la cual es usada como hipnótico de manera tradicional desde hace 20 años, a pesar de no ser una indicación aprobada por la casa farmacéutica.

Olanzapina

La olanzapina se asemeja a la clozapina, tanto en su estructura como en su perfil farmacológico (Bymaster y cols., 1996). La olanzapina tiene una vida media en plasma de alrededor de 30 horas (Eli Lilly Company, datos adjuntos). Estudios sobre dosificación recomiendan dosis entre 5 a 20 mg/día. Ha sido estudiada en profundidad en la clínica tanto en estudios con controles placebo como en estudios comparativos con fármacos activos (Beasley y cols., 1996, Tollefson y cols., 1997). En un amplio estudio multicéntrico de seis semanas de duración con casi 2.000 pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, la olanzapina a 15 mg/día (dosis media modal), era significativamente superior a 10 mg de haloperidol en la puntuación total de los BPRS y la PANSS (Tollefson y cols., 1997). También obtuvo una mayor respuesta para los síntomas negativos y los síntomas depresivos la olanzapina que el haloperidol (Tollefson y cols., 1998).

Es importante reseñar que los resultados sobre los síntomas negativos derivan de «Path analysis» a posteriori, de datos recogidos en pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia y aun no se ha podido demostrar que la olanzapina tenga un efecto positivo sobre los síntomas negativos primarios o los estados de déficit. Todos los efectos terapéuticos de la olanzapina se mantienen durante largos periodos de tiempo, como el estudio citado comparativo contra placebo y contra haloperidol, que tuvo una duración de un año. Los amplios estudios de olanzapina contra haloperidol no son diseños «intent o treat» ya que incluyen únicamente los que respondieron a la olanzapina o al haloperidol, pero los ensayos de 6 semanas de duración proporcionan información importante sobre seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo (Dellva y cols. 1997, Tran y cols., 1998, Hamilton y cols., 1998). En todos los ensayos clínicos y todos los niveles de dosificación los síntomas extrapiramidales inducidos por la olanzapina, a excepción de acatisia, no eran mayores que los encontrados en los pacientes que tomaron placebo y sumaban un total de alrededor un 20% (Tran y cols., 1998). La olanzapina tiene un riesgo significativamente menor de producir discinesia tardía que el haloperidol (Beasley y cols., 1999). Se necesitan estudios a largo plazo para poder confirmar estos hallazgos para poder llevar a cabo tratamientos prolongados y de mantenimiento con este fármaco y otros fármacos antipsicóticos de segunda generación.

Como ocurre con casi todos los fármacos antipsicóticos de segunda generación (Allison y cols., 1999), el tratamiento con olanzapina produce un aumento de peso significativo en un número considerable de pacientes (Beasley y cols., 1996, Tollefson y cols., 1997, Weiss y cols., 1998) y, según lo referido anteriormente, la olanzapina parece tener un mayor riesgo de inducir este efecto secundario que otros fármacos de segunda generación, relacionándosele también con hiperglicemia, hiperlipidemia y diabetes mellitus.

Datos recientes indican que los pacientes con olanzapina tienen un incremento significativamente menor de prolactina que otros pacientes en tratamiento con haloperidol o con risperidona (Purdon y cols., 1999). Los hallazgos de laboratorio incluyen incrementos transitorios de enzimas hepáticas. También han aparecido hepatitis y falla hepática aunque formando parte de otras enfermedades concomitantes (se adjuntará referencia).

A pesar de su parecido con la clozapina, no existe evidencia que la olanzapina comparta el riesgo de inducir discrasias sanguíneas. Sólo existen unos pocos casos documentados en la literatura de neutropenia inducida por olanzapina. Dada la extensión del uso de este fármaco, estos casos (Steinwachs y cols., 1999, Naumann y cols., 1999), no parecen justificar más precauciones que las empleadas para la monitorización de cualquier otra medicación antipsicótica en algunos países. La Olanzapina, también ha sido autorizada para el tratamiento de la manía.

Actualmente se está iniciando la comercialización en América Latina de la presentación parenteral de olanzapina con indicaciones precisas para el manejo del paciente agitado con esquizofrenia, manía bipolar y demencia, con un perfil favorable de eficacia y seguridad (Wright y cols. 2001, Meehan y cols. 2001, Meehan y cols. 2002). Alcanza concentraciones plasmáticas máximas 15 a 45 minutos después de su aplicación intramuscular (vs 3-6 horas para una dosis oral equivalente, Eli Lilly Co.), representando la más novedosa medicación en el armamento para el tratamiento de la agitación aguda en estados psicóticos, calmando al paciente sin sedación excesiva.

Quetiapina

Este derivado de la debenzotiazepina se asemeja en su estructura a la clozapina, pero su farmacología preclínica es diferente, especialmente en lo que se refiere a su falta de efectos anticolinérgicos (Saller & Salam 1993). La quetiapina interactúa sobre una amplia gama de receptores de neurotransmisores, muestra afinidad para los receptores de la serotonina cerebral (5HT₂) y los receptores de dopamina D₁ y D₂. Se piensa que la combinación de antagonistas receptores con una mayor selectividad para receptores 5HT₂ que para los D₂, es la que contribuye a las propiedades antipsicóticas del medicamento y su baja propensión a producir efectos extrapiramidales.

La quetiapina no tiene afinidades apreciables para los receptores muscarínicos colinérgicos (Saller & Salama 1993). Su vida media es corta, alrededor de 3 horas, (Fulton & Goa 1995). Hasta el momento no se han podido identificar metabolitos activos. A pesar de su corta vida media, un estudio clínico sobre la efectividad de la quetiapina en dosis de 450 mg/día, administrados en dos o tres tomas, ha corroborado la viabilidad de dos tomas diarias (Fleischhacker y cols., 1995). Las dosis recomendadas varían entre 150 a 750 mg/día basándose en numerosos ensayos clínicos. En los estudios de fase I y fase II, la quetiapina ha demostrado ser superior al placebo (Arvanitis & Miller 1997, Hirsch y cols., 1996. Small y cols., 1997) y comparable a antipsicóticos estándar como la clorpromazina y el haloperidol a la mayoría de sus dosificaciones (Hirsch y cols., 1996, Arvanitis y Miller 1997). Los efectos de la quetiapina sobre los síntomas negativos parecen ser menos consistentes que los de otros compuestos de segunda generación, sin embargo, la impresión clínica global, el puntaje de la subescala PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) y el marcador de la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), de los pacientes con esquizofrenia mejoran con la administración de Quetiapina. El riesgo de inducir graves efectos extrapiramidales no es mayor que el del placebo, pero aun no se han publicado datos sobre la discinesia tardía. El incremento de enzimas transitorias del hígado, mareos e hipotensión ortostática, especialmente en los primeros días de tratamiento, han hecho recomendable el paulatino incremento de la dosis durante el inicio del tratamiento.

A diferencia de muchos otros antipsicóticos, la quetiapina no provoca un aumento sostenido de la prolactina en seres humanos (Link y cols., 1994, Small y cols., 1997). La eficacia a largo plazo de la quetiapina para la prevención de recaídas no ha sido verificada aún; sin embargo en ensayos abiertos se pudo comprobar su efectividad para mantener mejorías clínicas en pacientes que mostraron una respuesta inicial al tratamiento, indicando eficacia a largo plazo. También se ha comprobado la eficacia de la quetiapina para el tratamiento de pacientes ancianos con trastornos psicóticos y psicosis inducidas por sustancias en la enfermedad de Parkinson (MaMnaus y cols., 1999, Fernández 1999) y trastorno bipolar.

Risperidona

La risperidona es un derivado del benzisoxazol con un fuerte efecto antiserotoninérgico, antidopaminérgico y antiadrenérgico (Leysen y cols., 1998). La risperidona comparte muchos de los efectos farmacológicos de otros antipsicóticos de segunda generación, como el fuerte bloqueo de los receptores 5-HT₂ (5-hidroxitriptamina) de la serotonina, más que el de los receptores D₂ de dopamina, pero no tiene actividad anticolinérgica. Su vida media de eliminación es de entre 3,2 a 24 horas (Byerly y DeVane 1996) y uno de sus metabolitos, la 9-hidroxi-risperidona, es farmacológicamente tan activo como el compuesto madre. Se han utilizado dosis de entre 1 a 16 mg en ensayos clínicos, pero las recomendaciones actuales para el tratamiento de la esquizofrenia son de 2 a 6 mg/día.

Cuando se investigó la risperidona, tanto contra placebo como contra haloperidol, en dos grandes ensayos de fase III multicéntricos (Marder y Meribach 1994, Pesuken 1995), su eficacia antipsicótica fue significativamente mejor que la de placebo y similar a la de haloperidol a la mayoría de las dosificaciones. En los niveles recomendados de dosificación, la risperidona inducía significativamente menos efectos extrapiramidales que con 10 o 20 mg/día de haloperidol, sin embargo, un reciente estudio que ha comparado la risperidona contra el haloperidol en primeros episodios de esquizofrenia con dosis medias de aproximadamente 6 mg/día cada uno, encontró que en casi un 60% de los pacientes del grupo de la risperidona (dosis media 6.1 mg/día) aparecieron graves efectos extrapiramidales aunque esta cifra seguía siendo bastante inferior que el 83% de los pacientes tratados con haloperidol que desarrollaron efectos extrapiramidales. Las dos medicaciones mostraron similar eficacia antipsicótica (Emsley 1999). Este estudio, analizado bajo el punto de vista de un informe de Kopala y cols. (1997), es un buen ejemplo de cómo estudios de fase IV pueden influir favorablemente en las recomendaciones de dosificación y los perfiles riesgo-beneficio de los fármacos.

Kopala y cols., compararon la eficacia y tolerabilidad de dosis más bajas (2-4 mg) contra dosis más altas (5-8 mg) de risperidona con pacientes con primeros episodios. Encontraron que las dosis más bajas producían resultados superiores sobre los tres grupos de síntomas del PANSS. Además, no se observaron efectos extrapiramidales clínicamente significativos en pacientes a dosis de risperidona de 2 a 4 mg. Más evidencia post-marketing, se encuentra en un informe realizado por Miller y cols. (1998), quienes encontraron que en una muestra clínica, la risperidona producía síntomas extrapiramidales a un nivel intermedio entre la clozapina y los antipsicóticos de primera generación. El riesgo de la risperidona de inducir efectos extrapiramidales depende evidentemente de su dosificación. La media de efectos extrapiramidales por encima 12 mg diarios, es similar a la del haloperidol (Marder y Meibach 1994, Miller y cols., 1998, Peuskens 1995). En un estudio comparativo entre risperidona (dosis media diaria: 6.4 mg) y clozapina (Dosis media diaria: 291mg), los síntomas extrapiramidales eran pocos y leves (Bondolfi y cols., 1998). La risperidona, como los antiguos fármacos, es propensa a incrementar los niveles de prolactina, y existe evidencia considerable que aumenta su concentración en suero más que el haloperidol (Dickson y cols. 1995, Dickson y Glazer 1999).

La risperidona se ha mostrado más eficaz contra los síntomas negativos que el haloperidol y este efecto parece ser independientemente de su potencial de producir efectos extrapiramidales (Möller 1995). Sin embargo a este hallazgo hay que aplicar las mismas salvedades mencionadas para la olanzapina. Los resultados preliminares basados en informes de casos y series de casos también han mostrado efectos positivos en el tratamiento de niños y adolescentes (Mandiki, Sternlicht y Wells), requiriéndose de mayor información en otros grupos etarios como adultos mayores, y mujeres embarazadas (aunque esta consideración aplica para el resto de los medicamentos antipsicóticos de segunda generación).

La información preliminar y de estudios de seguimiento sugiere que la risperidona mantiene su efecto antipsicótico más allá del periodo de ocho semanas de duración del estudio doble ciego (Lindstron y cols., 1995). En trabajo de Marder (1998) los pacientes en tratamiento con risperidona tienen mayor inclinación a continuar bajo tratamiento psicosocial que los tratados con haloperidol (Rosennheck 1997). También se ha observado que la risperidona contrarresta las alteraciones comportamentales asociadas a la demencia (referencia pendiente de insertar) y, su utilización para esta indicación ha sido autorizada en varios países. Dos efectos adversos reportados de la risperidona son la sedación y la hipotensión ortostática, especialmente durante los primeros días de tratamiento, por lo tanto, como con la quetiapina se recomienda un paulatino incremento de la

dosis durante el inicio del tratamiento. También se refiere QT prolongado en casos de sobredosis que pueden llevar a arritmias, no obstante los hallazgos señalados deben ser más documentados puesto que, al momento, solo se alerta sobre su posible asociación, por lo que habrán de considerarse otros factores.

De entre los antipsicóticos de segunda generación en el mercado latinoamericano, es risperidona la que cuenta con otras presentaciones que no sean tabletas o cápsulas, ya que están disponibles la solución oral y la parenteral. Con la solución oral se permite un mejor ajuste de dosis óptima en grupos de población como niños y adolescentes y los adultos mayores. Si bien es necesario mencionar que se ha reportado la posible asociación del uso de risperidona solución oral con miocarditis, cardiomiopatía, muerte súbita inexplicable o suicidio, sin existir mayor evidencia al respecto, puesto que durante los últimos 10 años la presentación en tabletas de risperidona ha sido utilizada de manera cotidiana en nuestros pacientes con síntomas psicóticos con probada seguridad y tolerabilidad, por lo que ya no solo dependemos para su prescripción de las referencias al respecto en la literatura, sino de nuestra experiencia clínica.

En algunos países de América Latina también se cuenta con una presentación sublingual llamada Quicklet, precisamente por su rápida absorción y que facilita la aceptación por parte de algunos pacientes por su sabor dulce.

Con relación a la risperidona suspensión inyectable de liberación prolongada se menciona en la literatura médica que hace falta evidencia científica, sobre todo a largo plazo, para demostrar su eficacia y seguridad para el tratamiento del paciente con diagnóstico de esquizofrenia crónica.

Tomando en cuenta que en la mayoría de nuestros países no contamos aún con antipsicóticos de segunda generación de liberación prolongada y es incuestionable que en este momento quizás haga falta evidencia científica a largo plazo con su uso, también es incuestionable que la experiencia clínica con la presentación oral, da sustento para marcar la pauta en la toma de decisiones, considerando que esta presentación tiene indicaciones precisas que difieren de las del haloperidol, el flupentixol o el zuclopentixol

Visto de esta manera, la terapia antipsicótica para el paciente con esquizofrenia crónica, por medio de risperidona suspensión inyectable de liberación prolongada favorecería la adherencia terapéutica. Sería de primera elección en aquel gran número de pacientes con nula advertencia de enfermedad y que por ende rechazan cualquier tipo de medicación oral.

Sertindol

El sertindol tiene una alta afinidad para los receptores 5-HT_{2A}, D₂ y alfa (Dunn y Fitton 1996) y una vida-media de eliminación de tres días que es la vida-media más larga de cualquiera de los antipsicóticos de segunda generación. Como ocurre con otros compuesto de segunda generación su farmacología sugiere efectos sobre el sistema dopaminérgico que difieren de los fármacos tradicionales (Skarsfeldt 1995). Ensayos clínicos que comparaban sertindol con placebo y haloperidol pusieron de manifiesto resultados comparables a los de otros antipsicóticos de segunda generación (Zimbroff 1997, Tamminga 1996, Van Kammen 1996). En un estudio Europeo sobre las diferentes dosis posibles (Hale y cols., 1996) el sertindol a dosis de 16 a 24 mg, así como el haloperidol a 10 mg, eran significativamente más efectivos que sertindol a 8 mg.

La medicación tiene un bajo riesgo de producir EPA y parecer ser eficaz contra los síntomas negativos. Un estudio a largo plazo encontró cifras mucho más bajas de reingresos hospitalarios con sertindol que con haloperidol (Daniel y cols., 1998). Un efecto secundario poco frecuente que se ha reportado con sertindol es la reducción del volumen eyaculatorio, que podría explicarse por su potente efecto antiadrenérgico. El sertindol también provoca aumento de peso y una prolongación del intervalo QTc en el ECG (Van Kammen y cols. 1996, Zimbroff y cols. 1997). Este último efecto es más frecuente y más pronunciado que los observados en otros antipsicóticos de segunda generación.

Ziprasidona

La ziprasidona es un fármaco antipsicótico de segunda generación cuyo perfil farmacológico, farmacocinético y de eficacia y seguridad puede facilitar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Posee un antagonismo 5HTD₂ y D₂ (Seegery cols. 1995, Harrigan y Morrisey), farmacológicamente, se diferencia de otros fármacos por su potente efecto agonista 5HT_{1A} y por su inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina (Davis y Markham 1997, Tandon y cols. 1997). La ziprasidona tiene una vida media de 3,2 a 10 horas (Davis y Markham 1997). La dosis clínica recomendada varía entre 80 a 160 mg/día.

En ensayos clínicos en los que la ziprasidona fue comparada con placebo (Keck y cols., 1998) y/o con haloperidol (Keck y cols. 1998, Goff y cols. 1998), los síntomas negativos y positivos mejoraron de manera similar a otros antipsicóticos de segunda generación. En un ensayo controlado con placebo y de un año de duración en el que a los pacientes estables se les cambiaba o bien a ziprasidona o placebo la ziprasidona, tenía

una eficacia significativamente mayor que el placebo a la hora reducir el riesgo de recaídas inminentes (Arato y cols. 1997). La ziprasidona parece no inducir menor aumento de peso que otros antipsicóticos de segunda generación (Arato y cols. 1997). Presenta una elevación insignificante y transitoria de prolactina, asimismo no ha presentado agranulocitosis y tiene una baja incidencia de deterioro cognoscitivo. El efecto secundario más común es la sedación. El riesgo de producir efectos extrapiramidales en los ensayos clínicos era comparable a los de placebo (Keck y cols. 1998, Goff y cols. 1998).

La literatura médica reporta QT prolongado que puede llevar a arritmias cardíacas, fundamentalmente taquicardia helicoidal (Torsade de Pointes), por lo que la FDA alerta sobre su posible asociación, no obstante, no existen reportes actuales de muerte súbita.

Por ejemplo, en el corto plazo en los estudios controlados con placebo las dosis de ziprasidona entre 80 y >200 mg/día, produjo un incremento promedio del QTc en el rango de 6-10 mseg. En esos estudios el incremento promedio más largo del QTc se observó a dosis de 160 mg/día, en tanto que el incremento de dosis a >200 mg/día no prolongó más el QTc. En general, en los protocolos Fase II/III la incidencia total de eventos adversos entre los sujetos que recibieron ziprasidona (63.3%) fue menor que la incidencia en sujetos que recibieron haloperidol (74.1 %) Daniel y cols., 2003. Los eventos adversos más frecuentemente reportados en los sujetos tratados con ziprasidona fueron cefalea, somnolencia y náusea.

Las formulaciones para aplicación intramuscular (IM), son de elección en caso de urgencia, dada la dificultad para administrar medicamentos por vía oral a pacientes agitados y su rapidez de acción (Brook 2003). Para tal fin ha sido desarrollada la presentación parenteral de ziprasidona, la cual reduce la agitación aproximadamente a los 15 minutos de su aplicación, con una mejoría sostenida durante por lo menos 4 horas (Lesem y cols. 2001, Daniel y cols. 2001).

Recientemente se inició la comercialización de esta presentación en Latinoamérica, por lo que aún no se tiene suficiente experiencia en su uso, a diferencia de otras regiones del mundo.

Zotepina

La zotepina es una dibenzotiazina que bloquea receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos y noradrenérgicos (Goff y cols. 1998, Roth y cols. 1992). También es un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina, con una potencia comparable a la de los antidepresivos tricíclicos (Rowley y cols. 1998). Se consiguen concentracio-

nes estables en plasma después de 3 a 4 días (Otani y cols. 1992). La dosificación recomendada varía de 50 a 450 mg/día. Varios estudios clínicos doble-ciego han documentado su eficacia antipsicótica (Petit y cols. 1996, Fleischhacker y cols. 1989, Kliester y cols. 1991, Wetzel y cols. 1991, Dieterle y cols. 1991). Comparaciones con haloperidol han indicado sistemáticamente un menor riesgo de EPA para la zotepina (Petit y cols. 1996, Fleischhacker y cols. 1989).

La zotepina también ha sido empleada con éxito en un pequeño estudio que trataba a pacientes con síntomas negativos principalmente (Barnas y cols. 1992). Cuando los pacientes con síntomas estables eran cambiados o bien a placebo o bien a zotepina y tras un seguimiento de 6 meses, el riesgo de recaída era significativamente mayor en el grupo placebo (Cooper y cols. 1997). Hasta ahora no se han reportado casos de discinesia tardía. La sedación, crisis convulsivas y alteraciones transitorias en Test de la función del hígado han sido los únicos efectos adversos reportados, siempre dependientes de la dosis (Knoll Pharmaceuticals). No se ha reportado hasta el momento ningún efecto grave en el recuento de leucocitos.

2.4. Conclusiones

En Latinoamérica, por el momento, clínica y administrativamente los antipsicóticos de primera generación deben ser una opción terapéutica viable y en consecuencia su utilización debe ser estimulada.

Se tienen muchos años de experiencia clínica con los antipsicóticos de primera generación, lo que ha permitido conocer sus efectos indeseables a corto y largo plazo, no ocurriendo así con los de segunda generación, cuyos efectos indeseables a mediano y largo plazo se están conociendo y, de los cuales anexamos algunos de ellos en forma anecdótica (Tabla 5) o, lo serán en el futuro. Un ejemplo de ello son los efectos sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

El grupo de trabajo manifiesta su acuerdo con lo señalado en el borrador del primer documento y aporta algunas observaciones propias de la realidad latina. Para muchos de los antipsicóticos de segunda generación la mayor parte de la información científica proviene de ensayos clínicos fase II y III, antes de ser aprobados, llevados a cabo en grupos de pacientes muy seleccionados. Los enfermos esquizofrénicos varones, más crónicamente enfermos, más frecuentemente hospitalizados que probablemente habían respondido de una manera insuficiente a intentos previos de tratamiento y que normalmente se encontraban lejos de alcanzar una remisión completa durante el curso del ensayo clínico, constituyen el grupo núcleo en el cual se basa la valoración del riesgo/beneficio de las sustancias investigadas. Además, los ensayos utilizaron medidas de eficacia muy específicas, por lo tanto, la generalización de los resultados obtenidos de estos ensayos a la población de paciente con esquizofrenia es problemática.

La esquizofrenia afecta a muchas personas que raramente son consideradas en ensayos clínicos de fase II y III, incluyendo

Tabla 5. Efectos de los Antipsicóticos, de acuerdo a la experiencia de su utilización en Latinoamérica.

	HLP	CLZ	RIS	OLZ	OTP	AMI	ZIP	ARI
Antagonista 5HT ₂ >D ₂	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Eficacia sobre síntomas positivos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
> eficaz que HLP en s. Positivos	—	No	No	No	No	No	No	No
Menores EPS que HLP	—	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
EPS en relación a la dosis	Sí	No	Sí	+/-	No	+/-	No	No
Discinesia tardía	Sí	No	No?	No?	No?	No?	No?	No?
Menor incremento PRL que HLP	—	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Incremento PRL relacionado dosis	Sí	No	Sí	+/-	No	Sí	No	No
> eficaz que HLP en s. Negativos	—	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Mejora déficit cognoscitivo	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí?	Sí	Sí
Mejora síntomas afectivos	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Eficaz en pacientes resistentes	No	Sí	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?
Incremento de peso	+/-	Sí	+/-	Sí	No	No	No	No
Es pro-convulsivante	+/-	Sí	+/-	+/-	+/-	No	No	No
Produce sedación	+/-	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Produce hipotensión ortostática	No	Sí	No	+/-	Sí	No	No	No

Fuente: Informe de las observaciones de los diferentes países consultados.

HLP: Haloperidol, CLZ: Clozapina, RIS: Risperidona, OLZ: Olanzapina, AMI: Amisulpride, ARI: Aripiprazol.

entre estos, a pacientes femeninos, pacientes con pronunciada ideación suicida, pacientes con pronunciada agitación y hostilidad, pacientes que tienen además otros trastornos psiquiátricos o somáticos comórbidos y, pacientes cuya enfermedad es resistente a la medicación.

Además, las medidas de eficacia de estrecha definición, dicen poco sobre la carga que experimentan los familiares o sobre la vida de los propios pacientes, su satisfacción con el tratamiento, sus deseos y capacidad para llevar a cabo una actividad laboral y su rendimiento cognoscitivo. Las versiones que dan los pacientes y sus familiares sobre la enfermedad y sobre los efectos del tratamiento son raramente documentadas o consideradas sistemáticamente. Finalmente la mayoría de las investigaciones han examinado resultados a corto plazo. No es de sorprender que los resultados de ensayos clínicos muchas veces no se puedan trasladar a la práctica clínica.

En general, los antipsicóticos de segunda generación son, como grupo, más efectivos que los fármacos de primera generación a la hora de mejorar funciones cognoscitivas, y por lo tanto contribuye a un mejor funcionamiento social y mejor calidad de vida de los pacientes.

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación también pueden mejorar síntomas afectivos, especialmente síntomas depresivos. Evidentemente esto supone un hallazgo importante, dada la alta prevalencia de depresión y suicidios en la esquizofrenia (aunque no todos los suicidios en la esquizofrenia son atribuibles a una depresión). Sin embargo, está aún pendiente comprobar cómo se compara este efecto a la combinación de tratamiento antipsicótico con tratamiento antidepressivo (o con estabilizadores del humor). El efecto antidepressivo y la mejoría de los síntomas positivos resistentes también pueden tener algún efecto sobre la prevención de recaídas. Aunque existen escasos estudios a largo plazo, los datos disponibles sugieren que los efectos benéficos de los fármacos antipsicóticos de segunda generación se mantienen más allá de la fase aguda.

La prevalencia estimada del aumento de peso y de los trastornos potencialmente relacionados, como la diabetes mellitus e hiperlipidemia, continúa aumentando. Parece ser menos sedantes que los antipsicóticos tradicionales, lo que supone una ventaja para muchos pacientes, pero puede plantear algunos problemas para el tratamiento de pacientes agudos, agitados y agresivos (Fleischhacker 1999).

La mayoría de los fármacos antipsicóticos de segunda generación producen menos efectos secundarios endocrinos que los de primera generación asociada a la prolactina, incluyendo amenorrea. Se sabe poco de los trastornos sexuales inducidos por tratamiento antipsicótico. Es un tema frecuentemente des-

cuidado en los ensayos clínicos, o se ha estudiado presuponiendo que la manifestación espontánea de los mismos proporcionaría respuestas relevantes (lo que es, como mínimo, cuestionable).

Cuando se explora activamente la disfunción sexual, los pacientes tienen cifras de prevalencia similares tanto para el haloperidol como la clozapina (Hummer y cols. 1999). Las disfunciones sexuales suelen ser consideradas desde el único punto de vista de la prolactina elevada, lo que es tomar una perspectiva muy estrecha, ya que, aunque pudieran existir correlaciones, muchas disfunciones sexuales son independientes de la prolactinemia (Kleinberg y cols. 1999).

Una desventaja de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en algunos países de Latinoamérica es la falta de formulaciones parenterales, entre ellos los preparados «depot», que pueden ser de ayuda particular en ciertas instancias y podrían simplificar la utilización de un fármaco.

Hay pocos estudios rigurosos sobre la eficacia de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en niños y en adolescentes, careciendo de suficiente experiencia en su utilización, por lo que se debe ser más cauteloso con las dosis suministradas y se sugiere el uso de estos medicamentos con el consentimiento informado de los padres y en base al criterio clínico.

Existen consideraciones especiales en pacientes pediátricos: son particularmente sensibles a los efectos adversos. Propensos a discontinuar el tratamiento aun por eventos de intolerancia relativamente menores. Necesidad potencial de muchos años de tratamiento. Seguridad y tolerabilidad son las claves a considerar. El síntoma blanco primario en pacientes jóvenes es la agresividad. Los pacientes jóvenes tienen un riesgo mayor para presentar efectos neurológicos colaterales. (Bryden y cols. 2001).

Se sugiere promover estudios en estas poblaciones, dado que solo hay un estudio controlado con clozapina en niños y adolescentes (Kumra y cols. 1996) ,y no existen trabajos publicados sobre la efectividad de la olanzapina en estados psicóticos en la infancia, aunque la medicación ha sido empleada ampliamente en la práctica clínica en algunos países. Hay informes de casos sobre la eficacia de risperidona en niños, muchos de los cuales habían tenido una respuesta inadecuada a los agentes clásicos, pero no ha habido estudios controlados en el tratamiento de trastornos psicóticos en este grupo de edad. Esta falta de información grave sobre la seguridad y eficacia de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en niños exige la realización de estudios controlados para este segmento tan particularmente vulnerable de la población.

Otro aspecto a considerar son, los datos publicados sobre el uso de los fármacos antipsicóticos de segunda generación en pacientes de mayor edad con trastornos psicóticos, los cuales son también escasos. El envejecimiento supone un factor de riesgo para desarrollar discinesia tardía tras la administración de antipsicóticos de primera generación, debiendo tomar en cuenta ciertas consideraciones especiales para su uso, como el aumento de la sensibilidad a efectos anticolinérgicos, el que 80% de los pacientes ancianos tienen más de una enfermedad comórbida es lo que generalmente implica la polifarmacia, que incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas, además de la existencia de diferencias relacionadas con la edad en el metabolismo de los fármacos.

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación se han convertido en un pilar para el tratamiento de problemas del comportamiento y síntomas psicóticos en las demencias. La clozapina parece ser peor tolerada en los ancianos, que precisan de un incremento de dosis más lento con el fin de evitar la sedación, la confusión y la hipotensión ortostática. Los ancianos tienen también un mayor riesgo de sufrir agranulocitosis (Sweet y Pollack 1998). El control de los síntomas comportamentales en la demencia se ha convertido recientemente en un campo de prescripción de los fármacos antipsicóticos de segunda generación. Se reportan estudios con el uso de risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol con mejoría de los síntomas psicóticos de la demencia, sin embargo no se cuenta con resultados de su seguridad a largo plazo.

Otros grupos de la población donde se requiere mayor investigación con el uso de antipsicóticos de segunda generación, es el de las mujeres embarazadas y en período de lactancia.

Basándose en la proporción generalmente favorable de riesgo/beneficio de los fármacos antipsicóticos de segunda generación, se podría esperar una aceptación subjetiva de estos fármacos como la que se tiene con los antipsicóticos de primera generación, con el resultado de una mejor cooperación médico/paciente y una mejor calidad de vida. Los estudios que han incluido la evaluación de la calidad de vida entre las medidas utilizadas han confirmado estas expectativas (Bobes y cols. 1998, Hamilton y cols. 1998, Revicki y cols. 1999, Rosenhjeck y cols. 1997). Desgraciadamente, el número de estudios de este tipo es aún bajo y los métodos empleados para valorar la calidad de vida no están exentos de problemas (Katschnig y cols. 1997).

Es importante reseñar la escasez de datos existentes sobre los efectos de los fármacos antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de personas con enfermedades mentales en los Países de Latinoamérica.

Finalmente, se debe enfatizar que no en todos nuestros países contamos con estos medicamentos y en algunos otros con todas sus presentaciones, por lo que se propone considerar en esos casos el uso de los antipsicóticos de primera generación en pacientes con antecedentes de respuesta a su utilización y a continuación considerar la utilización de los de segunda generación en donde se encuentran disponibles y/o, en quienes no tienen esos antecedentes de respuesta, considerando el uso de Clozapina en pacientes resistentes y finalmente el uso en aquellos pacientes con obesidad o Diabetes Mellitus de los que hasta la actualidad la evidencia señala que tienen menor efecto sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos, puesto que la percepción actual del riesgo de alteración del QTc debe cambiar hacia la realidad médica que señala mayor importancia en los aspectos relacionados con hiperglicemia, resistencia a la insulina, ganancia de peso, diabetes, hiperlipidemia e hipercolesterolemia.

En síntesis, se deben considerar tanto los objetivos del tratamiento como los efectos indeseables ya conocidos de los antipsicóticos para su elección, así como la percepción del paciente, cómo se vivencia con su tratamiento, lo que repercute en su calidad de vida.

III. El contexto

El contexto de la aplicación de los fármacos antipsicóticos de segunda generación: oportunidades y limitaciones.

El grupo de trabajo coincide con lo planteado en el documento inicial, en señalar que, la esquizofrenia es una enfermedad de gran trascendencia para la salud pública. Aunque de relativa baja incidencia, es de larga duración y por ello de relativa alta prevalencia. Puede dar lugar a discapacidades y minusvalías y es grave en términos del sufrimiento que produce a los propios enfermos y a sus familiares. La estigmatización que conlleva la enfermedad trasciende generaciones y, obstaculiza los esfuerzos por rehabilitar e integrar a las personas que padecen la enfermedad.

El antecedente de la atención psiquiátrica en América Latina, no escapa a la realidad de otros países en vía de desarrollo, donde los métodos de tratamiento eran de limitada eficacia y a menudo tenían graves efectos secundarios. El internamiento en hospitales, el dictamen de incapacidades, por parte de autoridades judiciales, la no prioridad de la asistencia psiquiátrica, y en asignación de recursos, la no adecuada formación de los recursos o por lo menos la permanencia de los ya formados a nivel de las instituciones públicas y el descuido de las necesidades de los pacientes, entre otros aspectos, era la única respuesta que los responsables de la salud ofrecían para tratar los problemas de la esquizofrenia; desde luego repercutiendo negativamente en la recuperación del paciente y su rehabilitación.

Han aparecido muchos documentos instando a los gobiernos y a la sociedad a reconocer la necesidad de prevenir el abuso que sufren los enfermos mentales y a dotarles de asistencia adecuada. Uno de los documentos más contundentes a este respecto es la resolución adoptada por las Naciones Unidas (UN 119), que específicamente menciona la protección de personas que padecen una enfermedad mental e incluye, como uno de los derechos humanos, el derecho a recibir tratamiento. Varias organizaciones no gubernamentales han producido también una serie de declaraciones y documentos en el mismo sentido, aunque indican que los derechos humanos y la asistencia de las personas con enfermedades mentales están descuidados. Por lo tanto, la publicación de esta documentación es alentadora ya que testifica el aumento de la concientización sobre la necesidad de tomar medidas (Bojadjev 1997, Asociación Mundial de Psiquiatría, 1998).

La escasez de recursos y el peso de otros problemas, entre ellos guerras y situaciones de inestabilidad política y, la reaparición de enfermedades infecciosas como la tuberculosis, han

hecho que el progreso sea mucho más irregular en los países en vías de desarrollo.

Por ejemplo, Latinoamérica en general, se encuentra atravesando una grave crisis económica, política y social sin que se avizoren signos de mejoría, incluso, en algunos de nuestros países el nivel de corrupción gubernamental ha llegado a extremos impensables. De este modo, ni la salud ni la educación de la población han sido temas prioritarios, para ilustrarlo basta citar el caso de la mortalidad materno-infantil, que sigue teniendo un alto índice.

Por lo anterior, se debe poner énfasis en el marco legal en Latinoamérica, proponiéndose una «Resolución Ética», utilizando como soporte el mismo documento adoptado por las Naciones Unidas (U.N. 119), no solamente aplicable para el paciente, sino incluso para su familia.

Solo por citar tres casos particulares, tenemos que en Venezuela existe consenso en plantear y vigilar estos aspectos para su posible inclusión en la Nueva Ley Orgánica de Seguridad Social.

En tanto que en Colombia el asesor de la OPS, hizo énfasis en la conveniencia de incluir en este documento la necesidad de adecuar y transformar los servicios de Salud Mental existentes e implementar otros nuevos, así como, resaltar que se requiere el compromiso del Estado para garantizar el desarrollo de las políticas de Salud Mental, aún si, ello significa hacer frente a regulaciones de los Ministerios de Salud.

Por su parte, México cuenta dentro del Plan Nacional de Desarrollo correspondiente al sexenio 2000-2006, con el Plan Nacional de Salud, del que se desprenden nueve Programas Prioritarios de Salud Mental, uno de los cuales es el de Esquizofrenia, no obstante, se carece de recursos económicos para llevarlo a la práctica.

Es evidente pues, que no ha sido suficiente con la concientización sobre la necesidad de proteger los derechos humanos de los pacientes con enfermedad mental y la mejoría de los métodos de tratamiento para incrementar la prioridad sobre los programas de salud mental.

Un tercer elemento de vital importancia ha sido la reciente conversión de datos epidemiológicos sobre enfermedades mentales en términos económicos. Así, se hace claro que las enfermedades mentales son, en el momento actual, responsables de gran parte de la carga de enfermedades a

nivel mundial. La esquizofrenia es la novena causa más importante de incapacidad en el mundo y está entre las diez causas más importantes de discapacidad, no menos de cinco pertenecen al grupo de trastornos mentales (Murray y López 1996).

La probabilidad de que los programas de salud mental reciban en el futuro una mayor prioridad exige examinar los factores relativos a la introducción y el uso de los fármacos antipsicóticos de segunda generación. A mayor prioridad más recursos, suministrados, eso sí, bajo condiciones más estrictas. Las prioridades deberán incluir como mínimo las siguientes:

- 1- Información sobre la eficacia de intervenciones propuestas para un amplio uso y la demostración de la eficacia de costos en términos de reducción de síntomas, mejor calidad de vida y de integración social;
- 2- Mayor énfasis para asegurar la calidad de los servicios de asistencia psiquiátrica;
- 3- El establecimiento de alianzas con aquellos cuyas contribuciones a los programas pueden ser significativas;
- 4- El énfasis en la protección de los derechos humanos y la aplicación de principios éticos en los servicios prestados, en la investigación y en la educación; y
- 5- una evaluación del impacto de estos programas sobre su mejora global de la salud pública.

3.1. Efectividad y coste de la aplicación de fármacos antipsicóticos de segunda generación.

Se entiende por fármaco economía la mínima utilización de recursos con óptimos resultados en los cuidados para la salud.

Tras demostrar que los fármacos antipsicóticos de segunda generación son eficaces para el tratamiento de los síntomas de enfermedades mentales y sus consecuencias, es necesario proporcionar a las autoridades sanitarias públicas en general, una información cabal sobre los beneficios y costes de la utilización de nuevos tratamientos. El coste como factor aislado nunca debería ser considerado como criterio único para la aplicación de un nuevo tratamiento, ya que así, sólo se beneficiaría a algunos pacientes, dejando sin alternativas a muchos otros por razones presupuestarias, principalmente en las instituciones públicas, donde se utilizan como de segunda elección, lo que no es ético, pero sí práctico.

En el caso de los pacientes que adquieren el medicamento con sus propios recursos, su alto costo los orilla a decidir tomar dosis menores, que en la mayoría de los casos no son terapéuticas, pero consideran que así ahorran. En Latinoamérica el coste

promedio de los antipsicóticos de segunda generación a las dosis media oscila alrededor de los 200 USD mensual en tratamientos vía oral, en tanto que las presentaciones parenterales tienen un coste aproximado de 15 dólares por unidad.

Por lo anterior, es importante proporcionar información clara e inequívoca sobre el coste de los medicamentos. Esto es más importante en el ámbito de la psiquiatría que en otros campos de la medicina, por los prejuicios que pesan sobre ella y la estigmatización de la enfermedad mental, que pueden convertirse en obstáculos directos para invertir en el campo de la asistencia psiquiátrica.

Si bien en Latinoamérica no contamos con suficientes estudios objetivos costo/beneficio sobre antipsicóticos de segunda generación que sustenten su uso, en general son de muy alto costo al compararlos con los de primera generación, constituyen un arsenal terapéutico vigente y vanguardista que ha demostrado sus beneficios en la clínica, ya que no sólo logran mitigar síntomas sino también la reintegración psicosocial del paciente, lo que indudablemente repercute favorablemente al evaluar su costo-beneficio.

La esquizofrenia es una enfermedad potencialmente devastadora con un enorme impacto sobre las personas que la padecen, sus familiares, los sistemas de prestación de servicios y la sociedad en general. Este enorme impacto, a menudo a largo plazo, va asociado a un alto coste, que está siendo cada vez mejor investigado por los responsables de administrar presupuestos y recursos de salud mental. El desarrollo de tratamientos potencialmente más eficaces como son los fármacos antipsicóticos de segunda generación y la asistencia psiquiátrica, plantean cuestiones tanto económicas como sociales. Desde el punto de vista de «pastillas a pastillas», estos fármacos tienen un coste de adquisición (precio) mayor que los antipsicóticos de primera generación, lo que ha dado lugar a plantearse varias cuestiones económicas:

- ¿Afectan los fármacos antipsicóticos de segunda generación el coste total de la esquizofrenia?
- ¿Poseen estos fármacos repercusiones económicas compensatorias a largo plazo, es decir, ahorran dinero al reducir gastos a pesar del importe adicional que supone su adquisición?
- ¿Son efectivos de coste, es decir, los resultados que generan justifican los gastos?

Son pues tres las cuestiones: el coste, la compensación del coste y la eficacia del coste. A continuación se discutirán brevemente las barreras económicas a la utilización de estos nuevos fármacos.

¿Cuáles son los costes de la esquizofrenia?

Diversos estudios sugieren que los antipsicóticos de segunda generación comparados con placebo o haloperidol disminuyen el costo del tratamiento de la esquizofrenia al disminuir el costo de la hospitalización y al reducir las recaídas asociadas a la falta de cumplimiento del tratamiento debido a la presencia de efectos colaterales (Bagnall et al, 2003; Hamann et al, 2003; Hudson et al, 2003; Rosenheck et al, 2003a; Sernyak et al, 2003; Thieda et al, 2003; Tunis et al, 2004). Una revisión reciente del National Institute for Clinical Excellence (NICE) de Inglaterra encontró que el costo total del tratamiento de la esquizofrenia se reduce si se inicia el manejo con antipsicóticos de segunda generación (Mortimer, 2003).

Recientemente, se ha cuestionado el costo beneficio de los antipsicóticos de segunda generación por su asociación con eventos adversos como el aumento de peso y problemas metabólicos. Estos efectos secundarios deben ser tomados en cuenta para el análisis de coste/beneficio, ya que los diferentes perfiles de seguridad entre los antipsicóticos de segunda generación condicionan distintos índices de cumplimiento del tratamiento y de recaídas en consecuencia afectando dicho coste/beneficio.

El impacto de la esquizofrenia sobre componentes de la asistencia psiquiátrica y otros sistemas depende de la estructura y del compromiso global de un país con el tratamiento y la asistencia. Es necesario recordar esta especificidad del contexto cada vez que se toman en consideración los datos económicos. No obstante, se pueden sacar varias conclusiones del conjunto internacional de informaciones sobre el «coste de la enfermedad».

Parece incuestionable que en el tratamiento de la Esquizofrenia serían más prolongados los períodos asintomáticos del paciente cuando se utilizan los antipsicóticos de segunda generación en comparación con los antipsicóticos de primera generación. Aquí también juega un rol relevante el diagnóstico oportuno como un factor de importancia en la disminución de los costes.

El utilizar antipsicóticos de segunda generación indudablemente debe redundar en beneficio tanto del paciente, al mejorar su sintomatología disminuyendo el riesgo de aparición de efectos indeseables, como de las instituciones, al disminuir la posibilidad de hospitalizaciones prolongadas por esa causa. Además, al disminuir el riesgo de aparición de síntomas extrapiramidales también disminuye significativamente la necesidad de administrar un antiparkinsoniano, con la consecuente optimización de recursos.

Coste total: El coste agregado de la esquizofrenia es alto. Sin embargo, rara vez los responsables de la salud u otros que se interesan por la economía sanitaria valoran este hecho en su totalidad. Dada la cronicidad de la enfermedad (implica mayor número de atención en hospitalización y consulta externa), y la insuficiencia de los tratamientos (uso y abuso de medicamentos de poca utilidad para el tratamiento), los costes tienden a ser persistentes. No obstante, no en todos los países latinoamericanos se cuenta con suficiente información que nos permita evaluar la importancia de los costes de salud mental y específicamente de la esquizofrenia.

Gastos sanitarios: A pesar de la especificidad contextual de hallazgos empíricos, el impacto de la esquizofrenia sobre los presupuestos sanitarios es muy importante. En Inglaterra, por ejemplo, el 3% del gasto total del presupuesto del Servicio Nacional de Salud (NHS) se emplea para personas con esquizofrenia (Knapp 1997), mientras que se estima que el 38% del coste total para un grupo de incidencia puede alcanzar del 1.5% al 3% de los gastos sanitarios totales en el ámbito nacional (por ejemplo, Evers y Ament 1992; Rice y Miller 1998; de Hert 1996). Como se ha señalado, aún sin contar con datos objetivos el coste/efectividad resulta en una ventaja compensatoria del uso de los antipsicóticos de segunda generación.

Como ejemplo de lo que ocurre en América Latina tenemos el caso de Paraguay, país en el que existen 70 psiquiatras para 5,000,000 de habitantes. Ninguno se dedica a tiempo completo a la Salud Pública. El Hospital Neuropsiquiátrico de Asunción mantiene una población de alrededor de 400 pacientes internados, y se realizan alrededor de 60 consultas diarias. De toda esta población, aproximadamente el 40% son esquizofrénicos y la relación coste/beneficio es difícil de tener en cuenta ya que el estado no provee medicamentos, y considerando que el tratamiento de los pacientes psicóticos en el Paraguay es casi exclusivamente farmacológico, es necesaria y urgente una profunda transformación de la asistencia psiquiátrica, que incluya componentes psicosociales, ya que el simple reemplazo de los antipsicóticos de primera generación por los de segunda sería simplemente incrementar los costes.

Servicio de hospitalización: La esquizofrenia es la enfermedad psiquiátrica más frecuentemente diagnosticada en los hospitales de la especialidad, comprendiendo más del 40% de los internamientos, por ello, una cantidad considerable de los presupuestos totales dedicados a pacientes hospitalizados se destinan a partidas para personas con esquizofrenia y, en los estudios sobre esta patología se demuestra que la hospitalización es un servicio utilizado a largo plazo. La proporción del coste sanitario total de la esquizofrenia dedicada a la hospitalización, alcanza generalmente entre un tercio y dos tercios del coste total, incluso en países que ya han reducido considerablemente sus previsiones de hospitalización. Algunos ejemplos son el 4% en

Italia (Amadeo y cols. 1997); 38% en Alemania (Salize y Rössler 1996) y el 52% en Inglaterra (Kavanagh y cols. 1995), pero puede haber variaciones notables dentro de cada país (Haro y cols. 1998).

En México se evaluó el coste beneficio del tratamiento entre haloperidol, risperidona y olanzapina. En este estudio se observó que el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación disminuye las recaídas en mayor proporción que el haloperidol reduciendo el coste en un periodo de 5 años (Palmer et al, 2002). Estos hallazgos concuerdan con la tendencia de iniciar el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación para disminuir el coste directo de la esquizofrenia, siendo importante tomar en consideración la posibilidad de efectos secundarios, como los metabólicos, que impacten indirectamente en el coste total.

En tanto se dispone de estudios de farmacoeconomía sólida-mente fundamentados, la disminución de los días de hospitalización podría utilizarse como un indicador positivo de abaratamiento de los costes, permitiendo la atención y tratamiento de otros padecimientos neuropsiquiátricos, igualmente prioritarios.

Costes de otras instituciones: Suele prestarse menos atención a este tipo de gastos pero no por ello dejan de ser importantes los costes que tienen que soportar organismos que proporcionan asistencia médica y otros organismos del sector público. De entre estos impactos económicos, son notables los costes que recaen sobre los servicios sociales, los departamentos de vivienda y el sistema jurídico. En Estados Unidos por ejemplo el 2.7% de todos los costes de la esquizofrenia son imputables al sistema jurídico (Rice y Miller 1998), incluso sin contar con costes de víctimas. De aquí la importancia de buscar alternativas válidas para erradicar el estigma hacia el paciente, su familia y del equipo de salud mental.

Efectos económicos mixtos: Dependiendo de las disposiciones económicas mixtas vigentes en cada país, una proporción de estos costes iría a organizaciones caritativas no gubernamentales (ONGs) y a organismos privados con fines lucrativos, bien sea por ser los proveedores de dichos servicios o bien, por ser los que los financian. En algunos países, en especial en aquellos, en vías de desarrollo, las contribuciones de organismos no gubernamentales prevalecen sobre la actividad gubernamental, tanto cuantitativamente como cualitativamente.

Costes indirectos: A menudo hay costes «ocultos» o «indirectos» de la esquizofrenia que recaen sobre las personas con esquizofrenia, sobre sus familiares y sobre otros asistentes y la sociedad en general (Knapp, Amond y Percudani 1999). Las personas que padecen esquizofrenia tienen serias dificultades para encontrar un empleo en gran medida debido al estigma y discriminación. Su comorbilidad y mortalidad son ele-

vadas, al igual que la carga familiar que conlleva. Estas secuelas de la esquizofrenia suponen un coste, aunque son difíciles de cuantificar. Allí donde se han podido estimar estos costes, se ha comprobado que los costes indirectos son tan altos, o mayores, que los costes directos de tratamiento y asistencia (Lindström 1996, Kissling y cols. 1999, y Rice y Miller 1998). Sin embargo, se discute sobre cómo medir los costes de una productividad perdida (pérdida de empleo), con el consecuente aumento de las incapacidades laborales o pensiones por invalidez, así como, el tiempo empleado en ofrecer cuidados. Las diversas presunciones suelen producir magnitudes bastantes diferentes (Goeree y Cols. 1999).

Finalmente, existen «costes» de la esquizofrenia en sentido coloquial, en conexión con la angustia, el dolor y empobrecimiento de la calidad de vida, que no pueden ser reducidos de forma fácil o razonable a magnitudes monetarias pero, que deberían ser tenidos en cuenta en cualquier discusión sobre cómo tratar la enfermedad.

Hay que hacer una salvedad importante: los costes más altos de los nuevos medicamentos recaen solo sobre una parte del sistema sanitario (en su más amplia interpretación). Por ello y proporcionalmente, el impacto de los medicamentos más caros, será mayor para el sistema sanitario y en especial sobre componentes concretos (como podrán ser los presupuestos de farmacia). Estas informaciones, son de utilidad para el marketing de determinados medicamentos, son de una calidad variable y su relevancia seguirá siendo limitada hasta que haya sido examinado el impacto de los diferentes fármacos con relación a sus costes agregados y con relación a su coste-efectividad, ya que son estos factores los que deberían influir en la elección del tratamiento a seguir (además de datos clínicos y otros).

En este sentido, son trascendentes los datos sobre las alteraciones en el peso y la presencia de dislipidemias, que son problemas de salud pública en algunos de nuestros países, pues tienen una alta prevalencia en la población adulta (por ejemplo en México ver el estudio de Aguilar-Salinas y cols., 2004), por lo que es importante la vigilancia de estos parámetros en los pacientes que reciben un antipsicótico, ya que este tipo de tratamiento de acuerdo a los hallazgos recientes representa un factor de riesgo que se agrega elevando el coste del tratamiento.

Similarmente, las alteraciones de la glucosa y la relación de la diabetes con los antipsicóticos de segunda generación son importantes por la mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo II en pacientes esquizofrénicos en comparación con otras poblaciones, padecimiento con elevada mortalidad y del cual hay un incremento de su frecuencia en niños, por lo que es importante disminuir el riesgo de los casos asociados con antipsicóticos ya que se incrementaría el coste del tratamiento global de la esquizofrenia.

Compensación de costes: ¿Hay ahorro a largo plazo?

El efecto inicial de la prescripción de fármacos de segunda generación en lugar de antipsicóticos convencionales supone un aumento en el gasto farmacéutico. La pregunta es ¿Existen ahorros en otra parte que actúen como un contrapeso?

Sin embargo, en Latinoamérica la prescripción de fármacos se orienta en muchos de los países consultados a los de primera generación, en especial en los centros asistenciales públicos. A manera de ejemplo, en Colombia se prescriben 863,800 unidades de antipsicóticos, el 11.69% corresponde a los de segunda generación y el 88.30% a los de primera generación. Estamos hablando de US \$46, 986,363.00. La prescripción de antipsicóticos de segunda generación se distribuye en: Clozapina 49.3%, Olanzapina 19.5%, Risperidona 11.2%, Amisulpride 20.9%, Quetiapina 1%, en tanto que la prescripción de antipsicóticos de primera generación esta distribuida así: Levomepromazina 30.5%, Haloperidol 23.9%, Tioridazina 12.1%, Pipotiazina 2.9%, Tiapridal 11.5%, Propericiazina 2.9%, Fluofenazina 2.8%, Cloropromazina 4.8%, Trifluoperazina 5.8%, Tioproperazina 2.4%. Es necesario anotar que en este grupo están incluidos el sulpiride y el tiapridal que para algunos autores se consideran como de segunda generación.

La información sobre las cualidades compensatorias del coste de los fármacos de segunda generación proviene de varias fuentes:

- Estudios de simulación, construcción de modelos en árbol de decisión con datos provenientes de ensayos clínicos, observación de coste y de las opiniones de paneles de expertos.
- Estudios con diseño en espejo («antes-después») que hacen un seguimiento de los pacientes, antes del tratamiento y después de iniciar tratamiento con estos medicamentos.
- Estudios naturalistas, de observación de pacientes tratados en entornos de tratamiento habituales con una variedad de fármacos y otras intervenciones y;
- Ensayos aleatorizados controlados de fármacos de segunda generación contra placebo (raro) o antipsicóticos de primera generación (menos raro, pero no tan difundidos como sería lo ideal).

Cada uno de estos diseños de investigación tiene ventajas y desventajas. Con el fin de poder ofrecer las mejores directrices para las políticas sanitarias y de tratamiento, sería necesario combinar la información general a través de estas diferentes fuentes.

Mientras que los ensayos controlados aleatorizados son considerados como el estándar ideal, muchas personas abogan por una investigación más plural. Una gran cantidad de fuentes y diseño son muy importantes a la hora de buscar in-

formación de tipo económico. La información existente sobre la magnitud relativa de las cantidades adicionales invertidas en fármacos de segunda generación y el consiguiente ahorro en el desembolso para otros servicios, es poco consistente y procede de estudios con metodologías imperfectas. La mayor parte de la información proviene de estudios tipo espejo («antes-después») no controlado y susceptible de tener artefactos, tanto en la selección de muestras, como en el sesgo histórico y en general han tendido a medir cortes de forma muy limitada. A pesar de estas reservas, la información sugiere que el mayor coste de adquisición de los fármacos antipsicóticos de segunda generación se contrarresta con ahorros sanitarios, a veces claramente significativos en otra parte. El grupo asume la información suministrada como valida par orientarse en relación a estos aspectos, donde la autorización de estos medicamentos es ya lo bastante antigua como para haber podido generar información al respecto.

Amisulpride: Un estudio francés ha encontrado que los pacientes tratados con amisulpride mostraban una menor tendencia a recaídas y menos costes que los pacientes tratados con haloperidol, la mayor diferencia de coste radicaba en hospitalizaciones más cortas (Souetre y cols. 1992).

Aripiprazol: En estudios a largo plazo se observa que los pacientes con aripiprazol tardan más en presentar una recaída en comparación con haloperidol y placebo (Kasper y cols., 2003; Pigott y cols., 2003); hallazgos que son similares a lo observado con otros antipsicóticos (Arato y cols., 2002; Hirsch y cols., 2002; Tran y cols., 1998). El estudio de Pigott y cols. (2003) comparó placebo contra aripiprazol para evaluar la eficacia en la prevención de la recaída, reportando que el 50.3% de los pacientes con aripiprazol presentaron recaída en comparación con el 85.5% de los pacientes con placebo. Dentro del coste/beneficio con el uso de aripiprazol se debe considerar también su perfil de seguridad metabólico.

Clozapina: Las ventajas de la compensación de coste de la clozapina sobre los antipsicóticos convencionales (o neutralidad en el coste) han sido confirmadas en varios estudios, incluyendo los de Honigfeld y Patin (1990), Meltzer y cols. (1993), Jönsson y Wälinder (1995), Aitchison y Kerwin (1997), Geronimi-Ferret y cols. (1997) y Percudani y cols. (1999). Los controles sanguíneos están únicamente justificados durante los primeros seis meses de tratamiento y después puede ser que ya no sean necesarios (Zhang y cols. 1996).

Olanzapina: Ha habido menos estudios de coste para la olanzapina, pero los ahorros netos en el transcurso del tiempo surgen de un estudio llevado a cabo por Sacristán y cols. (1998) y en un ensayo prospectivo por Hamilton y cols. (1999). Véase también el resumen de Foster y Goa (1999), y el estudio de Palmer y cols. (2002) realizado en México.

Risperidona: Algunos estudios que han comprobado ahorros netos en el coste de la risperidona en comparación con tratamientos convencionales son de Albright y cols. (1996), Keegan y cols. (1999), Finley y cols. (1998); Guest y cols. (1996), Hart y cols. (1997) y, la revisión llevada a cabo por Foster y Goa (1998). Carter y cols. (1998) encontraron que el coste se incrementaba levemente después de iniciar tratamiento con risperidona.

Ziprasidona: La prevención de recaídas con ziprasidona es similar a la reportada con otros antipsicóticos de segunda generación. En el estudio de Arato y cols. (2002), los pacientes entraron directamente a la fase doble-ciego después de un lavado farmacológico del tratamiento previo, metodología científicamente muy adecuada puesto que evita sesgos para determinar la eficacia de un medicamento en la prevención de la recaída. Entre otras referencias disponibles, se encuentran las de Rusell y cols. 2003 y Klotz y cols. 2003, quienes señalan que no obstante el costo mayor de ziprasidona con respecto al haloperidol, el tratamiento resulta más favorable al evaluar el parámetro del coste/beneficio, puesto que la administración de haloperidol da como resultado gastos adicionales derivados del manejo de eventos adversos como los síntomas extrapiramidales y la falta de adherencia terapéutica. Cuando se utiliza la presentación parenteral en los servicios de urgencia se reduce el tiempo de vigilancia estrecha y de utilización de las medidas de sujeción.

Estudios con diseño tipo espejo con comparaciones con grupos de control muestran bases más sólidas para comprobar la compensación de coste. Generalmente estos estudios llegan a las mismas conclusiones: el ahorro en costes de asistencia sanitaria compensa o contrarresta el mayor coste de los medicamentos. (Nightendale y cols. 1998a, 1998b, Gianfrancesco y cols. 1998, Schiller y cols. 1999).

Por lo tanto, los fármacos de segunda generación parecen compensar su coste, normalmente después de un año de iniciar el cambio de medicación. Hasta el momento, pocos estudios publicados han incluido un grupo de control y ninguno ha investigado más allá del sistema sanitario a la hora de examinar los costes. Sin embargo, sería razonable esperar que estas propiedades compensatorias de los costes de estos medicamentos fuesen mayores si esto se hiciese. Uno de los mayores incrementos de este efecto compensatorio de los costes vendría del impacto que produce un tratamiento con fármacos de segunda generación sobre la capacidad para encontrar y mantener una actividad laboral retribuida.

Eficacia de costes: ¿Justifican los resultados los medios?

La capacidad de generar un ahorro en el coste que compense los mayores costes de la nueva generación de fármacos (sus propiedades de compensación del coste), es un atributo importante pero que no debería ser prioritario. Puede ser de hecho, que un nuevo tratamiento cueste más en términos generales que un tratamiento convencional, pero si prevalecen mayores beneficios (en términos de mejoría de los resultados, tanto en los síntomas, efectos secundarios, funcionamiento social, como calidad de vida, etc.; entonces el nuevo tratamiento estaría justificado en base a su eficacia de coste.

Visto de esta manera, y sin entrar a modas, el paciente psicótico tiene derecho al mejor medicamento que exista en el momento, por lo que se debe garantizar que todos los pacientes tengan acceso a los antipsicóticos de segunda generación, enfatizando que deben definirse claramente los criterios clínicos para su utilización.

Por lo anterior, deben hacerse propuestas para la elaboración de nuevos cuadros básicos o listas de medicamentos en Latinoamérica que incluyan a los antipsicóticos de segunda generación de manera selectiva, considerando la situación presupuestal de cada país y de sus instituciones.

Es más fácil medir el coste de la esquizofrenia que, obtener información sobre la compensación de costes e incluso más difícil, sería evaluar su efectividad con relación al coste. En particular, las evaluaciones llevadas a cabo sobre costes efectivos necesitan datos sobre los resultados (el componente de «eficacia»). Por lo tanto, no es sorprendente ver que la base de información acumulada a nivel internacional sobre efectividad del coste sea más modesta y que cualquier conclusión deberá tener necesariamente un carácter más provisional. La variedad de los resultados medidos también es incompleta. Aún así, estos estudios que comparan fármacos de segunda generación con los convencionales, son importantes (además de los estudios citados más adelante), las revisiones llevadas a cabo por Revicki, 1999 y por Foster y Goa, 1998, 1999, resumen la información existente y la relacionan con otros trabajos.

Aripiprazol: Debido a que aripiprazol ha mostrado una eficacia comparable pero una mejor tolerabilidad en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación y haloperidol (Kapur y cols., 2004), se espera que el coste/beneficio sea superior al haloperidol de acuerdo a los lineamientos del National Institute for Clinical Excellence (NICE), debido a que presenta un mejor cumplimiento del tratamiento relacionado con menos efectos secundarios y una eficacia superior en síntomas negativos, cognitivos y afectivos, similar en síntomas positivos (Kasper y cols., 2003).

Clozapina: Essock y cols. (1996) llevaron a cabo un estudio aleatorizado «open-label» con un tratamiento con clozapina comparando tratamientos habituales en tres grandes hospitales en Estados Unidos. No encontraron diferencias en los síntomas o en el funcionamiento, pero la clozapina redujo los reingresos hospitalarios, los efectos secundarios extrapiramidales y perturbaciones. Al parecer aún no se ha publicado una evaluación económica completa, Rosenheck y cols. (1997, 1999), en un ensayo aleatorizado, compararon el tratamiento con clozapina y haloperidol en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento que habían sido hospitalizadas durante 30-364 días en el año previo. Había alguna mejoría de los síntomas y en la calidad de vida con la clozapina (se excluyeron los casos que cambiaban de un medicamento a otro), menos días con pacientes de día, y menos problemas de efectos secundarios. Los costes - que se midieron de forma bastante exhaustiva - fueron ligeramente más bajos con un tratamiento con clozapina. La clozapina tenía costes más bajos en los pacientes de día, en los internados y menos gastos jurídicos y mayores ganancias derivadas del empleo, pero también con costes más elevados para pacientes ambulatorios (cada efecto era pequeño pero significativo).

Análisis posteriores revelaron que para las personas que habían sido pacientes de día con anterioridad al tratamiento con clozapina, se produjo una reducción sustancial en la utilización y costes de servicios hospitalarios y reducciones en los costes totales sanatorios (Rosenheck y cols. 1999, p. 569). El tratamiento con clozapina de pacientes resistentes al tratamiento y con poca demanda de servicios hospitalarios, no parece ahorrar dinero pero sí generar beneficios clínicos (Rosenheck y cols. 1999).

Olanzapina: Publicaciones recientes de un ensayo controlado aleatorizado sobre los resultados económicos llevado a cabo en Estados Unidos con una sub-muestra de olanzapina contra haloperidol a nivel internacional (el Estudio HGAI, Tollefson y cols. 1997), muestra que los costes sanitarios son significativamente menores para los fármacos antipsicóticos en una fase de tratamiento de seis semanas de duración (para los que respondían al tratamiento) y, ligeramente menor a la fase de mantenimiento de 46 semanas (Hamilton y cols. 1999). Había también mejoría en los resultados clínicos y en calidad de vida durante la fase aguda, pero no había diferencias significativas a largo plazo.

El mayor coste de adquisición de la olanzapina comparada al haloperidol estaba compensado por las reducciones en la utilización de servicios de pacientes ambulatorios y pacientes ingresados durante la fase aguda. A largo plazo y teniendo en cuenta que los que no respondieron al tratamiento fueron eliminados de esta segunda fase, la olanzapina tuvo unos costes médicos globales más bajos, pero no significativos. Con un

enfoque diferente sobre los pacientes que abandonaban el estudio, Obenchain y Johnston (1999) concluyeron que los costes a largo plazo eran significativamente menores para la muestra de Olanzapina.

Risperidona: Aún no han sido publicados informes prospectivos de ensayos controlados aleatorizados sobre la eficacia de costes de la risperidona comparada a antipsicóticos convencionales, aunque los resultados resumidos de congresos y carteles-posters (por ejemplo, Mahmoud y cols. 1998, Csemansky y cols. 1999), concuerda en su gran mayoría con los hallazgos observados con la clozapina y la olanzapina. Mahmoud y cols. (1998) encontraron unos costes psiquiátricos ligeramente mayores para el grupo de la risperidona sobre una base de intención de tratamiento y, por el contrario, costes ligeramente menores al tener en cuenta sólo a pacientes que permanecieron en el grupo de tratamiento asignado al comienzo. Este estudio no midió ningún otro coste. Los resultados fueron mejores para el grupo risperidona en otro ensayo prospectivo aleatorizado; Csemansky y cols. (1999) no midieron costes pero se fijaron en las recaídas, relacionadas estrechamente con gastos en recursos. Concluyeron que los pacientes en tratamiento con risperidona tenían menor riesgo de sufrir recaídas y un mayor intervalo en el tiempo antes de volver a recaer que, los pacientes tratados con haloperidol, así como una mejoría de los síntomas y menos efectos secundarios.

En términos generales lo que puede decirse de esta pequeña pero creciente cantidad de literatura es que el tratamiento con un medicamento de segunda generación parece tener más eficacia de coste que un tratamiento con antipsicóticos de primera generación, presentando mejores resultados, menores efectos secundarios y costes equivalentes o inferiores. Sin embargo, la información disponible ofrece pocas directrices sobre cómo elegir sobre los diferentes fármacos antipsicóticos de segunda generación de acuerdo con los aspectos económicos.

Barreras económicas

En general, en Latinoamérica la conciencia comunitaria y la sensibilidad de los gobiernos son mínimas hacia los problemas de Salud Mental, por lo tanto, la relativa baja cifra de utilización (bajo incremento de las prescripciones) de fármacos de segunda generación en muchos países tienen varias posibles causas, entre ellas la ignorancia o rechazo de sus pretendidos efectos, el tradicionalismo clínico, la renuencia basada en experiencias satisfactorias obtenidas con antipsicóticos de primera generación y el deseo de no interrumpir regímenes terapéuticos estables. Pero dados los altos costes de adquisición de los fármacos de segunda generación, ¿es posible que también existan causas económicas?

Ciertamente ha habido informes en los que los precios han convencido a algunas agencias de medicamentos, a los que controlan los presupuestos farmacéuticos y a otros organismos de alto nivel (a veces nacionales) a no autorizar o no rembolsar algunos de los fármacos de segunda generación. Un problema económico corriente es el presupuestar tipo «silo»: los fármacos se adquieren con un determinado presupuesto mientras que otros costes compensatorios a largo plazo se van acumulando a otros. En un mundo que se rige cada vez más por los rendimientos, la distribución de cargas y beneficios incongruentes e irregulares pueden erigirse en importantes barreras a los nuevos tratamientos. Una complicación y barrera añadida es que algunos de los costes compensatorios tardan en materializarse, como aquellos que derivan de reducciones a mediano plazo de ingresos hospitalarios y mejorías a largo plazo en la capacidad de asegurar un empleo remunerado y por consiguiente, es necesario que los clínicos u otros convezan a los gestores de los presupuestos o a los que monitorizan las actuaciones, que es razonable, tanto desde un punto de vista clínico como económico, el invertir en el momento presente en el pago de recursos que puede que no tengan consecuencias a corto plazo.

Conclusiones: ¿Cuáles son los desafíos económicos?

Resumiendo, hay consenso en alinearse a los planteamientos antes señalados y en ratificar que parece ser que el uso generalizado de fármacos antipsicóticos de segunda generación puede tener ventajas: comparados con los antipsicóticos de primera generación. Poseen el potencial de autofinanciarse y de generar un mejor balance entre los gastos de recursos, resultados de salud y mejorías en la calidad de vida. Pero también existen desafíos económicos.

Primero, existe la clara necesidad de ver el cuadro completo de los costes con el fin de no basar juicios en perspectivas parciales o engañosas. Segundo, existe la necesidad de adoptar perspectivas a largo plazo sobre consecuencias de los tratamientos. Tercero, los costos y datos de utilización de los servicios necesitan ser considerados junto a informaciones clínicas y otros resultados para poder evaluar la eficacia de coste de los tratamientos en su conjunto.

En América Latina sería de utilidad que las instituciones de asistencia y seguridad social contaran en su listado de medicamentos los antipsicóticos de segunda generación, sin embargo, por el momento, las instituciones públicas del sector salud deben de incluir cualquier antipsicótico que puedan sostener con su presupuesto, iniciando quizás con la aplicación de esquemas administrativos selectivos.

Para ello, se deben diseñar y realizar en nuestros países estudios a mediano plazo de corte epidemiológico, de farmacocinética y de farmacoeconomía, ajustados a la realidad nacional y cultural de cada país, con el objeto de definir políticas gubernamentales a largo plazo que permitan contar con presupuestos suficientes para implementar cuadros básicos de medicamentos que aseguren la oportuna y eficiente atención del enfermo mental.

En ese sentido, los médicos psiquiatras debemos incidir en las instancias administrativas correspondientes para la toma de decisiones, ya que el psiquiatra está obligado a exigir que se cuente con un arsenal terapéutico vigente y vanguardista que haya demostrado sus beneficios en la clínica, y paralelamente, las instituciones de salud deben negociar con la industria farmacéutica a fin de disminuir los costos de adquisición de los antipsicóticos de segunda generación.

3.2. Mejora de la calidad de los servicios de salud mental y control de calidad.

En la mayoría de los países los médicos reciben una formación psiquiátrica limitada durante el curso de sus estudios. La formación se limita a menudo a lecciones magisteriales y se descuida el desarrollo de la capacidad necesaria para realizar un diagnóstico correcto y aplicar un tratamiento. Los métodos de tratamiento empleados en la actualidad se han desarrollado en años recientes y la formación básica no proporciona ni una base adecuada, ni fomenta el interés para seguir estudiando esta área de la medicina. Hasta hace poco el manejo de trastornos psiquiátricos era considerado como dominio exclusivo de los especialistas en psiquiatría. Investigaciones llevadas a cabo en muchos países han confirmado el hecho de que, tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, un amplio número de personas que padecen un problema de salud mental buscan ayuda en los servicios de asistencia sanitaria general y, que las personas con graves trastornos mentales a menudo acuden por primera vez a este tipo de servicios. La medicina ha aceptado este hecho sólo de forma gradual y rara vez ha influido en la formación de los estudiantes de medicina.

La formación de postgrado en psiquiatría también deja mucho que desear. Los programas de formación difieren de un país a otro y muchas veces no preparan a los futuros psiquiatras de la manera conveniente para resolver las tareas que tendrán que afrontar en la práctica. Esto es evidente en países en vías de desarrollo donde se pretende que los psiquiatras enseñen, que actúen como defensores de programas de salud mental, que ejerzan su autoridad para la organización de programas de salud mental y que lleven a cabo investigaciones, todo esto además de atender a los enfermos mentales.

La formación postgrado en países desarrollados a menudo también se concentra en el tratamiento del paciente individual, descuidando la formación en neurociencias, los principios de rehabilitación, la organización y dirección de servicios y otros asuntos que se engloban dentro de las actividades de los psiquiatras. Tras finalizar los estudios muchos psiquiatras abren sus propias consultas privadas y sólo de forma ocasional reciben cursos de educación continua. La información que reciben los psiquiatras sobre novedades en el campo muchas veces es fortuita, incompleta o de dudosa veracidad, los nuevos hallazgos son publicados en revistas científicas de poca difusión entre los médicos y, son pocas las ocasiones en las que pueden reunirse con especialistas dedicados a la investigación y a la enseñanza. La información sobre tratamientos farmacológicos a menudo la reciben a través de representantes de compañías farmacéuticas que no siempre son imparciales.

Por lo tanto, está claro que, la introducción de fármacos antipsicóticos de segunda generación se tiene que acompañar de un esfuerzo por aportar los conocimientos necesarios a la práctica médica y que este esfuerzo no puede limitarse a la distribución de folletos con los efectos y formas de utilizar estos fármacos. El contenido de los programas de formación no debería limitarse a las características de los nuevos fármacos: más bien debería cubrir las intervenciones terapéuticas en su conjunto, incluyendo el desarrollo de las aptitudes necesarias para el logro de una asistencia psiquiátrica de buena calidad, lo cual debe incluir aptitudes para trabajar con familiares y otros cuidadores, que a menudo pueden proporcionar conocimientos al médico tratante y que también desean adquirir más conocimientos sobre innovaciones en los tratamientos y técnicas de gestión.

Es crucial informar a los familiares y a los pacientes sobre la efectividad y efectos secundarios del tratamiento para que puedan tomar con buen fundamento sus propias decisiones acerca del mismo. Los pacientes y sus familiares buscan cada vez más profesionales que transmiten el deseo de desarrollar una relación basada en el respeto mutuo. Estas relaciones basadas en la honestidad y la transparencia permiten a los profesionales, a los cuidadores y a los pacientes cooperar en el apoyo de las personas con enfermedades mentales.

En Latinoamérica sugerimos, dada la disociación existente entre el campo asistencial y docente, considerar la importancia de la formación y capacitación de las líneas de primer contacto, particularmente de los residentes de postgrado, de familiares, de la comunidad, así como, de todos los implicados en las políticas de salud, asimismo, sugerimos incluir y motivar al paciente y a sus familiares a tomar una actitud responsable y oportuna hacia el tratamiento mediante la psicoeducación.

Por todo lo anterior, las Asociaciones miembros de la APAL asumen el compromiso de continuar con actividades en el ámbito local, como la que llevó a la elaboración de este Documento, en búsqueda de proporcionar a los pacientes la mejor asistencia disponible, así como, una capacitación continua de sus integrantes que, les permita obtener un alto grado de preparación, y también desarrollar actividades que promuevan la sensibilización de la comunidad hacia los problemas de Salud Mental.

3.3. La influencia de requisitos de licencias sobre la disponibilidad de nuevo fármacos.

La introducción de un nuevo fármaco tiene un control más estricto que la introducción de otras técnicas de tratamiento que podrían producir efectos secundarios y variar en su valor terapéutico. La mayoría de los países han adoptado procedimientos que aprueban fármacos para indicaciones específicas. Los procedimientos y requisitos legislativos varían de un país a otro y tienen diferentes efectos sobre la disponibilidad de antipsicóticos. Por ejemplo, en los EUA la Federal Drug Administration (FDA), ha solicitado a toda la industria farmacéutica que produce antipsicóticos de segunda generación que adicione una nueva advertencia en las etiquetas de estos medicamentos acerca del riesgo incrementado para desarrollar hiperglicemia y diabetes, esto incluye a la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

Aparte del tema de licencias, los gobiernos y/o proveedores de servicios sanitarios pueden optar por restringir el uso de determinados antipsicóticos limitando el reembolso a determinados grupos de pacientes basándose en las indicaciones aceptadas. Por ejemplo, el empleo de antipsicóticos de segunda generación indicados para la esquizofrenia, sólo puede ser reembolsado a pacientes esquizofrénicos y no a los que padecen un trastorno esquizoafectivo. Las compañías de seguros pueden no sufragar los gastos de tratamiento de un paciente con síntomas negativos con un antipsicótico determinado si dicho fármaco no tiene indicación para el tratamiento de los síntomas negativos. Las regulaciones de etiquetado son de particular importancia para los fármacos de segunda generación que han sido autorizados bajo controles regulatorios mucho más estrictos que los antiguos antipsicóticos.

Algunos de los fármacos de segunda generación empleados para el tratamiento de las psicosis tienen indicaciones vagamente definidas, lo que facilita una prescripción bastante liberal de ellos y podría disuadir a los psiquiatras de utilizar fármacos con un etiquetado más estricto. En otros casos, se

insta a los médicos a prescribir primero, los fármacos más asequibles y si el paciente no responde al tratamiento se le autoriza a emplear fármacos más caros o un fármaco alternativo más barato. Aquí, es de suma importancia evaluar en el contexto latinoamericano la existencia de copias y genéricos, ya que llama la atención que en algunos países proliferan copias de las moléculas a las cuales no se les regula en cuanto a control de calidad, sin disponerse de estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia, lo que no las hace intercambiables, además de los posibles riesgos para la salud de quien las consume.

En general, por el momento no contamos con la fecha precisa de ingreso al mercado latinoamericano de cada uno de los antipsicóticos de segunda generación pero se da aproximadamente con uno o dos años de diferencia con respecto a la fecha de su aprobación por la FDA de Estados Unidos de América, además de que su utilización, también por lo general, corresponde a esa aprobación o, aprobaciones.

3.4. Desarrollo de alianzas con terceros cuyas contribuciones al tratamiento de enfermos mentales podrían ser significativas.

La necesidad de establecer vínculos entre los servicios de salud mental y otros servicios sanitarios y sociales, para asegurar la plena participación de todos aquellos cuya ayuda podría ser importante para la recuperación de la calidad de vida de las personas que han sufrido una enfermedad mental, es una verdadera prioridad.

Durante estos últimos años las organizaciones de familiares de personas con una enfermedad mental y, de personas que han padecido una enfermedad mental, han ido adquiriendo cada vez más empuje en países donde no existía una tradición de asociaciones de este tipo o en los que incluso estaban prohibidas. Estas organizaciones a menudo empezaban como grupos de autoayuda con el fin de que aquellas familias con un enfermo mental pudiesen ayudarse unas a otras. Últimamente esta función ha ido cambiando. Varias organizaciones de este tipo han logrado influenciar positivamente a sus gobiernos para reforzar los servicios de asistencia psiquiátrica y para incrementar los recursos asignados a ella. Otras han desempeñado un papel importante en la formulación de leyes y procedimientos con respecto al tratamiento de personas con enfermedad mental en general. Algunas de estas organizaciones han establecido vínculos entre diferentes países y han facilitado el contacto y el desarrollo de acciones conjuntas en el campo de la salud mental. La introducción de nuevos métodos de tratamiento es una excelente oportunidad para dotar a esta colaboración entre los profesionales de la salud mental y las organizaciones de familiares y de personas con enfermedades mentales, de un contenido específico y un propósito concreto. Por ejemplo, las instituciones podrían buscar recursos a través de la organización ciudadana: familiares, amigos, o los propios pacientes. Una forma sería, mediante la creación de fideicomisos, lo que garantizaría que cualquier paciente, sobre todo aquellos que se encuentran fuera de los esquemas de seguridad social, tuviera acceso a estos medicamentos.

IV. Conclusiones y recomendaciones

La información disponible en la actualidad indica que los fármacos antipsicóticos de la segunda generación representan una importante incorporación a las opciones de tratamiento psiquiátrico y, que están entre los tratamientos de primera opción. Estos fármacos tienen efectos significativos para reducir síntomas negativos, síntomas afectivos y dificultades cognitivas, que son muy destacados en pacientes tratados con antipsicóticos convencionales (Leucht y cols. 1999). Aunque la información de ensayos clínicos controlados no es tan consistente para este último tipo de síntomas que para los síntomas positivos, una experiencia clínica de considerable magnitud y muchos informes apoyan este punto de vista.

La experiencia clínica también apoya la idea que estos fármacos son mejor aceptados por los pacientes, que están dispuestos a tomarlos con mayor regularidad, y según los propios pacientes su calidad de vida mejora después de iniciar el tratamiento con estos fármacos. Sería conveniente tener más información científica al respecto, pero no por ello debería retrasarse el acceso a estos fármacos.

Se necesitan más comparaciones entre fármacos antipsicóticos de segunda generación entre sí, para poder establecer perfiles diferenciales de riesgo/beneficio.

Las mayores preocupaciones giran entorno a la inclusión de fármacos antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de niños con trastornos psicóticos u otros trastornos y, los efectos de estas sustancias en pacientes ancianos y en pacientes con otros trastornos físicos o mentales concurrentes. Se necesita también más información sobre los efectos del tratamiento a largo plazo (en términos de seguridad y eficacia) y los efectos de estos fármacos sobre diferentes grupos geográficos, climáticos, culturales y genéticos. La aplicación de fármacos antipsicóticos de segunda generación depende en gran medida del contexto en la que tiene lugar.

Mejorar la formación e impartir cursos de actualización para estos nuevos métodos de tratamiento, es tarea de las autoridades sanitarias y las organizaciones no-gubernamentales, junto con el énfasis sobre la calidad de la atención. Familiares y otros cuidadores bien informados y dotados de una autorizada responsabilidad pueden influir de manera beneficiosa en la evolución de personas con una enfermedad mental. Sin embargo, los cuidadores también necesitan apoyo y los psiquiatras pueden ayudar remitiendo a las personas con una enfermedad mental y a sus cuidadores a organizaciones de auto-ayuda. El fortalecimiento de gru-

pos de pacientes y de organizaciones de familiares representa un potencial significativo a la hora de aplicar los mejores tratamientos disponibles, una mejor monitorización de sus efectos y una mejoría global del cuidado de las personas con enfermedades mentales.

Entender, que si bien el costo de los fármacos antipsicóticos de segunda generación es frecuentemente mencionado como la principal razón de su uso restringido, debemos aceptar que no es meramente un problema de costo sino un imperativo ético de las sociedades de dar el mejor tratamiento existente en forma oportuna y eficaz. Sin embargo, al mismo tiempo los gobiernos tanto de países en vías de desarrollo como desarrollados, han reconocido, gracias a la adopción de la Resolución 119 de las Naciones Unidas, que el tratamiento adecuado de las enfermedades mentales es un derecho humano y que los pacientes deben ser protegidos de cualquier forma de abuso que incluye la negligencia de sus necesidades básicas.

La industria farmacéutica dedica importantes fondos a la investigación que lleva al desarrollo de nuevos fármacos y a la evaluación de sus efectos. La necesidad de obtener datos relevantes sobre tratamientos para enfermedades mentales es tan grande que estos esfuerzos no van a ser suficientes: las autoridades sanitarias tendrán que encontrar, sin más tardanza, la manera de hacer inversiones similares destinadas a la investigación de tratamientos y organización de servicios. En algunos países esto ya ha tenido lugar, sin embargo, en la gran mayoría de países, el apoyo gubernamental para la investigación sobre trastornos mentales y su tratamiento ha sido escaso y limitado, a pesar de la creciente importancia de los trastornos mentales en la sanidad pública.

La Organización Mundial de la Salud puede adoptar un papel importante para mejorar la calidad asistencial y para optimizar el uso de fármacos antipsicóticos. En particular, es importante para esta organización intergubernamental única en el campo de la salud, fortalecer sus lazos con organizaciones profesionales y no profesionales en el campo de la salud mental con el fin de proporcionar a los gobiernos el mejor asesoramiento posible sobre el desarrollo de programas de salud mental.

Las recomendaciones que hace la Organización Mundial de la Salud acerca del listado de medicamentos esenciales son de particular importancia para las políticas y programas en salud mental a nivel mundial. La revisión y actualización

de este listado, debería ser llevado a cabo en colaboración con otras organizaciones especializadas en el campo de la salud mental y considerar asimismo los nuevos desarrollos en este campo. El listado de medicamentos esenciales para el tratamiento de trastornos mentales ha permanecido inalterado durante casi dos décadas desde su primera publicación a pesar de los considerables avances de la psicofarmacoterapia durante el mismo periodo. La Organización Mundial de la Salud también puede tener un papel importante para la formación de profesionales sanitarios sobre temas de salud mental y nuevos métodos de tratamiento, en colaboración con organizaciones no-gubernamentales.

3.4. Descripción de los medicamentos antipsicóticos

Los medicamentos antipsicóticos de segunda generación se caracterizan por su mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con los de primera generación. Entre los más utilizados se encuentran el risperidón, el aripiprazol, el quetiapina, el olanzapina y el ziprasidona. Estos medicamentos actúan principalmente sobre los receptores de dopamina y serotonina, lo que les confiere un perfil de efectos secundarios más favorable. Sin embargo, también presentan algunos efectos adversos, como el aumento de peso y el síndrome metabólico, que deben ser monitorizados durante el tratamiento.

El uso de estos medicamentos debe ser guiado por un profesional de la salud mental, considerando las características clínicas de cada paciente y las posibles interacciones con otros fármacos. La dosis debe ajustarse cuidadosamente para maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios. Además, es importante realizar un seguimiento regular de los niveles de glucosa en sangre y lípidos en sangre durante el tratamiento con estos fármacos.

En conclusión, los medicamentos antipsicóticos de segunda generación representan un avance significativo en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos mentales graves. Su uso debe ser cuidadoso y supervisado por un especialista en salud mental.

IV. Conclusiones y recomendaciones

Las conclusiones de este estudio indican que el uso de medicamentos antipsicóticos de segunda generación en América Latina ha aumentado significativamente en los últimos años. Sin embargo, persisten importantes desafíos en cuanto a la accesibilidad, el costo y la calidad de la atención. Se recomienda que las autoridades sanitarias implementen estrategias para mejorar el acceso a estos medicamentos y garantizar que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado para sus necesidades clínicas.

Las recomendaciones clave incluyen la necesidad de una mayor capacitación de los profesionales de la salud en el uso adecuado de estos fármacos, así como la implementación de programas de monitoreo de efectos secundarios. Además, se sugiere que se realicen más estudios de investigación para evaluar la efectividad y seguridad de estos medicamentos en poblaciones latinoamericanas.

En resumen, el uso de medicamentos antipsicóticos de segunda generación ha mejorado el manejo de la esquizofrenia y otros trastornos mentales graves en América Latina. Sin embargo, se necesitan más esfuerzos para garantizar que todos los pacientes tengan acceso a una atención de calidad y segura.

Finalmente, se espera que estas recomendaciones contribuyan a mejorar la práctica clínica y el bienestar de los pacientes con trastornos mentales graves en América Latina.

V. Acciones complementarias

El Documento de Consenso Latinoamericano sobre la utilidad y utilización de fármacos antipsicóticos de segunda generación ha sido redactado recogiendo la información científica y la experiencia de muchas personas e instituciones presentadas en el documento inicial de la World Psychiatry Association, WPA; realizando los aportes obtenidos en las reuniones nacionales y la colaboración prestada por los expertos en Latinoamérica (ver anexos). Pretende convertirse en primera instancia en el vínculo de información e intercambio con los expertos de otras realidades a la Latinoamericana y, en especial en el núcleo de acuerdo de las partes implicadas, personas con enfermedades mentales, sus familiares, los profesionales que tratan problemas de salud mental, la industria de la salud mental y las autoridades sanitarias, como una importante opción de tratamiento en la asistencia psiquiátrica.

Este acuerdo debería ser revisado en ámbitos nacionales y desde la perspectiva de situaciones socioeconómicas y culturales concretas y en el campo de políticas sanitarias y otros factores relevantes en cada sitio. Esta revisión traerá consigo el desarrollo de puntos de vista adicionales específicos para cada país y recomendaciones para el desarrollo de material de enseñanza relevante para la mejora, la adecuada utilización de estos fármacos, recomendaciones sobre investigaciones que han de ser llevadas a cabo para obtener información adicional sobre temas relevantes para cada situación en un país determinado, así como, todo lo concerniente a las medidas legales y administrativas necesarias para optimizar el tratamiento de las enfermedades mentales.

Las estrategias futuras en el ámbito nacional deberán tener en cuenta la situación local. Las actividades tendrán que ser diseñadas localmente. Pero es de esperar que en este proceso, pudieran utilizarse los resultados de los trabajos en el ámbito internacional. La decisión de la Asociación Mundial de Psiquiatría, así como la de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL), de formar el grupo de trabajo que ha creado el borrador del Documento de Consenso, ha sido tomada con el pleno conocimiento del hecho, de que el valor real del proyecto residirá en la utilización apropiada del material que el grupo de trabajo ha desarrollado o reunido en actividades en el ámbito nacional. El grupo de trabajo por lo tanto no solo esta en disposición de apoyar desarrollos nacionales mediante ayuda técnica y asesoramiento, sino que también monitorizará las experiencias obtenidas de los programas, nacionales y, continuará produciendo material que facilitará la utilización óptima de fármacos antipsicóticos de segunda generación en la práctica diaria, a todos los niveles de asistencia de las personas con enfermedad mental.

La APAL propone las siguientes líneas de acción:

- 1- Elaboración de un glosario de términos sobre esquizofrenia.
- 2- Elaboración de guías, pautas o indicaciones terapéuticas de la atención de la esquizofrenia ajustadas a la cultura y grupos étnicos de cada país.
- 3- Resolución ética legal de los derechos de atención del paciente esquizofrénico y sus familiares.
- 4- Propuesta de elaboración de un programa contra el estigma de la esquizofrenia que incluya actividades de concientización, cambio de actitud y divulgación de información sobre la esquizofrenia a través de los medios de comunicación.
- 5- Proyectar la posibilidad de clínicas que cuenten con medicamentos antipsicóticos de segunda generación soportadas por su efectividad y las ventajas compensatorias de éstos.
- 6- Apoyar movimientos existentes de asociaciones no gubernamentales, evaluando su impacto para posibles sugerencias como modelo de atención.
- 7- Implementación de similares consensos en depresión, ansiedad y demencia en diferentes grupos etarios.
- 8- Publicación de este consenso como aporte docente y académico.

VI. Referencias Bibliográficas

- Aitchison KJ, Kerwin RW (1997). Cost-effectiveness of clozapine, *British Journal of Psychiatry*, 171, 125-130.
- Albright PS, Livingstone S, Keegan DL, et al (1996). 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. *Clinical Drug Investigation* 11, 289-299.
- Allison et al (1999). *Amer Journal (meta-analysis)*
- Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA (1993). Clozapine-induced agranulocytosis: Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 329, 162-67.
- Amaddeo F, Beecham JK, Bonizzato P, Fenyó A, Tansella M, Knapp MRJ (1997). The use of a case register to evaluate the cost of psychiatric care. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95, 195-198.
- Andersson et al (1998)
- Andrews G, Hall W, Goldstein G, et al (1985). The economic costs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 42, 537-543.
- Arato M, O'Connor R, Meltzer H, et al (1997). Ziprasidone: Efficacy in the prevention of relapse and in the long-term treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 7 (Suppl 2), S214.
- Arvanitis LA, Miller BG (1997). Multiple fixed doses of <<seroquel>> (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol. Psychiatry* 42,233-246.
- Barnas C, Stupack C, Miller C, Haring C, Sperner-Unterwieser B, Fleishhacker WW (1992). Zotepine in the treatment of schizophrenia patients with prevalently negative symptoms: A double blind trial vs. Haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 7, 23-27.
- Beasley CM, Tollefson G, Tran P, et al (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 14, 111-23.
- Beasley C, Tran P, Sattlerlee W, et al (1996). Olanzapine versus placebo, results of the United States double-blind olanzapine trial. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23-27 Jun, Melbourne.
- Beasley CM et al (1999). Randomized, double blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Brit J of Psychiatry* 174, 23-30.
- Bobes J, Gutierrez J, Gibert L, et al (1998). Quality of life in schizophrenia: Long-term follow-up in 362 Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone treatment. *Due Psychiatry* 13, 158-163.
- Bojadjev (1997)
- Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P (1998). Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: A randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 155,499-504.
- Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al (1995). Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 166, 68-72.
- Bradford DW, Chakos MH, Sheitman BB, Lieberman JA (1998). Atypical antipsychotic drugs in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatric Annals* 28, 618-626.
- Byerly MJ, De Vane CL (1996). Pharmacokinetics of clozapine and risperidone. A review of recent literature. *J County, Utah. Clinical Therapeutics* 20, 352-363.
- Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JMJ, Lieberman JA (1992). Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bull* 28,81-86.
- Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab Sr FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G (1987). The risks and benefits of clozapine vs. chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 7, 377-384.
- County, Utah. *Clinical Therapeutics* 20, 352-363.
- Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JMJ, Lieberman JA (1992). Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bull* 28,81-86.
- Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab Sr FS, Wang R, Steinbook R, Tuason V, Klerman G (1987). The risks and benefits of clozapine vs. chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 7, 377-384.
- Conley RR, Love RC, Kelly DL, Bartko JJ (1999). Rehospitalization rates of patients recently discharged on a regimen of risperidone or clozapine. *American Journal of Psychiatry* 156, 863-868.
- Cooper SL, Butler A, Tweed J, Raniwalla J, Welch CP (1997). Zotepine in the prevention of relapse. Poster presented at the 6th World Congress of Biological Psychiatry, 22-27 June, Nice.
- Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P (1996). Amisulpride: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *DNS Drugs* 6, 237-56.
- Coward DM (1992). General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 160 (Suppl 17), 5-11.
- Csernansky J, Okamoto A, Brecher M (1999). Risperidone vs haloperidol for prevention of relapse in schizophrenia and schizoaffective: A long-term double-blind comparison. Presented at ECNP.
- Cudennec A, Fage D, Benavides J, Scatton B (1997). Effects of amisulpride, an atypical antipsychotic which blocks preferentially presynaptic dopamine autoreceptors, an integrated functional cerebral activity in the rat. *Brain Res* 768, 257-265.
- Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG, Sertindole Study Group (1998). Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 34, 61-69.
- Davies LM, Drummond MF (1994). Economics and schizophrenia: The real cost. *British Journal of Psychiatry* 165 (Suppl 25), 18-21.
- Davis R, Markham A (1997). Ziprasidone. *CNS Drugs* 8, 153-9.
- Dawkins K, Lieberman JA, Lebowitz BD, Hsiao JK (1999). Antipsychotics: Past and Future. *Schizophrenia Bull* 25, 395-405.
- DeHert (1996?)

- DeHert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesterloot K, Verhaegen L, Peuskens J (1998a). Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophrenia Bulletin* 24, 519-527.
- De Hert M, Thys E, Peuskens J (1998b). The costs of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Belgium* 98 (Suppl 1), 9-16.
- Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, et al (1990). Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients: Results of a double-blind study. *Pharmacopsychopsychiatr* 23, 125-30.
- Dellva MA, Tran P, Tollefson GD, et al (1997). Standard olanzapine versus placebo and ineffective dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 48, 1571-1577.
- Deniker P (1983). Discovery of the clinical use of neuroleptics. In: Parnham MJ, Bruinvels J, editors. *Discoveries in pharmacology*, Vol. I. Psycho- and neuropharmacology. Amsterdam: Elsevier, 163-80.
- Dickson RA, Dolby JT, Williams R, Edwards AL (1995). Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia. *Am J Psychiatry* (letter) 152, 1102-1103.
- Dickson RA, Glazer WM, (1999). Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophrenia Research* 35, 575-86.
- Dieterle DM, Muller-Spahn F, Ackenheil M (1991). Efficacy and tolerance of zotepine in a double-blind comparison with perazine in schizophrenics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 51, 18-22.
- Dressel S, Mager T, Rossmuller B et al (1999). In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D2/D3 receptor binding in schizophrenic patients: An iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography study. *Eur J Nucl Med* 26, 862-868.
- Dufour A, Desant C (1988). Pharmacokinetics and metabolism of amisulpride. *Ann Psychiatr* 3, 298-305.
- Duncan GE et al (In press)
- Dunn CJ, Fitton A (1996). Sertindole. *CNS Drugs* 5, 224-30.
- Eli Lilly and Company, data on file.
- Emsley RA, Risperidone Working Group (1999). Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: A double-blind multi-center study. *Schizophrenia Bull*, in press.
- Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L (1996). Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: Results from a randomized trial. *Psychopharmacology Bulletin* 32, 683-697.
- Evers SMAA, Ament AJHA (1995). Costs of schizophrenia in the Netherlands. *Schizophrenia Bulletin* 21, 141-153.
- Fabre LF, Arvanitis L, Pultz J, et al (1995). Seroquel (ICI 204,636), a novel, atypical antipsychotic: Early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia. *Clin Ther* 17, 366-78.
- Farde L, Mack RJ, Nyberg S, Halldin C (1997). D1 occupancy, extrapyramidal side effects and antipsychotic drug treatment: A pilot with sertindole in healthy subjects. *Int Clin Psychopharmac* 12 (Suppl 1), S3-7.
- Farde LF, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (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. *Arch Gen Psychiatry* 49, 538-544.
- Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G et al (1995). *J Clin Psychopharmac* 15, 195-235.
- Fernandez (1999)
- Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL, et al (1998). Risperidone: Clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacology Bulletin* 34, 75-81.
- Fitton A, Heel R (1990). Clozapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 40, 722-747.
- Fleischhacker W (1999a). Clozapine: A comparison with other novel antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 12), 30-34.
- Fleischhacker W (1999b). *Drug Treatment of Schizophrenia* In: Maj M, Sartorius N, editors. *Schizophrenia*. John Wiley & Sons Ltd.
- Fleischhacker WW, Barnas C, Stupack CH, et al (1989). Zotepine vs. haloperidol in paranoid schizophrenia: A double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 25, 97-100.
- Fleischhacker WW, Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Lieberman J, Pollock S, Safferman A, Kane J (1994). Clozapine dose in the US and Europe: Implications for therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl B), 78-81.
- Fleischhacker WW, Link CGG, Home B, et al (1995). A multicentre, double-blind randomized comparison of dose and dose regimes of Seroquel in the treatment of patients with schizophrenia. Poster presented at the 34th ACNP meeting, 11-15 Dec, San Juan.
- Foster RH, Goa KL (1998). Risperidone: A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 14, 97-133.
- Foster RH, Goa KL (1999). Olanzapine: A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 15, 611-640.
- Fulton B, Goa KL (1995). ICI-204, 636: An initial appraisal of its pharmacological properties and clinical potential in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 4, 68-78.
- Gefvert O, Bergstrom M, Langstrom B et al (1998). Time course of cross dopamine D2 and 5HT2 receptor blockade and plasma drug concentration after discontinuation of quetiapine in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 135, 119-126.
- Geronimi-Ferret D, Lesay M, Barges-Bertocchio MH, Cornet Bonnefont M, Robert H (1997). Evaluation medico-economique du traitement par la clozapine versus les traitements neuroleptiques anterieurs. *L'Encephale* 23 (Suppl 4), 24-31.
- Gianfrancesco F, Mahmoud R, Wang, R-H (1998). Use of health care resources by patients treated with risperidone versus other antipsychotic agents. Abstract presented at CINP Congress, Glasgow, Scotland.
- Glazer WM (1998). Formulary decisions and health economics. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 19), 23-29.
- Goeree et al (1999)
- Goff DC, Posever T, Herz L, et al (1998). An exploratory haloperidol-cocontrolled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18, 296-304.
- Grainger DL, Edgell ET, Andersen SW, et al (1998). Resource use and quality of life of olanzapine compared with risperidone: Results from an international randomized clinical trial. Poster presented at the 11th annual Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris.

- Guest JF, Cookson RF (1999). Cost of schizophrenia to UK society: An incidence based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics* 15, 597-610.
- Guest JF, Hart WM, Cookson RF, et al (1996). Pharmacoeconomic evaluation of long-term treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Medical Economics* 10, 59-67.
- Gunderson JG, Mosher LR (1975). The cost of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 132, 901-906.
- Hale A, van der Burgh M, Wehnert A, et al (1996). A European dose-range study comparing the efficacy, tolerability and safety of four doses of sertindole and one dose of haloperidol in schizophrenic patients. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23-27 June, Melbourne.
- Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, et al (1998). Olanzapine versus placebo and haloperidol: Quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 18, 41-9.
- Hamilton SH, Revicki DA, Genduso L, Tollefson G, Edgell E (1999). Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia: Results from a randomized trial. *Pharmacoeconomics* 15, 469-480.
- Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J, Hummer M, Saria A, Hinterhuber H, Fleischhacker WW (1994). EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology* 114, 97-100.
- Haro JM, Salvador-Carrulla L, Cabases J, Madoz V, Vazquez-Barquero JL (1998). Utilisation of mental health services and costs of patients with schizophrenia in three areas of Spain. *British Journal of Psychiatry* 173, 334-340.
- Harrigan E, Morrissey M, Ziprasidone Working Group (1996). The efficacy and safety of 28-day treatment with ziprasidone in schizophrenia/schizoaffective disorder. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23-27 June, Melbourne.
- Hart WM, Lindström E, Guest JF (1997). Economic impact of the use of risperidone for the treatment of chronic schizophrenia in Ireland. *Irish Journal of Psychiatry* 16, 12-16.
- Heinz A, Knable MB, Weinberger DR (1998). Dopamine D2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl 11), 84-88.
- Hillert A, Phillip M, Gattaz WF, et al. (1994). Amisulpride vs flupentixol in the treatment of schizophrenia with predominant positive symptomatology: A controlled double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 10 (Suppl 2), 31.
- Hirsch S, Link CG, Goldstein JM, et al. (1996). ICI 20,636: A new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 168 (Suppl 29), 45-46.
- Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ, Sim CB (1997). A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacol* 12, 123-130.
- Honigfeld G, Patin J (1990). A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. *Hospital and Community Psychiatry* 41, 882-885.
- Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kürzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1999). Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 156, 631-633.
- Irish Pharmaceutical Healthcare Association (1999-2000). Data sheet and summaries of product characteristics compendium, 10th Ed. Dublin: Author.
- Jenkins et al (1996)
- Jones R, Lydeard S, Dunleavy J (1993). Problems with implementing guidelines: A randomized controlled trial of consensus management of dyspepsia. *Quality in Health Care* 2, 217-222.
- Jönsson D, Wälinder J (1995). Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 92, 199-201.
- Kane JM (1995). Tardive dyskinesia: Epidemiological and clinical presentation. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of progress*. New York: Raven Press, 1485-1495.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, and the Clozaril Collaborative Study Group (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Archives of General Psychiatry* 45, 789-796.
- Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, Wirshing DA, Safferman A, Ganguli R, Borenstein M (1999). Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A six month double-blind comparison. *Archives of General Psychiatry*, in press.
- Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S (1995). The D-2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: A PET study. *Life Sci* 57, 103-107.
- Kapur et al (1999). *Am J Psychiatry* 156, 286-293.
- Kasper S, Tauscher J, Kufferle B et al (1998). Sertindole and dopamine 2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol: A 1231-IB2M SPECT study. *Psychopharmacol* 136, 367-373.
- Katschnig H, Freeman H, Sartorius N (eds) (1997). *Quality of life in mental disorders*. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: John Wiley & Sons.
- Kavanagh SM, Opat L, Knapp MRJ, Beecham JK (1995). Schizophrenia: Shifting the balance of care. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 30, 206-212.
- Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. Ziprasidone Study Group (1998). Ziprasidone 40 and 20 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: A 4-week placebo controlled trial. *Psychopharmacology* 140, 173-184.
- Keefe et al (1990)
- Keegan DL, Albright P, Petersen T (1999). Long-term healthcare resource utilisation and costs before and after initiation of risperidone treatment in patients with chronic schizophrenia. *Clinical Drug Investigation* 18, 233-237.
- Kendell RE (1986) (comparing diagnostic reports before and after a new classification was introduced). *British Journal of Psychiatry*
- Kinon BJ, Lieberman JA (1996). Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology* 124 (no.1/2), 2-34, 1996.
- Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rüter E, Trenckmann U, Über A, Graf v.d. Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T, Mast O, Schmidt D (1999). Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 67, 29-36.

- Kleinberg et al (1999)
- Klieser E, Lehmann E, Tegele J (1991). Double-blind comparison of 3 x 75 mg zotepine and 3x4 mg haloperidol in acute schizophrenics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 51, 14-17.
- Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR (1997). Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiat Res* 75, 91-101.
- Knapp MRJ (1997). Cost of schizophrenia. *ish Journal of Psychiatry* 171, 509-518.
- Knapp MRJ, Almond S, Percudani M (1999). Costs of schizophrenia, a review, pp 407-454. In: May M and Sartorius N (eds) *Schizophrenia*. John & Sons, Chichester.
- Knoll Pharmaceuticals, data on file.
- Kopala LC, Good KP, Honer WG (1997). Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: Response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 17, 308-13.
- Korf (1997). Imaging of receptors in clinical neurosciences. *Acta Neurol Belg* 97, 200-205.
- Kufferle B, Tasucher J, Asenbaum S et al (1997). IB2M SPECT imaging of striatal D2 receptors in psychotic patients treated with quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmac* 133, 323-328.
- Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alaghband-Rad J, Rapoport JL (1996). Childhood-onset schizophrenia: A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of Gen Psychiatr* 53, 1090-1097.
- Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW (1995). Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 118, 52-56.
- Langley-Hawthorne C (1997). Modelling the lifetime costs of treating schizophrenia in Australia. *Clinical Therapeutics* 19, 1470-1495.
- Lecompte D, Cookson RF (1999). The economic value of atypical antipsychotics: A comparison of risperidone and olanzapine revisited. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 3, 3-9.
- Lehman et al (1999)
- Leucht et al (1999). Efficacy and extrapyramidal effects of the new antipsychotics Olanzapine, Quetiapine, Risperidone and Sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Research* 35, 51-68.
- Leyens JE, Gommeren W, Eens A, et al (1988). Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther* 247,661-70.
- Leyens JE, Janssen PMF, Schotte A et al (1993). Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: Role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology* 112, 540-54.
- Lieberman JA (1996). Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: A rationale and hypothesis. *Journal of Clinical Psychiatry* 57 (Suppl 11), 68-71.
- Lieberman JA (1997)
- Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos MH, Nichols DE, Kraus J (1998). Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 44, 1099-1117.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: Response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 151, 1744, 1752.
- Lindström E (1996). The hidden cost of schizophrenia. *Journal of Drug Development in Clinical Practice* 7, 281-288.
- Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, et al (1995). Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 17, 402-12.
- Link C, Arvanitis L, Biler B, et al (1994). A multicentre, double-blind, placebo-controlled evaluation of Seroquel in hospitalised patients with acute exacerbation of subchronic and chronic schizophrenia. Poster presented at the VIIIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 16-21 Oct, Jerusalem.
- Loo H, Poirier-Litre MF, Fleurot O, et al (1994). Amisulpride versus placebo in the long-term treatment of negative schizophrenia. *Eur Psychiatry* 9 (Suppl 1), 154S.
- Mahmoud R, Engelhart L, Oster G, Ollendorf D and the Risperidone Outcome Study of Effectiveness (ROSE) Group (1998). Psychiatric resource use under usual care conditions: What is the cost of risperidone's benefits? Presented at the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Ontario.
- Mandoki MW (1995). Risperidone treatment for children and adolescents: Increased risk of extrapyramidal side effects? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 5, 49-67.
- Mandoki, Sternlicht, Wells, On risperidone in children.
- Marder 1998
- Marder SR, Meibach RC (1994) Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatric* 151,825-35.
- Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Poirier MF, Dao-Castellana MH, Loc'h C, Maziere B (1996). In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology* 124, 154-158.
- Meats P (1997) Quetiapine: an effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *International Journal of Psychiatric in Clinical Practice* 1:231-239.
- McEvoy
- Meige et al (1996)
- McManus et al (1999)
- Meltzer HY (1989). Duration of a clozapine trial on neuroleptic-resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 46, 672.
- Meltzer JY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz (1993). Cost-effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *American Journal of psychiatry* 150, 1630-1638.
- Meltzer et al (1999)
- Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA (1998). The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 59, 69-75.
- Möller HJ (1995). The negative component in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 388 (Suppl 91), 11-14.

- Möller HJ, Boyer P, Turjanski S, et al (1996). Amisulpride in the treatment of subchronic or chronic schizophrenia with acute exacerbation: A double-blind comparison with haloperidol. Annual Meeting of the Royal College of Psychiatrists, 7-12 July, London.
- Moore DB, Kelly DL, Sherr JD, Love RC, Conley RR (1998). Rehospitalization rates for depot antipsychotics and pharmacoeconomic implications: Comparison with risperidone. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 55 (Suppl 4), S17-S19.
- Murray JL, Lopez A (eds) (1996). *The global burden of disease*. Cambridge, Mass; Harvard Univ Press.
- National Health Service Executive (1996). *Burden of Disease*, NHSE, Leeds.
- Naumann et al (1999)
- Nightengale BS, Crimly JM, Kernodle SJ, Jacobs E (1999). Dosing trends and health care costs from a state Medicaid perspective: Risperidone versus olanzapine. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington.
- Nightengale BS, Crumly JM, Liao J, Lawrence BJ, Jacobs EW (1998a). Current topics in clinical psychopharmacology. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: Traditional agents vs. risperidone. *Psychopharmacology Bulletin* 34, 373-382.
- Nightengale BS, Garret L, Waugh S, Bryan RN, Lawrence J (1998b). Economic outcomes associated with the use of risperidone in a naturalistic group practice setting. *American Journal of Managed Care* 4, 360-366.
- Norstrom AL, Farde L, Nyberg S et al (1995). D1, D2 and 5HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: A PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatr* 152, 1444-1449.
- Nordstrom A-L, Nyberg S, Olsson H, Farde L (1998). Positron emission tomography finding of a high striatal D2 occupancy in olanzapine-treated patients. *Arch Gen Psychiatry* 55, 283-84.
- Nyberg S, Farde L, Halldin C (1997). *Neuropsychopharmacol* 16,1-7.
- Obenchain RL, Johnstone BM (1999). Mixed model imputation of cost data for early discontinuers from a randomized clinical trial. *Drug Information Journal* 33, 191-207.
- Otani K, Kondo T, Kaneko S, et al (1992). Steady-state serum kinetics of zotepine. *Human Psychopharmacol* 7, 331-6.
- Paillore-Martiniot ML, Lecrubier Y, Martiniot JL, et al (1995). Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 152, 130-3.
- Percudani M, Fattore G, Galletta J, Mita PL, Contini A, Altamura AC (1999). Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine. A study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, in press.
- Perrault GH, Depoortere R, Morel E, Sanger OJ, Scatton B (1997). Psychopharmacological profile of amisulpride: An antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J. Pharmacol Exp Therap* 280, 73-82.
- Petit M, Raniwalla J, Tweed J, et al (1996). A comparison of an atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol, in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacol Bull* 32, 81-7.
- Peuskens J (1995). Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 166, 712-26.
- Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapoport MH (1992). Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 49, 345, 353.
- Pilowsky LS, O'Connell P, Davies N et al (1997). In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotics drug sertindole: A 1231-IB2M single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacol* 130, 152-158.
- Procyshyn RM, Zerjav S (1998). Drug utilization patterns and outcomes with hospital treatment with risperidone on olanzapine. *Clinical Therapeutics* 20, 1203-1271.
- Raedler TJ, Knable MB, Lafargue T et al (1999). In vivo determination of striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatr Res* 90, 81-90.
- Remington GS, Kapur S (1999). D2 and 5HT2 receptor effects on antipsychotics: Bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 10), 15-19.
- Revicki DA (1999). Pharmacoeconomic evaluation of treatments for refractory schizophrenia: Clozapine-related studies. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 1), 7-11, discussion 28-30.
- Revicki DA, Genduso L, Hamilton SH, Ganozcy D, Beasley CM (1999). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes for a randomized clinical trial. *Quality of Life Research* 8, 417-426.
- Rice DP, Miller LS (1998). Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Is Journal of Psychiatry* 173 (Suppl 34), 4-9.
- Rosenheck R, Cramer J, XU W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D (1997). A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 337,809-815.
- Rosenheck R, Cramer J, Allan E, et al. (1999). Cost effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. *Arch Gen Psychiatry* 56,565-72.
- Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, et al (1992). Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 268, 1403-10.
- Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P (1997). Some aspects of the costs of schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 11, 578-594.
- Rowley H, Kilpatrick I, Needham P, Heal D (1998). Elevation of extracellular cortical noradrenaline may contribute to the antidepressant activity of zotepine: An in vivo microdialysis study in freely moving rats. *Neuropharmacology* 37, 937-944.
- Sacristan JA, Gómez JC, Martín J (1998). Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clinical Drug Investigation* 15, 29-35.
- Salize HJ, Rössler W (1996). How expensive in the comprehensive health care of schizophrenic patients living in the community? A cost evaluation from a German catchment area. *Is Journal of Psychiatry* 169, 42-48.
- Saller FC, Salama AI (1993). Seroquel: Biochemical Profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology* 112, 285-92.
- Scatton B, Perrault G, Sanger DJ, Schoemaker H, Carter C, Fuge D, Gognon F, Chergui K, Cuderinec P, Benavides J (1994). Pharmacological Profile of amisulpride: An atypical neuroleptic which preferentially blocks presynaptic D2/D3 receptors. *Neuropharmacol* 10, 2425.

- Shah A, Jenkins R (2000) Mental health economic studies from the developing countries reviewed in the context of those from developed countries. *Acta Psychiatr. Scand.*, 101:87-103.
- Schiller MJ, Shumway M, Hargreaves WA (1999). Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr Serv* 50, 228-32.
- Schmutz J, Hunziker F, Stiller G, Lauener H (1967). Constitution chimique et action pharmacologique d'un nouveau groupe de neuroleptique tricycliques. *Bull Chim Therapeut*, 424.
- Schoemaker H, Claustre y, Oblin A, Rouquier L, Chergui K, Curet O, Gognon F, Carter S, Benavides J, Scatton B (1997). *J. Pharmacol Exp Therap* 280, 83-97.
- Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, et al (1995). Ziprasidone (CP-88, 059): A new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 275, 101-13.
- Sheitman BB, Lieberman JA (1998). The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *Jour of Psychiatr Research* 32, 143-50.
- Skarsfeldt T (1995). Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 281, 289-94.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG (1997). Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low- dose double-blind comparison with placebo Seroquel Study Group. *Arch of Gen Psychiatr* 54, 549-557.
- Sou etre E, Martin P, Lecanu JP, Alexandre L, Lozet H, Gauthier JM, Camus C (1992). Evaluation medico-economique des neuroleptique dans la schizophr enie: amisulpride vs haloperidol. *L'Enc ephal* 18:263-269.
- Steffens DC, Krishnam RR, Doraiswamy PM (1998). Psychotropic drug interactions. New York: MBL Communications.
- Steinwachs et al: (1999)
- Sternlicht HC, Wells SR (1995). Risperidone in childhood schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34,5.
- Stille G, Hippus H (1971) Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika *Pharmakopsychiatr Neuropharmakol* 4, 182-191.
- Suleiman TG, Ohaeri JU, Lawal RA et al. (1997). Financial cost of treating out-patients with schizophrenia in Nigeria. *Is Journal of Psychiatry* 171, 364-368.
- Sweet RA, Pollock BG (1998). New atypical antipsychotics: Experience and utility in the elderly. *Drugs and Aging* 12, 115-127.
- Tamminga C, Mack R, Zborowski J, et al (1996). Efficacy and safety of three doses of sertindole and haloperidol in schizophrenic patients. Poster presented at the XXth CINP Congress, 23-27 June, Melbourne.
- Tandon R, Harrigan E, Zorn SH (1997). Ziprasidone: A novel antipsychotic with unique pharmacology and therapeutic potential. *J Serotonin Res* 4, 159-77.
- Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, et al (1997). Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *AM J Psychiatr* 154, 457-65.
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme MED (1998). Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Archives of General Psychiatry* 55, 250-58.
- Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, et al (1998). Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 172, 499-505.
- Tunis SL, Johnstone BM, Bigson PJ, et al (1999). Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 19), 38-45.
- VanderZwaag C, McvGee M, McEvory JP, Freudenreich O, Wilson WH, Copper TB (1996). Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum ranges. *Am J Psych* 153, 1579-1584.
- Van Kamen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. (1996). A randomized, controlled, doseranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 124, 168-75.
- Wasylenki DA (1994). The cost of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 39 (Suppl 2). 65-69.
- WFS (1998). Families as partners in care.
- Weiss F, Danzl C, Hummer K, Kemmler G, Lindner C, Reinstadler K, Fleischhacker WW (1998). Weight gain induced by olanzapine. *Schizophren Res* 29, 179.
- Wetzel H, von Bardeleben U, Holsboer F, et al (1991). Zotepine versus perazine in paranoid schizophrenia: A double-blind controlled trial of antipsychotic efficacy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 51, 23-29.
- Wirsching et al (1999).
- World Health Organization (1993).
- World Psychiatric Association (1998). Families as Partners in Care.
- Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E (1995). An economic evaluation of schizophrenia - 1991. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 30, 196-205.
- Zhang M, Owen RR, Pope Sk, et al (1996). Cost effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months. *Arch Gen Psychiatry* 53,954-958.
- Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak TJ, Sebree TB, Wallin BA, Kashkin KB, Sertindole Study Group (1997). Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154, 782-791.

VII. Anexos

Anexo 1.

Lista de miembros del grupo de trabajo de la WPA (documento inicial).

Dr. W. Wolfgang Fleischhacker, Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, Innsbrück University Clinics, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbrück, Austria.

Fax (43-512) 504 5267 or 504 3628; Tel. (43-512) 504 3669
E-mail (w.wolfgang.fleischhacker@uibk.ac.at)

Dr. Annette Gjerris, Chair, Department of Psychiatry, Gentofte University Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup, Denmark.

Fax (45) 3977 7600; Tel. (45) 3977 3655
E-mail (angj@gentoftehosp.kbhamt.dk)

Dra. Ursula Kern, Director and Professor, Head of Neurology, Psychiatry, Anesthesiology, Addiction, Clinical Pharmacology II, Federal Institute for Drugs and Medical Devices Seestrassen 10, D-13353 Berlin, Germany.

Fax (49-30) 4548 3533; Tel. (49-30) 4548 3186
E-mail (u.kern@bfarm.de)

Prof. Martin Knapp, Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Sciences, Houghton Street, London WC2A 2AE, United Kingdom
Fax (44-171) 955 6131; Tel. (44-171) 955 6225/6238

E-mail (m.knapp@lse.ac.uk)
or (m.knapp@nationwideisp.net)

Dr. Brian E., Leonard, Professor of Pharmacology, National University of Ireland, Galway, Ireland.

Fax (353-91) 525 300; Tel. (353-91) 524 411 - ext. 2778;
E-mail (belucg@iol.ie)

Dr. Jeffrey Lieberman, Professor of Psychiatry, University of North Carolina School of Medicine, 7025 Neurosciences Hospital, CB7160 Chapel Hill, NC 27599-7160, USA.

Fax (1-919) 966 8994; Tel. (1-919) 966 8990;
E-mail (jlieberman@css.unc.edu)

Prof. Juan J. Lopez-Ibor, President-elect, World Psychiatric Association, Clinica Lopez-Ibor, C./Nueva Zelanda, 44, E-28035 Madrid, Spain.

Fax (34-91) 316 2749 / 316 2744; Tel. (34-91) 373 7361,
E-mail (lopezibor@dial.eunet.es)

Mr. Bas van Raay, President, EUFAMI, Siegersteeg 2, 7734 PG Vilsteren, The Netherlands.

Tel./fax (31-529) 46 00 82; Tel. (31-529) 46 00 08
E-mail (bas@banzai.nl.net)

Prof. Norman Sartorius (Chair), HUG Hopitaux Universitaires de Geneve, Belle-Idée, Batiment Le Saleve, 2 Chemin du Petit-Bel-Air, CH-1225 Chêne-Bourg/Geneva, Switzerland.

Fax 41-22) 305 57 49; Tel. (41-22) 305 57 41/42
E-mail (Norman.Sartorius@hcuge.ch)

Mrs. Elizabeth Tornquist, University of North Carolina at Chapel Hill, Campus Box 7160, Chapel Hill, NC 27599-7160, USA.

Fax (1-919) 966 8994; Tel. (1-919) 966 8990
E-mail (tornquis@email.unc.edu)

Mrs. Esther Twoney, Vice-President EUFAMI, Effoldstown Farm Lusk, Ire-Country Fingal, Ireland.

Tel./fax (353-1) Clin Psychopharmacol 16, 177-87

Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al (1996). Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacol* 14, 87-96.

Carpenter et al (1995).

Carter C, Stevens M, Durkin M (1998). Effects of risperidone therapy on the use of mental health care resources in Salt Lake 843 77 55.

E-mail (effels@indigo.ie)

Anexo 2.

Lista de los especialistas latinoamericanos consultados.

Abraham Genis	Alcira de Gómez
Andrea López Matos	Ángel Valmaggia
Ariel Montalbán	Carlos Sánchez Núñez
Carlos Sayavedra	Carmen Álvarez
Carmen Vallenilla	César González
César Mella	Edgard Belfort
Eduardo Correa	Elard Sánchez
Elis Flores	Enrique Camarena
Felipe Vintimilla	Frederico De Andrade
Gonzalo Viale	Graciela Lucatelli
Gustavo Paris	Ignacio Taboada
Iris Rojas	Irma Pérez
Isabel Carreira	Isabel Laprea
Ismael Salazar	Javier Rosas
Jesús Mata Vallenilla	Jorge Posada
José Castañeda	José Vera Gómez
Juan B. Navas	Juan Gibert Rahola
Juan Maass	Leopoldo Rendón
Luis E. Rivero	Luis Madrid
Luis Risco Neira	Marcel Penna
Miguel Ángel Rodríguez	Miguel Jorge
Néstor Andrade	Néstor Macías
Nils Noya	Olga Alborno
Oscar Medina	Petra Aponte
Rigoberto Castro	Robert Lespinasse
Rodrigo Córdoba	Sandra Chelle
Verónica Larach	Wázcár Verduzco
Xiorella Mazzarella	Yolanda Alvarado

Anexo 3.

Lista de reuniones nacionales.

22-27 de Noviembre, 1999. Isla de Margarita, Venezuela.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Regional APAL

25 de Abril, 2000. Madrid, España.
 Prof. Norman Sartorius. Presidente del Programa.
 Prof. J. J. López-Ibor. Presidente WPA.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Regional APAL.
 Presidentes de las Sociedades Psiquiátricas de Latinoamérica.

15-17 de Agosto, 2000. Caracas, Venezuela.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Regional APAL.
 Dr. Carlos Sánchez. Coordinador.

15 de Septiembre, 2000. Mar del Plata, Argentina.
 Dra. Graciela Lucatelli; Dr. Gonzalo Viale. Coordinadores.

15 de Octubre, 2000. Bucaramanga, Colombia.
 Dr. Rodrigo Córdoba. Coordinador.

15 de Agosto, 2000. Caracas, Venezuela.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Regional APAL.
 Dr. Carlos Sánchez. Coordinador.

17 de Octubre, 2000. Caracas, Venezuela.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Regional APAL.
 Dr. Carlos Sánchez. Coordinador.

15 de Noviembre, 2000. Asunción, Paraguay.
 Dr. José Vera. Coordinador.

20 de Noviembre, 2000. Montevideo, Uruguay.
 Dr. Ariel Montalbán; Dra. Sandra Chelle. Coordinadores.

27 de Noviembre, 2000. Sao Paulo, Brasil.
 Dr. Miguel Jorge. Coordinador.

28 de Noviembre, 2000. Santiago de Chile, Chile.
 Dr. Juan Maass; Dr. Andrés Heerlein; Luis Risco.
 Coordinadores.

28 de Abril, 2001. Mar del Plata, Argentina.
 Dr. Roger Montenegro. Ex Presidente de Apal.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Administrativo de Apal.
 Dra. Graciela Lucatelli; Dr. Gonzalo Viale. Coordinadores.

Mayo, 2001. Maracaibo, Venezuela.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Administrativo de Apal.
 Dr. Carlos Sánchez. Coordinador.

Noviembre, 2001. Cancún, México.
 Dr. Edgard Belfort. Secretario Administrativo de Apal.
 Dr. Enrique Camarena. Secretario Regional.

20 de Marzo, 2003. Cartagena de Indias, Colombia.
 Dr. Ismael Salazar. Presidente de Apal.
 Comité Directivo de Apal.
 Presidentes de Sociedades miembros de Apal.

2 de Octubre, 2003. Caracas, Venezuela.
Dr. Edgard Belfort. Secretario Administrativo de Apal.
Dr. Carlos Sánchez. Coordinador.

28 de Noviembre, 2003. Punta Cana. Republica Dominicana.
Dr. Edgard Belfort. Secretario Administrativo de Apal.
Dr. Wázcar Verduzco. Coordinador.

19 de Marzo, 2004. Guanajuato, México.
Dr. Edgard Belfort. Secretario Administrativo de Apal.
Dr. Enrique Camarena. Secretario Regional.

Anexo 4.

Lista de consensos y organizaciones consultadas.

Consenso español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia.
Sociedad Española de Psiquiatría. Madrid 2000.

Documento Consenso sobre la Utilidad y la Utilización de Fármacos Antipsicóticos de Segunda Generación
Asociación Mundial de Psiquiatría.
Segundo Borrador. Madrid 20 de Marzo de 2000.

Consenso Latinoamericano sobre uso racional de los antipsicóticos atípicos: Rol de la Clozapina
Simposio Norte - Sur APAL 22 al 27 de Noviembre 1999.
Isla de Margarita, Venezuela.

Recomendaciones para el uso racional de Clozapina.
Departamento de Relaciones Profesionales de la Asociación de Psiquiatras Argentinos
APSA s/f

Panel de Expertos en Esquizofrenia.
II Congreso Nacional del Colegio Mexicano de Neuropsicofarmacología.
México, Abril 2001.

The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medication.
Supplement to Current Opinion in Psychiatry.
Vol. 15 Supplement. 1 March 2002.

Anexo 5.

Algunos ejemplos de modelos de acciones en Latinoamérica.

Programa para combatir el estigma del paciente esquizofrénico. Objetivos - Brasil - Chile - Venezuela.

Hospital Parcial para la Rehabilitación del Enfermo Mental. Definición y Objetivos - México.

CATESFAM. Centro de Atención de pacientes Esquizofrénicos y sus Familiares.
Maracaibo, Venezuela

Nota:

los anexos serán ampliados en publicaciones futuras.