



Capítulo 42/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

ANTIPSIKÓTICOS

Trabajamos para su tranquilidad...

Antipsicóticos

Oliver Freudenreich, MD

Donald C. Goff, MD

David C. Henderson, MD

Puntos clave

- Todos los antipsicóticos comparten el bloqueo de la dopamina₂ como el principal mecanismo de acción supuesto.
- Los principales síntomas objeto de los antipsicóticos son los síntomas positivos (desorganización, delirios y alucinaciones) y la agitación; su eficacia para los síntomas negativos y los déficits cognitivos de la esquizofrenia es cuestionable. Cada vez con mayor frecuencia, los antipsicóticos se utilizan en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.
- Históricamente, estos fármacos se han agrupado en antipsicóticos de primera generación (antipsicóticos típicos o convencionales, que se caracterizan por su riesgo de síntomas extrapiramidales [SEP]) y antipsicóticos de segunda generación (con un riesgo reducido de SEP; por ello reciben el nombre de antipsicóticos «atípicos»). Sin embargo, los antipsicóticos dentro de cada clase no son necesariamente intercambiables.
- Los riesgos principales de los antipsicóticos de primera generación son los efectos secundarios neurológicos (p. ej., distonías, acatisia, parkinsonismo, discinesia tardía [DT]); con la mayoría de los antipsicóticos de segunda generación los principales riesgos son los problemas metabólicos (p. ej., aumento de peso, dislipidemia, hiperglucemia).
- Los antipsicóticos de primera y segunda generación tienen igual eficacia en los pacientes con esquizofrenia no resistentes. En los pacientes resistentes la olanzapina y, sobre todo, la clozapina han alcanzado la máxima eficacia.
- La clozapina tiene un riesgo mínimo o inexistente de inducir una SEP y es el antipsicótico más efectivo. Sin embargo, su uso clínico se limita a los pacientes resistentes debido a sus graves efectos secundarios (como problemas metabólicos y agranulocitosis que requieren una vigilancia del recuento leucocítico).
- Los antipsicóticos disponibles en la actualidad tienen una eficacia y una tolerabilidad variables y deben elegirse con evaluaciones individualizadas de riesgos y beneficios (p. ej., con una valoración equilibrada entre el grado de respuesta sintomática, la tolerabilidad cotidiana y la morbilidad médica a largo plazo, en particular el riesgo cardiovascular).

Introducción

En este capítulo se analizará la farmacología básica de los antipsicóticos, con especial insistencia en la eficacia diferencial y en los perfiles de efectos secundarios entre los antipsicóticos de primera y de segunda generación, incluida la clozapina, de acuerdo con la bibliografía sobre esquizofrenia. Si bien los antipsicóticos se extienden más allá del tratamiento de la esquizofrenia, han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para indicaciones adicionales, en particular para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, para los cuales se utilizan de forma rutinaria. Un reciente

metaanálisis determinó que los antipsicóticos eran significativamente más eficaces en la manía que los estabilizadores del estado de ánimo.¹ Las consideraciones terapéuticas específicas en relación con la elección de un antipsicótico para los principales síndromes psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, autismo) pueden encontrarse en los capítulos dedicados a estos trastornos.

Historia

Clorpromacina y los primeros fármacos

En 1952, Henri Laborit, un cirujano naval francés, estaba experimentando con combinaciones de medicaciones preoperatorias para reducir el estrés autónomo de las intervenciones quirúrgicas. Probó un antihistamínico sintetizado recientemente, la clorpromacina, y se sintió impresionado por su efecto calmante. Observó que los pacientes parecían indiferentes ante la inminente intervención quirúrgica, aunque no estaban totalmente sedados. Convencido de que el medicamento tenía un buen potencial para la atención de los pacientes psiquiátricos, Laborit instó a sus colegas a que comprobaran su hipótesis. Finalmente, un cirujano le habló a su cuñado, el psiquiatra Pierre Deniker, del descubrimiento de Laborit.

Deniker y Jean Delay, responsable de departamento en el Hôpital Sainte-Anne de París, experimentaron con la clorpromacina y encontraron unos efectos tranquilizadores notables en sus pacientes psicóticos y más agitados.^{2,3} En 1954, Delay y Deniker habían publicado seis artículos sobre su experiencia clínica con la clorpromacina. En 1955 observaron que la clorpromacina y la reserpina, un agente de depleción de la dopamina, compartían su eficacia antipsicótica y unos efectos secundarios neurológicos que se asemejaban a la enfermedad de Parkinson. Para describir estos efectos acuñaron el término *neuroléptico*. En 1956 Frank Ayd^{4,5} describió una distonía aguda y una hipertermia letal asociadas a la clorpromacina. Los primeros informes sobre discinesia tardía (DT) fueron publicados por Sigwald et al. en 1959.⁶ Smith Kline adquirió la clorpromacina de la empresa farmacéutica francesa Rhône-Poulenc, y en 1954 la clorpromacina recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de la psicosis. Casi de inmediato, los cuidados de los pacientes psicóticos cambiaron drásticamente. En EE. UU., la práctica tradicional de «internamiento» de por vida de las personas con esquizofrenia en grandes hospitales psiquiátricos estatales dejó paso al nuevo movimiento de la psiquiatría que preconizaba la atención comunitaria ambulatoria de estos pacientes. Rápidamente se sintetizaron y se aprobaron para uso clínico 10 compuestos antipsicóticos más. Entre ellos se incluía una serie de fenotiacinas, los tioxantenos (que procedían de las fenotiacinas) y el haloperidol, que fue sintetizado a partir de la meperidina por Paul Janssen en 1958. En 1967 el haloperidol, el último «neuroléptico», fue aprobado por la FDA y, debido a su relativa selectividad por los receptores de la dopamina₂ (D₂) y la escasez de sus efectos secundarios no neurológicos, se convirtió en líder del mercado.

En 1964 se llevaron a cabo varios ensayos multicéntricos patrocinados por la Veterans Administration y los National Institutes of Mental Health (NIMH), que compararon la rápidamente creciente lista de antipsicóticos. En estos estudios señeros participaron varios centenares de pacientes y fueron los primeros grandes ensayos clínicos realizados en el nuevo ámbito de la psicofarmacología. Se determinó que las fenotiacinas eran muy eficaces y superiores al placebo, los barbitúricos y la reserpina. Con la excepción de la promacina y la

mepacina, se concluyó que las fenotiacinas tenían una eficacia equivalente, aunque diferían en sus perfiles de efectos secundarios. En el estudio en colaboración de los NIMH de más 400 pacientes en estado agudo de la enfermedad, el 75% obtuvieron una mejoría al menos moderada con el uso de clorpromacina, tioridacina o flufenacina, frente a solamente el 23% con placebo.⁷ Si bien los informes de eficacia eran muy positivos, no se alcanzó el objetivo de identificar las diferencias en la eficacia entre fármacos que pudieran permitir las correspondencias entre fármacos concretos y subgrupos de pacientes.

El descubrimiento por Carlsson y Lindqvist⁸ en 1963 de que la clorpromacina aumentaba el recambio de la dopamina en el encéfalo llevó a proponer que el responsable de los efectos antipsicóticos pudiera ser el bloqueo del receptor de la dopamina. Este hecho fue confirmado en 1976 por Creese et al.,⁹ quienes demostraron que la potencia antipsicótica de una amplia variedad de fármacos guardaba una estrecha correlación con la afinidad por el receptor D₂, lo que explicaba la equivalencia de la eficacia entre fármacos dado que todos actuaban según el mismo mecanismo. La hipótesis de la dopamina llevó a estudiar modelos animales sensibles al bloqueo de D₂ como un cribado para descubrir antipsicóticos potenciales, con el resultado de que no se investigaron intencionadamente nuevos mecanismos.

Clozapina, el primer antipsicótico atípico

El descubrimiento del primer antidepresivo, la imipramina, condujo a la síntesis de los compuestos heterocíclicos relacionados, entre los cuales la clozapina, un derivado de la dibenzodiazepina, fue sintetizada en 1958 por la empresa suiza Wander. La clozapina fue inicialmente una decepción, dado que en los modelos animales no produjo los efectos conductuales asociados con un antidepresivo o los efectos secundarios neurológicos asociados con un antipsicótico. Los ensayos clínicos continuaron en Europa, pero se interrumpieron en 1975 después de los informes de 17 casos de agranulocitosis en Finlandia, 8 de los cuales fueron letales.¹⁰ Sin embargo, la impresión entre los investigadores de que la clozapina poseía características clínicas únicas llevó al fabricante, Sandoz, a patrocinar un ensayo multicéntrico fundamental que comparaba la clozapina con la clorpromacina en pacientes resistentes a los neurolepticos que prospectivamente se mostraron resistentes al haloperidol. Los espectaculares resultados referidos por Kane et al. en 1988¹¹ revelaron la superioridad de la clozapina para esencialmente todos los dominios de síntomas y una ausencia relativa de efectos secundarios neurológicos, lo que instó a una segunda revolución en la farmacoterapia de la esquizofrenia. Hasta la fecha, la clozapina se mantiene como el antipsicótico más eficaz para la esquizofrenia resistente a los tratamientos.

Otros fármacos atípicos

Desde mediados de los años ochenta, Paul Janssen et al. empezaron a experimentar con el antagonismo del 5-HT₂ de serotonina sumado al bloqueo de D₂ después de mostrar que esta combinación reducía los efectos secundarios neurológicos del haloperidol en ratas.¹² Cuando se añadió ritanserina, el antagonista de 5-HT₂, al haloperidol en pacientes con esquizofrenia, se redujeron los síntomas extrapiramidales (SEP) y mejoraron los síntomas negativos.¹³ Ello condujo al desarrollo de la risperidona, un antagonista de D₂ y 5-HT_{2A}, el primer fármaco diseñado para seguir el ejemplo de la clozapina como un «antipsicótico atípico» con el objetivo de reducir los SEP y mejorar la eficacia. Los ensayos multicéntricos que comparaban

las dosis fijas múltiples de risperidona con haloperidol en una única dosis relativamente elevada de 20 mg/día mostraron una disminución de los SEP, una mejora de los síntomas negativos y, en un subconjunto de pacientes relativamente resistentes, mayor eficacia antipsicótica.^{14,15} La olanzapina, un derivado químico de la clozapina, mostró análogamente una disminución de los SEP y una mayor eficacia que el haloperidol. La risperidona y la olanzapina sustituyeron rápidamente a la primera generación de neurolépticos, sobre todo después de que los clínicos se convencieran de que el riesgo de DT era sustancialmente menor. Sin embargo, pronto se hizo evidente que la risperidona elevaba de forma acusada las concentraciones séricas de prolactina y que la olanzapina producía aumento de peso en algunos pacientes en una magnitud antes solo apreciada con la clozapina. La quetiapina, la ciprasidona y el aripiprazol fueron aprobados posteriormente en EE. UU., sobre la base principalmente de la reducción de los SEP; estos fármacos no mostraron de forma convincente una mayor eficacia que los neurolépticos anteriores. Al igual que la risperidona y la olanzapina, los tres últimos fármacos actuaban a través de los receptores D₂ y 5-HT_{2A}; el aripiprazol se diferenciaba de los otros antipsicóticos de segunda generación por poseer una actividad agonista parcial en el receptor D₂ más que un antagonismo completo. La risperidona se convirtió en el primer fármaco atípico disponible como una inyección de larga acción en forma de «microesferas de risperidona». Recientemente se han puesto a disposición varios fármacos atípicos adicionales, entre ellos un metabolito de la risperidona (es decir, la paliperidona) y la asenapina, la iloperidona y la lurasidona (tablas [42-1](#) y [42-2](#)).

Tabla 42-1

Evolución temporal de los antipsicóticos en EE. UU.

Antipsicóticos de primera generación (11 fármacos)*	
Clorpromacina	1954
Haloperidol	1967
Antipsicóticos de segunda generación (10 fármacos)	
Clozapina	1989
Risperidona	1993
Olanzapina	1997
Quetiapina	1997
Ciprasidona	2001
Aripiprazol	2002
Paliperidona	2006
Iloperidona	2009
Asenapina	2009
Lurasidona	2010

Nota: los años indican el año de aprobación de cada fármaco por la FDA.

*- Para los antipsicóticos de primera generación solo se indica el primero y el último fármacos.

Tabla 42-2

Afinidad de los antipsicóticos por los receptores de neurotransmisores humanos (Ki, nM)

Receptor	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ciprasidona	Aripiprazol	Iloperidona	Haloperidol	Lurasidona
D ₁	290	580	52	1.300	130	410	320	120	
D ₂	130	2,2	20	180	3,1	0,52	6,3	1,4	1,68
D ₃	240	9,6	50	940	7,2	9,1	7,1	2,5	
D ₄	47	8,5	50	2.200	32	260	25	3,3	
5-HT _{1A}	140	210	2.100	230	2,5		93	3.600	6,75
5-HT _{1D}	1.700	170	530	> 5.100	2			> 5.000	
5-HT _{2A}	8,9	0,29	3,3	220	0,39	20	5,6	120	2,03
5-HT _{2C}	17	10	10	1.400	0,72		43	4.700	
5-HT ₆	11	2.000	10	4.100	76	160	63	6.000	
5-HT ₇	66	3	250	1.800	9,3	15	110	1.100	0,495
α ₁	4	1,4	54	15	13	57	1,4	4,7	47,9
α ₂	33	5,1	170	1.000	310		160	1.200	40,7
H ₁	1,8	19	2,8	8,7	47		470	440	1.000
m ₁	1,8	2.800	4,7	100	5.100			1.600	1.000

Adaptado de Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, et al. Therapeutics in schizophrenia. In Meltzer H, Nemeroff C, editors: Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins. Las afinidades de unión para la lurasidona se adaptaron a partir de Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇) y 5-HT_{1A} receptor activity. J Pharmacol Exp Ther 334(1):171–181, 2010.

Una serie de informes de casos, estudios farmacoepidemiológicos y, finalmente, investigaciones fisiológicas directas vincularon los antipsicóticos atípicos con la resistencia a la insulina, un incremento en el riesgo de diabetes mellitus (DM) y dislipidemia

(principalmente elevación de los triglicéridos). Como respuesta, la FDA emitió un aviso de clase para la DM, aunque con el tiempo las evidencias implicaban con mayor fuerza a la clozapina y la olanzapina.

Estudio CATIE

En 1999, los NIMH, al comprender que casi toda la información relativa a los nuevos antipsicóticos provenía de ensayos de eficacia financiados por la industria cuya generalización contenía incertidumbres, rubricó un contrato con el Dr. Jeffrey Lieberman para que realizara un gran ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de estos fármacos en condiciones terapéuticas más representativas. Los resultados de este fundamental estudio denominado Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) se publicaron por primera vez en 2005 ([fig. 42-1](#)).¹⁶ El estudio se realizó en 57 puntos de EE. UU. e incluyó a 1.493 pacientes con esquizofrenia a los que se les asignó aleatoriamente risperidona, olanzapina, quetiapina, ciprasidona o el comparador convencional, la perfenacina, durante un ensayo doble ciego de 18 meses. Las dosis eran flexibles; el intervalo de dosis para cada fármaco se seleccionó según los patrones de uso clínico (en consulta con los fabricantes). Cuando estuvo disponible, se añadió la ciprasidona con el estudio realizado aproximadamente al 40%. Los pacientes con DT al iniciar el estudio no fueron aleatorizados para perfenacina, y sus datos se excluyeron de los análisis que comparaban los fármacos atípicos con la perfenacina. Los pacientes cuyo tratamiento con el primer fármaco asignado fracasó pudieron ser nuevamente aleatorizados en las fases posteriores; una vía de realeatorización presentó la clozapina en un estudio abierto para los pacientes resistentes al tratamiento y otra vía eligió la ciprasidona para los intolerantes al tratamiento. La vía de aleatorización secundaria no incluyó la perfenacina.

Figura 42-1 Fase 1 del estudio CATIE: ensayo aleatorizado doble ciego de 18 meses de duración. DT, discinesia tardía.

Un resultado llamativo del estudio CATIE fue que solo el 26% de los sujetos que completaron el ensayo de 18 meses aún tomaban su antipsicótico asignado originalmente. La principal medida de eficacia, la «suspensión por cualquier causa», fue favorable significativamente a la olanzapina sobre los demás fármacos. La mayor eficacia de la olanzapina se reflejó también en hospitalizaciones significativamente menores y en menos suspensiones por falta de eficacia. Mientras que entre los pacientes tratados con risperidona la suspensión por intolerancia fue numéricamente menos probable, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Además de una eficacia superior, la olanzapina se asoció a un mayor riesgo cardiovascular; los pacientes tratados con olanzapina sufrieron mayor aumento de peso y elevación de la hemoglobina A_{1c}, el colesterol total y los triglicéridos. Los otros fármacos atípicos no mostraron diferencias significativas con respecto a la perfenacina en eficacia o en tolerabilidad. En conjunto, los resultados apuntaban a que ningún antipsicótico en solitario sería óptimo probablemente para todos los pacientes o para la mayoría de ellos. La duración del estudio CATIE no tuvo duración suficiente para detectar diferencias entre los fármacos en cuanto a la incidencia de DT.

Antipsicóticos disponibles actualmente

Todos los antipsicóticos comercializados comparten la propiedad común del bloqueo del receptor de la dopamina (D₂). Los 11 fármacos aprobados en EE. UU. entre 1953 (clorpromacina) y 1967 (haloperidol) se refieren habitualmente como neurolepticos convencionales o antipsicóticos de primera generación (tabla 42-3). Como grupo poseen una eficacia equivalente, aunque difieren en su potencia y en sus efectos secundarios. Como reflejo de su propiedad común de bloqueo de D₂, todos estos fármacos pueden producir SEP, DT e hiperprolactinemia. La clozapina fue el primero de los antipsicóticos de segunda generación, también conocidos como antipsicóticos atípicos. Actualmente en EE. UU. existen 10 antipsicóticos atípicos aprobados; estos fármacos producen en general menos SEP, una menor elevación de la prolactina y menos riesgo de DT que los antipsicóticos de primera generación. La clozapina ha mostrado claramente mayor eficacia que los fármacos de primera generación. De los demás antipsicóticos de segunda generación, se descubrió que solo la olanzapina era más eficaz que el comparador de primera generación en el estudio CATIE. La risperidona y su metabolito, la paliperidona, son especiales entre los fármacos atípicos en cuanto a la producción de una acusada elevación de la prolactina. El aripiprazol es el único antipsicótico con actividad de agonista parcial en lugar de antagonista en el receptor D₂; según se cree, esta propiedad limita los efectos secundarios neurológicos. Dado que el aripiprazol no se incluyó en el estudio CATIE, no está claro si la cualidad de agonista parcial de D₂ tiene implicaciones en la eficacia. El metaanálisis más extenso, publicado por Leucht et al. en 2013,¹⁷ encontró diferencias sustanciales en los efectos secundarios y diferencias pequeñas pero estadísticamente significativas en la eficacia entre los antipsicóticos disponibles actualmente, lo que supuso un argumento en contra de la sencilla categorización en primera y segunda generación, pese a lo cual esta terminología aún se utiliza (a falta de otra mejor).

Tabla 42-3

Dosis de antipsicóticos de primera generación

	Dosis equivalente (mg)*	Dosis típica aguda/de mantenimiento (mg/día)
POTENCIA BAJA		
Clorpromacina	100	300-1.000/300-600
Tioridacina	100	300-800/300-600
POTENCIA MEDIA		
Loxapina	10	30-100/30-60
Perfenacina	10	12-64/8-32**
POTENCIA ALTA		
Trifluoperacina	5	15-50/15-30
Tiotixeno	5	15-50/15-30
Flufenacina	2	6-20/6-12
Haloperidol	2	6-20/6-12

Adaptado de Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin* 36(1):71–93, 2010.

* La dosis equivalente (o «equivalente de clorpromacina») refleja la potencia de los antipsicóticos en comparación con 100 mg de clorpromacina como referencia.

** La dosis del estudio CATIE está comprendida entre 8 y 32 mg/día.

Consideraciones clínicas generales

Para la esquizofrenia, los síntomas primarios que persiguen los antipsicóticos se encuadran en tres categorías: síntomas psicóticos (p. ej., alucinaciones, delirios, desorganización), agitación (p. ej., tendencia a distraerse, labilidad afectiva, tensión, aumento de la actividad motora) y síntomas negativos (p. ej., apatía, disminución del afecto, retraimiento social, pobreza en el habla). Aunque los déficits cognitivos actúan como un factor importante que contribuye a la discapacidad en la esquizofrenia, los déficits cognitivos no suelen considerarse un objetivo de los antipsicóticos dado que no responden bien a los fármacos actuales. La agitación responde a la mayoría de los antipsicóticos de forma rápida y, a menudo, completa, mientras que la respuesta de los síntomas psicóticos es bastante variable y es raro que los síntomas negativos muestren algo más que una modesta mejoría¹⁸ (fig. 42-2).

Figura 42-2 Objetivos para el tratamiento de la esquizofrenia.

La evolución en el tiempo de la respuesta antipsicótica también puede ser bastante variable. En los años setenta se propuso el tratamiento de la psicosis con dosis relativamente grandes de haloperidol intramuscular (i.m.), conocido como «neuroleptización rápida», basado en la impresión clínica de que la agitación y la psicosis respondían con rapidez a este intensivo abordaje terapéutico.¹⁹ Durante las dos décadas siguientes, el consenso se trasladó a la opinión de que los síntomas psicóticos necesitan semanas de tratamiento antipsicótico antes de responder. Más recientemente, Kapur et al.²⁰ analizaron los datos de estudios de administración i.m. de antipsicóticos atípicos y documentaron los efectos de los antipsicóticos en un lapso de unas horas desde la administración, con independencia de su resultado tranquilizador. Muy probablemente, este resultado, o mejoría en la agitación y la irritabilidad, tiene lugar rápidamente con la mayor parte de los fármacos mientras que los síntomas psicóticos pueden empezar a mejorar muy deprisa en algunos pacientes y solo después de un retraso de varias semanas en otros. La respuesta máxima al tratamiento antipsicótico tal vez requiera varios meses. El tratamiento farmacológico de los síntomas psicóticos es similar al de la infección mediante antibióticos: el clínico debe elegir una dosis adecuada y esperar después los resultados terapéuticos mientras vigila los efectos secundarios.

El grado de eficacia antipsicótica está comprendido entre la resolución completa de la psicosis en un número sustancial de pacientes y beneficios mínimos o inexistentes en otros.

Entre ambos extremos, algunos pacientes experimentan una menor convicción de delirios, o bien pueden persistir en esta convicción pero dejan de interpretar las nuevas experiencias en el contexto del delirio. Otros pacientes siguen oyendo voces, pero atenuadas, o con menor frecuencia o mayor introspección. Algunos se muestran sorprendentemente estables y funcionales a pesar de la presencia de síntomas psicóticos crónicos atenuados. Una ventaja importante de los antipsicóticos es la prevención de las recaídas mediante una terapia de mantenimiento.²¹

Se ha descubierto que los síntomas negativos responden a los antipsicóticos convencionales y a los atípicos, aunque es rara la resolución total de estos síntomas negativos.¹⁸ Aún existe controversia sobre si los síntomas negativos «primarios» mejoran con la farmacoterapia. Entre los ejemplos de síntomas negativos «secundarios» se incluye el retraimiento social derivado de la paranoia y la apatía resultante de la depresión. La etiología más común de los síntomas negativos secundarios es el parkinsonismo inducido por neurolepticos; la mejoría de los síntomas negativos después del cambio a un fármaco atípico representa en ocasiones la resolución de los efectos secundarios parkinsonianos iatrogenos causados por el neuroleptico convencional anterior.

Selección de fármacos

La selección de un antipsicótico suele estar orientada por el perfil de los efectos secundarios y por las formulaciones disponibles (p. ej., comprimido, preparación sublingual o de disolución rápida, líquido, liberación inmediata i.m. o preparaciones inyectables de larga acción). Los antipsicóticos «atípicos» han sustituido en gran medida a los fármacos convencionales debido a su menor carga de efectos secundarios neurológicos, aunque la buena eficacia y tolerabilidad de la perfenacina en el estudio CATIE condujo a replantearse la utilización de antipsicóticos de primera generación de potencia media en dosis bajas. La DT se mantiene como un motivo de inquietud en relación con los antipsicóticos de primera generación (aunque sin limitarse a ellos), incluso en dosis bajas. Cada vez más, al elegir un fármaco se tiene en cuenta el perfil metabólico de sus efectos secundarios. Debido a la considerable heterogeneidad en la respuesta y la sensibilidad a los efectos secundarios, no es posible predecir cuál es el fármaco óptimo para un paciente individual; tal vez se necesiten ensayos en secuencia. Como se recoge en la [tabla 42-4](#), los efectos secundarios que influyen probablemente en la tolerabilidad y la observancia de la prescripción son la sedación o la activación, el aumento de peso, los efectos secundarios neurológicos y la disfunción sexual. Con una mayor insistencia en la reducción de los factores de riesgo cardiovascular iatrogenos (es decir, síndrome metabólico), cada vez es más habitual cambiar en los pacientes la prescripción de antipsicóticos de alto riesgo por otros de riesgo bajo.²² A menudo es más eficaz una estrategia de cambio que las intervenciones conductuales.

Tabla 42-4

Efectos secundarios de los antipsicóticos

	SEP	Discinesia tardía	Prolactina	Efectos secundarios anticolinérgicos	Sedación	Aumento de peso	Diabetes	Dislipidemia
Clorpromazina	++	+++	+++	++++	++++	+++	+++	++
Perfenacina	+++	+++	+++	++	++	++	-	+
Haloperidol	+++ +	+++	+++	-	+	+---		
Clozapina	-	-	-	++++	++++	++++	++++	++++
Risperidona	++	+	++++	-	++	++	++	+
Olanzapina	+	+	+	+	+++	++++	++++	++++
Quetiapina	-	¿?	-	++ [*]	+++	++	+++ [‡]	+++ [‡]
Ciprasidona	+	¿?	+	-	+	+	-	-
Aripiprazol	+	¿?	-	-	+	+	-	-
Asenapina	++	¿?	+	-	++	+	¿-?	¿-?
Iloperidona	-	¿?	-	-	+	++	¿+++?	¿?
Lurasidona	+/ +	¿?	+	-	+	+/-	-	¿-?

Henderson DC, Copeland PM, Borba CP, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *J Clin Psychiatry* 67(5):789–797, 2006.

* Dificultad elevada para iniciar la micción, sequedad de boca, estreñimiento en el estudio CATIE, probablemente no mediado por receptores de acetilcolina muscarínicos.

‡ Posiblemente relacionado con la dosis.

Los posibles beneficios terapéuticos de la clozapina (incluida la mayor eficacia en la psicosis, los síntomas negativos, la agitación o la tensión, la ideación suicida y las recaídas) son bastante extensos.^{11,23,24} Dado el riesgo de agranulocitosis, la clozapina se reserva para pacientes que no responden a otros antipsicóticos.

De acuerdo con los estudios epidemiológicos, todos los antipsicóticos llevan una advertencia importante en relación con el aumento del riesgo de muerte cuando se utilizan ante problemas conductuales en pacientes ancianos con demencia.^{25,26}

Antipsicóticos de primera generación («típicos»)

Al analizar los antipsicóticos de primera generación representativos se ha comprobado que es necesaria una ocupación de aproximadamente el 65% de los receptores D₂ del estriado para lograr eficacia antipsicótica, mientras que los efectos secundarios neurológicos aparecen cuando los niveles de ocupación de D₂ son superiores a aproximadamente el 80%.²⁷ Entre los antipsicóticos convencionales, los fármacos de baja potencia (como la clorpromacina) tienen una afinidad relativamente baja por el receptor D₂ y necesitan así dosis elevadas (aproximadamente 50 veces más que el haloperidol). Por otra parte, son menos selectivos para los receptores D₂ y se asocian a una mayor diversidad de efectos secundarios, entre ellos hipotensión ortostática, efectos secundarios anticolinérgicos, sedación y aumento de peso (cuadro 42-1). La perfenacina, que fue el antipsicótico convencional elegido para representar a esta clase en el estudio CATIE, es un fármaco de potencia media que necesita dosis aproximadamente tres veces mayores de las necesarias con haloperidol. Los fármacos convencionales de alta potencia (como el haloperidol y la flufenacina) son más selectivos en receptores D₂ y tienen más probabilidades de producir SEP, como distonías agudas, parkinsonismo y acatisia. Dado que la afinidad por el receptor D₂ se mide fácilmente y mantiene una correlación inversa con la dosis terapéutica típica para cada compuesto, pueden calcularse las tasas de conversión aplicadas para calcular la dosis equivalente entre fármacos convencionales, expresadas típicamente en «equivalentes de clorpromacina» (v. [tabla 42-3](#)).

Cuadro 42-1 Efectos secundarios asociados a antipsicóticos de primera generación de baja potencia

- Sedación
- Hipotensión
- Aumento de peso
- Síntomas anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa)
- Problemas en la regulación térmica (hipertermia o hipotermia)
- Retinopatía pigmentaria (tioridacina > 800 mg/día)
- Efectos en la conducción cardíaca (clorpromacina, tioridacina)

El haloperidol está disponible para administración parenteral (incluida intravenosa [i.v.]), y el haloperidol y la flufenacina existen en preparaciones depot inyectables de larga acción. Aunque existe una considerable variabilidad interindividual, las dosis orales diarias de haloperidol de entre 5 y 15 mg son adecuadas para la gran mayoría de los pacientes crónicos; el aumento de la dosis tan solo acentuaría los efectos secundarios sin mejorar la eficacia antipsicótica. La administración i.m. e i.v. requiere aproximadamente la mitad de la dosis por vía oral. Debe extremarse la atención cuando se trata de ancianos, en los que a menudo pueden bastar de 0,5 a 2 mg de haloperidol antes de dormir. Si un paciente no ha recibido previamente medicación antipsicótica, lo mejor es empezar con una dosis baja antes de alcanzar la dosis terapéutica estándar, que se sitúa entre 1 y 4 mg por vía oral. Un gran número de estudios han indicado que una respuesta óptima con haloperidol se corresponde en general con concentraciones séricas mínimas de entre 5 y 15 ng/ml,²⁸ si bien la titulación clínica se mantiene como el enfoque más fiable en la mayoría de las situaciones. En presencia de una enfermedad médica grave y delirio, sobre todo si se administran otras medicaciones con efectos secundarios anticolinérgicos o hipotensores, a menudo se utiliza haloperidol. Si el haloperidol se administra por vía i.v., es necesario realizar un seguimiento de los pacientes en busca de torsades de pointes.²⁹

La loxapina, un antipsicótico de potencia media, está disponible como una preparación en aerosol de acción rápida para inhalación dirigida al tratamiento de la agitación en los casos de psicosis o manía.³⁰ Muestra eficacia en un lapso de 10 min desde la inhalación y podría eliminar la necesidad de la administración i.m. de un antipsicótico en pacientes a los que debe tranquilizarse rápidamente.

En EE. UU., la flufenacina y el haloperidol están disponibles como preparaciones depot de larga acción (decanoatos) que se administran por vía i.m. Desde 2011, la escasez de suministros de formas de depot de haloperidol y flufenacina ha provocado problemas en el tratamiento de algunos pacientes y ha arrojado incertidumbre sobre la futura disponibilidad de estos medicamentos.

Síntomas extrapiramidales y discinesia tardía

La acatisia es una sensación extremadamente desagradable de inquietud motora que se experimenta principalmente en las extremidades inferiores en los pacientes que reciben antipsicóticos.³¹ Por lo general se manifiesta como una estimulación, aunque algunos pacientes perciben la acatisia como molestias en las piernas, más que inquietud, y pueden desarrollarla tras una sola dosis. La acatisia eleva el incumplimiento de la prescripción y se ha asociado con autolesiones, así como un empeoramiento de la psicosis. El personal no instruido al respecto puede confundir la acatisia con agitación psicótica, lo que daría lugar a un aumento contraproducente de la dosis de antipsicóticos. En general, el problema se resuelve con el cambio a un antipsicótico diferente con baja posibilidad de acatisia. Dado que este signo depende de la dosis, la reducción de la misma puede aliviarlo. Alternativamente, a menudo tiene utilidad la prescripción de propranolol, de 10 a 20 mg de dos a cuatro veces al día.³² En ensayos doble ciego se ha mostrado que el antidepresivo mirtazapina, que muestra antagonismo por los receptores de la serotonina_{2A} que intervienen en la fisiopatología de la acatisia, permite mitigar el problema.³³

Se llama distonías a los espasmos sostenidos que pueden afectar a cualquier grupo muscular. Las distonías inducidas por neurolepticos suelen producirse en los primeros 4 días después del inicio del tratamiento, o tras un aumento de la dosis, y a menudo afectan al cuello, la lengua y la espalda. La distonía puede manifestarse, asimismo, como una desviación lateral de los ojos (crisis oclógira) o como un estridor (espasmo laríngeo). Los pacientes jóvenes que iniciaron una medicación antipsicótica de primera generación y potencia elevada tienen un riesgo considerable de desarrollar reacciones distónicas durante la primera semana de exposición a la medicación.³⁴ La incidencia de distonía disminuye aproximadamente un 4% por año de edad hasta los 40 años y después es casi despreciable. La distonía es una experiencia muy incómoda e intimidadora. Su aparición al principio del tratamiento amenaza seriamente la observancia futura de la prescripción de la medicación antipsicótica, por lo cual es importante anticiparse y tratar de forma intensiva este efecto secundario. El mejor método de prevención proviene del empleo de un antipsicótico atípico de segunda generación. Cuando se inicia la toma de neurolepticos de alta potencia, la profilaxis con anticolinérgicos (como la benzotropina, de 1 a 2 mg dos veces al día) reduce sustancialmente la probabilidad de reacciones distónicas en pacientes de alto riesgo.³⁵ La profilaxis con anticolinérgicos en los ancianos comporta riesgos, debido a su sensibilidad a los efectos adversos, aunque suele ser innecesaria, dado que los ancianos presentan un riesgo de distonía muy bajo. Este

problema es poco frecuente en los fármacos atípicos y se da de forma muy ocasional con la quetiapina y la clozapina.

El parkinsonismo inducido por los antipsicóticos reproduce el temblor, la rigidez, el trastorno de la marcha y la pérdida de expresión facial que son característicos de la enfermedad de Parkinson idiopática. Puede confundirse fácilmente con depresión o con los síntomas negativos de la esquizofrenia,³⁶ aunque la presencia de temblor y rigidez distingue por lo común este efecto secundario. Los efectos secundarios parkinsonianos son especialmente habituales en antipsicóticos de primera generación de potencia elevada y aparecen en una distribución de edades bimodal, con un riesgo máximo en los jóvenes y en los ancianos. Frecuentemente, los síntomas mejoran con una reducción en la dosis del antipsicótico o con la adición de un antiparkinsoniano (como la benzotropina, de 1 a 2 mg dos veces al día, o la amantadina, 100 mg dos o tres veces al día).³⁷ Como los anticolinérgicos pueden producir distintos efectos secundarios problemáticos (incluidos el estreñimiento, la sequedad de boca, la caries dental, la visión borrosa, la retención urinaria y el deterioro de la memoria), especialmente en los ancianos, debe evitarse el empleo de larga duración de estos fármacos. Por otra parte, los anticolinérgicos podrían impedir las mejoras cognitivas esperadas cuando se utilizan en una terapia cognitivo-conductual o en la restauración cognitiva.^{38,39} Los fármacos atípicos como clase producen efectos secundarios parkinsonianos sustancialmente más débiles, y tanto la clozapina como la quetiapina están libres esencialmente de SEP, lo que hace de ellos los fármacos de elección en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática complicada con psicosis.⁴⁰ En el [cuadro 42-2](#) se describen los SEP.

Cuadro 42-2 Síntomas extrapiramidales

Acatisia

Intranquilidad en las extremidades inferiores; a menudo produce estimulación

Puede aparecer después de la primera dosis

Factores de riesgo: uso de fármacos de primera generación de alta potencia en dosis altas

Distonía

Espasmo muscular agudo: puede ser muy desagradable

Se produce habitualmente en los primeros 4 días después de empezar con el fármaco

Factores de riesgo: edad joven y consumo de antipsicóticos de primera generación de alta potencia

Parkinsonismo

Temblor, bradicinesia, rigidez (a menudo confundidos con síntomas negativos)

No suele ser evidente hasta después de varias semanas de tratamiento

Factores de riesgo: consumo de antipsicóticos de primera generación de alta potencia, dosis altas, edad joven y edad avanzada

La DT no suele presentarse transcurridos menos de 6 meses de tratamiento con un antipsicótico, pero una vez producida puede ser irreversible.³⁹ Por lo general adopta la forma de movimientos coreiformes (rápidos, no rítmicos) involuntarios de la boca, la lengua o las extremidades superiores, aunque se ha descrito también una forma distónica.⁴¹ El riesgo de

desarrollar DT con los fármacos de primera generación se cifra en torno al 5% por año de exposición, con un riesgo a lo largo de la vida posiblemente de hasta el 50-60%.⁴² La incidencia de DT es muy superior en los ancianos, aunque una proporción sustancial de estos casos pueden representar discinesias de aparición espontánea.⁴³ Los pacientes que desarrollan efectos secundarios parkinsonianos de forma temprana en el curso del tratamiento también parecen tener un mayor riesgo de DT. El mejor tratamiento de la DT es la prevención, ya que una vez establecida las opciones son limitadas. La clozapina no se ha relacionado con este problema, y el cambio a este fármaco en un paciente que desarrolle DT eleva la probabilidad de mejora espontánea de la discinesia.⁴⁴ Si se reduce la dosis de un antipsicótico de primera generación o se cambia a uno de segunda generación, pueden aparecer ocasionalmente las llamadas «discinesias de abstinencia», que suelen resolverse en un plazo de 6 semanas, o bien se puede enmascarar una discinesia subyacente que fue suprimida por la medicación antipsicótica.⁴⁵ En casos graves es posible intentar la administración de tetrabenacina o la estimulación cerebral profunda.^{46,47} En el [cuadro 42-3](#) se describe la DT.

Cuadro 42-3 Discinesia tardía

Movimientos coreiformes (no rítmicos, rápidos) crónicos de desarrollo tardío, muy a menudo de los músculos orobucuales y la lengua

Factores de riesgo

Edad avanzada

Exposición a neurolépticos de primera generación durante más de 6 meses

Antecedentes de efectos secundarios parkinsonianos

Diabetes

El riesgo se reduce con fármacos de segunda generación

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una rara complicación, potencialmente mortal, del tratamiento con neurolépticos caracterizada por hipertermia, rigidez, confusión, diaforesis, inestabilidad autónoma, elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) y leucocitosis ([cuadro 42-4](#)).⁴⁸ Los síntomas del síndrome pueden evolucionar gradualmente con el tiempo, normalmente al principio con cambios en el estado mental y culminación con fiebre y valores elevados de la CPK. Probablemente, el SNM aparece en menos del 1% de los pacientes que reciben antipsicóticos convencionales, aunque los casos subsindrómicos pueden ser mucho más comunes.^{49,50} Se han trazado paralelismos entre el SNM y la hipertermia maligna (resultante de la anestesia general), en gran medida con base en las características clínicas frecuentes. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de SNM o hipertermia maligna parecen no presentar un riesgo mayor de desarrollo del otro síndrome, y los análisis de las muestras para biopsia de los músculos no han revelado de forma sólida un vínculo fisiológico entre estos dos problemas.⁴⁹ La catatonía mortal es un síndrome de aparición espontánea que puede ser indistinguible del SNM y que se ha descrito en ausencia de tratamiento con neurolépticos.⁵¹ Por otra parte, los antipsicóticos pueden perjudicar la regulación de la

temperatura y, de este modo, producir febrícula en ausencia de otros síntomas de SNM.⁵² La respuesta inmediata del clínico ante el SNM debe consistir en suspender la medicación e ingresar al paciente para suministrarle líquidos i.v. y enfriamiento. Existe controversia acerca de si la bromocriptina o el dantroleno facilitan la recuperación.⁵³ Es importante que la reinstauración de la medicación antipsicótica se retrase al menos 2 semanas una vez resuelto el episodio de SNM.⁵⁴ El SNM se ha descrito con todos los antipsicóticos, incluida la clozapina.⁵⁵ Se ha propuesto que una variante de este síndrome sin rigidez podría derivarse del uso de antipsicóticos de segunda generación, aunque, si apareciera dicho síndrome, sería probablemente bastante raro: tal vez con la excepción de la clozapina, en la que el SNM puede mostrar pocos SEP, los antipsicóticos de segunda generación producen el cuadro clínico típico de SNM con rigidez.⁵⁶

Cuadro 42-4 Síndrome neuroléptico maligno

Tríada

1. Rigidez
2. Fiebre
3. Estado mental alterado

Presentación (puede evolucionar gradualmente, en general en el orden siguiente)

- Confusión y niveles fluctuantes de conciencia
- Rigidez (con clozapina puede ser menos acusada)
- Diaforesis
- Mutismo
- Inestabilidad autónoma
- Hipertermia
- Creatina fosfoquinasa elevada

Basado en Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 72(9):1222–1228, 2011.

Antipsicóticos de segunda generación («atípicos»)

Los fármacos de segunda generación ([tabla 42-5](#)) suelen tolerarse mejor en lo que respecta a los SEP, con lo que producen menos efectos secundarios neurológicos (disonía, acatisia y parkinsonismo) que los de primera generación y posiblemente menos DT (v. [tabla 42-4](#)). Aunque relativamente sin SEP en la mayoría de los pacientes con dosis inferiores a 6 mg/día, la risperidona (y su metabolito, la paliperidona) requiere una dosificación minuciosa para evitar el SEP con dosis elevadas y, entre los fármacos atípicos, muestra la singularidad de que produce una hiperprolactinemia sostenida.⁵⁷ Sin embargo, en la última década la atención se ha centrado en los efectos de los antipsicóticos de segunda generación en el metabolismo de la glucosa y los lípidos,⁵⁸ así como el síndrome metabólico asociado ([tabla 42-6](#)). Se ha referido un gran número de casos asociados a DM aparecida tras el tratamiento, a veces

resueltos tras la suspensión del antipsicótico.^{59,60} En el estudio CATIE, la olanzapina produjo un aumento de peso, un deterioro del metabolismo de la glucosa y una dislipidemia significativamente más acusados que con los otros fármacos;¹⁶ esta conclusión se ha confirmado después en un metaanálisis que determinó que la clozapina y la olanzapina son los fármacos con la máxima intervención metabólica.⁶¹ No obstante, los fármacos de riesgo intermedio, como la quetiapina, pueden comportar riesgos similares cuando se utilizan en las dosis necesarias para tratar los síntomas psicóticos.⁶² Las posibles diferencias entre los antipsicóticos de segunda generación con riesgo de provocar DM pueden encubrirse en parte por la considerable variabilidad entre los pacientes individuales en cuanto a aumento de peso, retardo potencial entre el inicio del tratamiento y la elevación de los valores de glucosa y una posible propensión a alteraciones en el metabolismo de la glucosa asociadas a la esquizofrenia con independencia del tratamiento farmacológico.⁶³ Así pues, todos los pacientes tratados con un antipsicótico deberían ser objeto de seguimiento regular de aumento de peso, DM e hiperlipidemia, con especial atención dedicada al control más frecuente de aquellos pacientes que reciben fármacos de alto riesgo (es decir, la olanzapina y la clozapina) (tabla 42-7). La olanzapina y el aripiprazol no tienen efectos cardíacos, o bien estos son muy escasos, y su administración puede iniciarse con la dosis terapéutica completa. La clozapina, la risperidona, la quetiapina, la ciprasidona y la iloperidona tienen efectos α -adrenérgicos que exigen una regulación de la dosis para evitar la hipotensión ortostática. La clozapina produce más hipotensión y taquicardia que otros fármacos atípicos; ambos problemas suelen ser fáciles de manejar. La aprobación de la ciprasidona se retrasó cuando quedó claro que prolonga el intervalo QT más que otros antipsicóticos de segunda generación (pero menos que la tioridacina).⁶⁴

Tabla 42-5

Dosis de antipsicóticos de segunda generación

	Dosis típica (mg/día)	Dosis alta* (mg/día)	Efectos secundarios que limitan la dosis potencial
Risperidona	3-6	6-12	SEP
Olanzapina	10-20	30-40	Sedación
Quetiapina	300-600	600-1.200**	Sedación
Ciprasidona	80-160	160-320***	Acatisia
Aripiprazol	10-20	20-40	
Clozapina	100-400	400-900****	Sedación, hipotensión ortostática, convulsiones
Iloperidona	12-24	24	Hipotensión ortostática
Asenapina	10-20	20	Sedación, SEP
Lurasidona	40-80	160	SEP

Remington G, Agid O, Foussias G, et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology* 225(3):505–518, 2013.

SEP, síntoma extrapiramidal.

* Las evidencias de beneficio de dosis más elevadas solo están disponibles para la olanzapina.

** Dos ensayos controlados no han encontrado ventajas con el uso de la quetiapina en dosis altas. [111,112](#)

*** Un ensayo controlado no ha encontrado beneficios de la ciprasidona en dosis elevadas. [114](#)

**** La dosis debe guiarse por las concentraciones séricas de clozapina. No se ha establecido una dosis superior óptima.

Tabla 42-6

Identificación del síndrome metabólico

Factores de riesgo (se requieren tres o más para el diagnóstico)	Grado de definición
Obesidad abdominal	Perímetro de cintura
Hombres	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Colesterol HDL	
Hombres	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa en sangre en ayunas	≥ 100 mg/dl

Adaptado del Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 285:2486–2497, 2001.

HDL, lipoproteína de alta densidad.

Tabla 42-7

Recomendaciones para el control de pacientes que empiezan a tomar antipsicóticos*

	Valor basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anual
Antecedentes personales/familiares	X					X
Peso (índice de masa corporal [IMC])	X	X	X	X	X	
Perímetro de cintura	X			X	X	
Presión arterial	X			X	X	
Glucosa en plasma en ayunas [‡]	X			X		X ^{**}
Perfil lipídico en ayunas	X			X		X ^{**}
<p>Debe considerarse una intervención (programa de reducción de peso o cambio de antipsicótico) si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso del 5% o más • 1 punto de aumento del IMC • 2,5 cm o más de aumento del perímetro de cintura • Se cumplen los criterios para síndrome metabólico 						

Adaptado en parte de American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and diabetes and obesity. *Diabetes Care* 27:596–601, 2004, y Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 66(2):183–194; quiz 147, 273–184, 2005.

* Las recomendaciones de control proceden de la bibliografía sobre antipsicóticos de segunda generación. Sin embargo, los de primera generación (sobre todo los de alta potencia) no están exentos de problemas metabólicos.

** Está indicado un control más frecuente (p. ej., cada 3 meses hasta estabilidad y después cada 6 meses) en pacientes que toman fármacos de alto riesgo (clozapina, olanzapina).

‡ En su lugar puede utilizarse hemoglobina A1c.

Clozapina

La clozapina ([cuadro 42-5](#)) es un derivado tricíclico de la dibenzodiazepina aprobado para el tratamiento de esquizofrenia resistente y para la atenuación de conductas suicidas en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se une así a una extensa variedad de receptores del sistema nervioso central (entre ellos los receptores dopaminérgicos [los cinco subtipos], muscarínicos colinérgicos, histaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos).

Por otra parte, al parecer modula la sensibilidad a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamatergicos y la liberación del factor neurotrópico derivado del encéfalo (BDNF). La ausencia de efectos secundarios neurológicos se ha atribuido al antagonismo a la serotonina 5-HT_{2A}, una elevada constante de disociación de D₂ (unión débil) que produce valores relativamente bajos de ocupación de los receptores D₂ en dosis terapéuticas, la intensa actividad anticolinérgica y la unión preferente a los receptores límbicos de la dopamina, y no los del estriado. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual la clozapina alcanza una mayor eficacia que otros fármacos sigue siendo un misterio, a pesar de los casi 20 años de investigación.

Cuadro 42-5 Clozapina

Eficacia clínica

Eficaz en el 30% de los pacientes resistentes al tratamiento a las 6 semanas
Previene las recaídas
Estabiliza el estado de ánimo
Mejora la polidipsia y la hiponatremia
Reduce la hostilidad y la agresión
Reduce las ideas suicidas
Posiblemente reduce el tabaquismo y el consumo de drogas y otras sustancias

Efectos adversos

Efectos secundarios comunes

Sedación
Taquicardia
Sialorrea (deterioro de la motilidad esofágica)
Mareo
Estreñimiento (puede producir impactación intestinal)
Hipotensión
Fiebre (usualmente en las primeras 3 semanas, dura pocos días)
Aumento de peso

Efectos secundarios graves

Agranulocitosis*
Convulsiones*
Miocarditis*
Hipotensión ortostática con síncope o parada cardiorrespiratoria*
Embolia pulmonar
Diabetes mellitus

* Advertencias como las del «cuadro negro» específicas de la clozapina.

Los valores plasmáticos máximos de clozapina se alcanzan unas 2 h después de la administración oral. Esta sustancia es metabolizada principalmente por las enzimas microsómicas hepáticas CYP1A2 y, en menor medida, 3A4 y 2D6, con una semivida media de 8 h después de una sola dosis y de 12 h tras dosis repetidas. Solo el metabolito desmetilo está activo. Las concentraciones sanguíneas de clozapina se reducen significativamente por el tabaquismo y por otros inductores de enzimas hepáticas (entre ellos la fenitoína y la rifampicina) y se elevan por la acción de los inhibidores CYP1A2 y 3A4 (como la fluvoxamina y la eritromicina). Se ha demostrado que la fluvoxamina eleva las concentraciones plasmáticas de la clozapina hasta cuatro veces.⁶⁵ En algunos pacientes pueden observarse duplicaciones de las concentraciones de clozapina en sangre si dejan de fumar, con sedación añadida y empeoramiento de otros efectos secundarios. Varios estudios han señalado que la clozapina es eficaz muy probablemente en concentraciones séricas mínimas de 350 ng/ml o superiores.⁶⁶ En un ensayo prospectivo doble ciego, los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con una dosis de clozapina ajustada para producir una concentración sérica de entre 200 y 300 ng/ml mostraron una respuesta más completa que los asignados a concentraciones inferiores; por otra parte, su respuesta fue comparable a la de los pacientes asignados a concentraciones más elevadas.⁶⁷ En el estudio fundamental que comparaba la clozapina con la clorpromacina en pacientes definidos prospectivamente como resistentes al tratamiento, la clozapina produjo una mejoría significativamente mayor en las medidas de psicosis, síntomas negativos, depresión y ansiedad.¹¹ El 30% del grupo de tratamiento con clozapina respondió, frente al 4% tratado con clorpromacina; un estudio posterior indicaba que la tasa de respuesta puede aumentar hasta el 60% en ensayos de 6 meses o más.⁶⁸ Además, se ha descubierto que la clozapina aporta mejorías en la agresión y la hostilidad,⁶⁹ reduce las recaídas⁷⁰ y también la tendencia al suicidio.^{24,70} Varios estudios abiertos han encontrado para la clozapina extraordinarios efectos de estabilización del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar o esquizoafectivo resistente.⁷¹ La clozapina puede mejorar también la polidipsia con hiponatremia,⁷² reducir las tasas de parada cardíaca⁷³ y facilitar una disminución del tabaquismo.⁷⁴

Los efectos secundarios potencialmente graves (como agranulocitosis, convulsiones, DM y miocarditis) han limitado el tratamiento con clozapina a los pacientes más resistentes; los efectos secundarios comunes de aumento de peso, sialorrea, hipotensión ortostática, estreñimiento y sedación complican aún más su empleo (v. [cuadro 42-5](#)).⁷⁵ Dado el riesgo de agranulocitosis, los pacientes deben cumplir con un umbral mínimo para recuento de neutrófilos antes de empezar a tomar el fármaco y deberán seguir cumpliendo con los criterios de seguridad mediante análisis de sangre semanales durante los primeros 6 meses de tratamiento, con análisis cada 2 semanas en los siguientes 6 meses y análisis mensuales durante el resto de la toma del fármaco por el paciente ([cuadros 42-6](#) y [42-7](#)). Los resultados de los recuentos leucocíticos se controlan y se almacenan en bases de datos nacionales; un análisis de estos registros en el período de 1990 a 1991 indicó que el 0,8% de los pacientes que empezaron a tomar clozapina desarrollaron agranulocitosis y que el 0,01% murieron por esta causa.⁷⁶ El riesgo de desarrollar agranulocitosis alcanzaba su máximo en el tercer mes. Aunque la mayor parte de los casos de agranulocitosis se produjeron en los primeros 6-12 meses de tratamiento, el 10% de los pacientes desarrollaron agranulocitosis tras 2 años de tratamiento e incluso después de una década.⁷⁷ Los pacientes normalmente se recuperaron de una agranulocitosis inducida por clozapina en 14-24 días después de la suspensión del

fármaco, pero la reinstitución de la clozapina no está permitida debido a las altísimas tasas de recaídas.^{78,79}

Cuadro 42-6 Agranulocitosis inducida por la clozapina

- Granulocitos $< 500/\text{mm}^3$
- Factores de riesgo: judíos askenazíes (HLA-B38, DR4, DQw3) y finlandeses
- Preservación de otras líneas celulares (plaquetas y eritrocitos)
- Riesgo máximo: 4-18 semanas (77% de los casos)
- Recuperación normalmente en 14 días si se suspende el fármaco
- Sin reactividad cruzada con otros fármacos, si bien han de evitarse la carbamacepina, el captopril, las sulfonamidas, el propiltiouracilo y otros fármacos que pudieran influir en la médula ósea o en los leucocitos
- Debido a la sensibilización: ¡no lo vuelva a intentar!

Cuadro 42-7 Control de la agranulocitosis

El RL debe ser ≥ 3.500 y el RAN ≥ 2.000 para empezar con clozapina
Recuento sanguíneo completo semanal durante 6 meses, si siempre el RL ≥ 3.500 y el RAN ≥ 2.000 , realizar cada 2 semanas durante 6 meses, luego una vez al mes

Repita el recuento sanguíneo completo si:

- RAN = 1.500-2.000 o RL = 3.000-3.500, o
- El RL desciende 3.000 o el RAN desciende 1.500 desde la prueba anterior, o
- Tres descensos semanales consecutivos

Si el RAN = 1.500-2.000 o el RL = 3.000-3.500, siga con recuentos sanguíneos completos dos veces por semana

Mantenga el fármaco si el RAN < 1.500 o el RL < 3.000

Suspenda si el RAN < 1.000 o el RL < 2.000 : no lo vuelva a intentar

RAN, recuento absoluto de neutrófilos; RL, recuento leucocítico.

Algunos pacientes con recuentos leucocíticos normalmente bajos debido a su origen étnico (neutropenia étnica benigna) pueden ser tratados de forma segura con clozapina si recibieron antes tratamiento con litio, que estimula a la médula ósea a impulsar los recuentos leucocíticos hasta valores aceptables para prescribir clozapina.⁸⁰

Los recientes hallazgos de miocarditis y miocardiopatía que aparecen del 0,01 al 0,2% de los pacientes tratados con clozapina, de los cuales aproximadamente el 20% tuvieron un desenlace mortal, han suscitado inquietud.⁸¹ Estos casos se manifestaron en general durante el primer mes de tratamiento con fiebre, disnea, síntomas seudogripales y dolor torácico; los resultados de las pruebas analíticas mostraban alteraciones como la disminución de la fracción de eyección ventricular en la ecocardiografía, cambios en las ondas T en el electrocardiograma (ECG), eosinofilia y elevación de la CPK.^{82,83}

Del 5 al 10% de los pacientes tratados con clozapina se han producido convulsiones.⁸⁴ El riesgo de estas convulsiones parece relacionado con un rápido aumento de la dosis y concentraciones plasmáticas elevadas. Las altas tasas de obesidad, DM y dislipidemia también se han asociado con la clozapina. En un estudio naturalista de 5 años, el aumento de

peso con la clozapina alcanzó un valor medio sostenido de 14 kg después de unos 4 años y casi el 37% de los pacientes desarrollaron DM.⁵⁸ Mientras que la notable adiposidad abdominal asociada al tratamiento con clozapina podría explicar las elevadas tasas de DM, se ha documentado un descenso acusado de la sensibilidad a la insulina en los pacientes no obesos tratados con clozapina en comparación con los que recibieron tratamiento con risperidona para la misma edad y el mismo peso.⁸⁵

Dados los riesgos infrecuentes, pero importantes, de sufrir agranulocitosis y miocarditis y los más comunes de convulsiones y complicaciones metabólicas, la clozapina debe reservarse para aquellos pacientes en los que han fracasado al menos otros dos ensayos de antipsicóticos. Sin embargo, los beneficios terapéuticos potenciales de la clozapina compensan a menudo los riesgos de morbilidad médica. Un estudio que utilizó el Clozapine National Registry encontró una tasa de mortalidad más elevada en los pacientes después de suspender el tratamiento con clozapina que mientras tomaban el medicamento, debido a una reducción de casi el 90% en los suicidios asociados a la clozapina.⁸⁶ Un segundo estudio epidemiológico (llamado FIN11) determinó que la tasa de mortalidad por cualquier causa era menor y que no se produjeron aumentos en el número de fallecimientos por causas cardiovasculares en un período de 11 años en pacientes tratados con clozapina en comparación con los que recibieron otros antipsicóticos.⁸⁷

Risperidona y paliperidona

La risperidona es un derivado del bencisoxazol que recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en 1994 y más tarde para la manía bipolar. Se caracteriza por una afinidad muy elevada por el receptor de 5-HT_{2A} y por una afinidad moderada por los receptores D₂, H₁, y α_1 - y α_2 -adrenérgicos. En esencia, la risperidona no tiene actividad en los receptores muscarínicos de la acetilcolina. La risperidona posee una afinidad elevada y una baja constante de disociación por el receptor D₂, lo que la convierte en «fuertemente ligada» y, por ello, resulta más probable que produzca SEP en dosis altas que otros fármacos más «libremente ligados». En dosis clínicas típicas se encontró que la risperidona ocupa del 65 al 69% de los receptores D₂ entre 12 y 14 h después de la última dosis; se halló una ocupación media del 79% en los pacientes tratados con una dosis de risperidona de 6 mg/día.⁸⁸

La risperidona se absorbe rápidamente después de la administración oral y las máximas concentraciones en plasma se alcanzan en 1 h. Se metaboliza mediante la enzima microsómica hepática CYP2D6 para formar el metabolito activo 9-hidroxisperidona, que muestra un patrón de unión a los receptores similar al del compuesto original. A su vez, la 9-hidroxisperidona es metabolizada por N-desalquilación. La semivida de la «fracción activa» (risperidona más 9-hidroxisperidona) es de aproximadamente 20 h. La actividad de la CYP2D6, que cambia de forma sustancial entre los metabolizadores «rápidos» y «lentos», determina la proporción entre las concentraciones séricas de risperidona y 9-hidroxisperidona e influye en la semivida de la fracción activa. Los fármacos que inhiben la CYP2D6, como la paroxetina y la fluoxetina, pueden aumentar los valores de risperidona con el riesgo de efectos secundarios neurológicos.⁸⁹

En los ensayos basados en los registros de Norteamérica, las dosis de risperidona de 6, 10 y 16 mg/día (pero no 2 mg/día) produjeron reducciones significativamente más acusadas que el haloperidol en dosis altas (20 mg/día) en los cinco dominios de la escala Positive and

Negative Syndromes Scale (PANSS),⁹⁰ mientras que la risperidona tuvo una eficacia similar a la perfenacina, un antipsicótico de primera generación, en el estudio CATIE y en un estudio anterior.¹⁶ En un estudio aleatorizado doble ciego con dosis flexibles, Csernansky et al.⁹¹ encontraron un índice de recaídas casi dos veces mayor con haloperidol que con risperidona. El aumento de la dosis de risperidona por encima de 8 mg/día no mejoró la respuesta en los pacientes que no respondían de forma completa a un tratamiento con una dosis típica.⁹²

La risperidona es bien tolerada en dosis suficientemente bajas para evitar los SEP (generalmente por debajo de 6 mg/día). En el estudio CATIE, la risperidona en una dosis media de 3,9 mg/día fue el fármaco mejor tolerado, aunque las diferencias entre fármacos no fueron estadísticamente significativas. El aumento de peso con risperidona es intermedio en comparación con fármacos atípicos, y bastante variable. Woerner et al.⁹³ encontraron una tasa acumulada de DT del 7,2% en 2 años de tratamiento en pacientes ancianos sin experiencia con antipsicóticos en los que se realizó un seguimiento prospectivo. La risperidona provoca un pequeño aumento en el intervalo QTc (una prolongación media de 10 ms en una dosis de 16 mg/día).⁹⁴

La risperidona difiere de otros antipsicóticos de segunda generación en el hecho de que provoca una hiperprolactinemia persistente. En un gran estudio se produjo galactorrea o amenorrea en el 8-12% de las mujeres tratadas con risperidona (4-6 mg/día), y disfunción sexual o ginecomastia en el 15% de los hombres.⁹⁵ Los efectos secundarios no solían tener correlación con las concentraciones séricas de prolactina. Se ha constatado que la hiperprolactinemia en pacientes con tumores hipofisarios reduce los valores de estrógenos y testosterona, que pueden provocar de forma secundaria una osteopenia. De forma similar, la hiperprolactinemia inducida por la risperidona podría elevar el riesgo de osteoporosis.⁹⁶

El metabolito activo de la risperidona, la 9-hidroxisperidona, fue rebautizado como paliperidona y obtuvo la aprobación para el tratamiento de la esquizofrenia en 2006. Tiene la misma potencia que la risperidona, con la que comparte su receptor y su perfil de efectos secundarios, entre ellos una importante elevación de la prolactina. Su intervalo de dosis típico es de 3 a 6 mg/día, aunque pueden administrarse dosis de hasta 12 mg/día. Como producto final del metabolismo oxidativo, la paliperidona se excreta principalmente por vía renal y no depende del metabolismo de P450 (59% excretado sin cambios en la orina).

La risperidona y la paliperidona están disponibles como formulaciones inyectables de acción prolongada. La formulación de risperidona de acción prolongada consiste en microesferas de polímeros que contienen risperidona, que, inmediatamente antes de la inyección, se suspenden en un diluyente con base acuosa. Después de la inyección, las microesferas empiezan a liberar risperidona después de un tiempo de 3 o 4 semanas, tras lo cual los valores persisten durante unas 4 semanas. Las microesferas se administran mediante inyección glútea cada 2 semanas (intervalo de dosis, 12,5 y 50 mg); la dosis oral de risperidona debe mantenerse hasta la tercera inyección (4 semanas después de la primera). Si es necesario un aumento en la dosis, debe proporcionarse suplemento oral durante 3 o 4 semanas después de aumentar la dosis de las microesferas de risperidona. La paliperidona está disponible también como una formulación inyectable de acción prolongada (palmitato de paliperidona) para inyecciones i.m. mensuales en una dosis de entre 39 y 234 mg. Una estrategia de carga (p. ej., 234 mg una vez, seguidos por 117 mg 1 semana más tarde) produce rápidamente concentraciones terapéuticas de fármaco estacionarias y puede iniciarse en condiciones de ingreso hospitalario. Después del inicio del tratamiento se procede a una inyección i.m. mensual en una dosis de entre 39 y 234 mg. Antes de administrar un antipsicótico inyectable de acción prolongada debe establecerse la tolerabilidad de la preparación oral.

Olanzapina

La olanzapina, un derivado de la tienobenzodiazepina relacionado químicamente con la clozapina, fue aprobada por la FDA en 1997 para el tratamiento de la esquizofrenia y posteriormente para la manía bipolar. La olanzapina se une a los receptores de dopamina D₁, D₂, D₄ y D₅; de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}; muscarínicos M₁₋₅; histaminérgicos H₁, y α_1 -adrenérgicos.

Después de la administración oral, la olanzapina se absorbe bien, para producir concentraciones máximas en 4-6 h. La olanzapina se metaboliza por glucuronidación y oxidación mediante CYP450 1A2 con una semivida media de 24-36 h. Al igual que la clozapina, el metabolismo de la olanzapina es inducido por el tabaquismo y es ralentizado por los inhibidores de CYP1A2, aunque en menor grado debido a la presencia de vías metabólicas alternativas.

En un ensayo de registro de dosis fijas, la olanzapina (en dosis comprendidas entre 5 y 15 mg/día) mostró una relación dosis-respuesta casi lineal; los efectos antipsicóticos fueron comparables al haloperidol para 15 mg/día, aunque la olanzapina (15 mg/día) mostró una mejora significativamente superior de los síntomas negativos, menos SEP y menos elevación de la prolactina que el haloperidol para 15 mg/día.⁹⁷ Un gran ensayo con dosis flexibles encontró tasas de terminación más elevadas, mejores tasas de respuesta y una mayor mejoría en un intervalo extenso de dominios de síntomas con una dosis media de olanzapina de 13 mg/día que con una dosis media de haloperidol de 12 mg/día.⁹⁸ Los análisis adicionales de los datos de estos estudios encontraron una reducción notable en las tasas de DT con olanzapina,⁹⁹ y un análisis de las vías indicó que la olanzapina tenía una mayor eficacia para los síntomas negativos como efecto primario, y no por efectos en el SEP o en la depresión.¹⁰⁰ En cambio, Rosenheck et al.¹⁰¹ determinaron, en un estudio realizado en los Veterans Affairs Medical Centers, que los resultados eran bastante similares entre los pacientes con aleatorización a olanzapina y a haloperidol más benzotropina profiláctica, salvo por las menores tasas de acatisia y DT. En el estudio CATIE, la olanzapina en una dosis media de 20 mg/día era el antipsicótico con mejor eficacia.¹⁶ Dada la designación original de 10 mg/día como dosis recomendada en el momento de introducción de la olanzapina, las dosis clínicas típicas han aumentado de manera constante hasta un intervalo de 15 a 20 mg/día. Un estudio indicó que el incremento de la dosis media a 30 mg/día puede mejorar la eficacia en algunos pacientes resistentes al tratamiento.⁹²

La olanzapina puede provocar sedación, que algunos pacientes experimentan como un tratamiento bien recibido para el insomnio mientras que otros lo ven problemático por las dificultades para despertarse por la mañana. Incluso en dosis altas, la olanzapina está relativamente libre de SEP⁹² y de elevación de la prolactina. Sin embargo, el aumento de peso y la dislipidemia y la desregulación metabólica son habituales y suscitan inquietud a largo plazo. En el estudio CATIE, los pacientes asignados a olanzapina aumentaron en promedio 1 kg de peso al mes y el 30% ganaron más del 7% de su peso corporal.¹⁶ Además, la olanzapina se asoció con un aumento importante de la hemoglobina glucosilada, los triglicéridos y el colesterol total. El aumento de peso o los efectos secundarios metabólicos llevaron a que el 9% de los pacientes tratados con olanzapina suspendieran la medicación. La olanzapina y la clozapina se han relacionado con la resistencia a la insulina y con DM – un efecto que puede producirse en ausencia de obesidad–.⁸⁵ Antes de iniciar el tratamiento con olanzapina es preciso realizar un cribado minucioso de los pacientes sobre los factores

de riesgo metabólicos, y se necesita un control de acuerdo con las directrices establecidas (v. [tabla 42-7](#)).^{102,103}

Una formulación de olanzapina inyectable de acción prolongada (pamoato de olanzapina) puede administrarse cada 2-4 semanas. De forma muy ocasional (aproximadamente 1 de cada 1.700 inyecciones), la inyección puede provocar confusión, grave somnolencia o coma debido a concentraciones excesivas de olanzapina en plasma, de forma semejante a la intoxicación etílica.^{104,105} Denominado síndrome de delirio/sedación después de la inyección, exige la observación de los pacientes durante 3 h después de recibir la inyección que solo puede ser administrada por personas y centros homologados capaces de tratar este síndrome.

Quetiapina

La quetiapina fue aprobada en 1997 para el tratamiento de la esquizofrenia y posteriormente para el de la manía bipolar aguda. La quetiapina muestra una alta afinidad por los receptores de la serotonina 5-HT_{2A}, α_1 - y α_2 -adrenérgicos e histaminérgicos H₁, y una afinidad relativamente baja por los receptores D₂. Mientras que los valores máximos de ocupación de D₂ de aproximadamente el 60% se alcanzan 2 o 3 h después de una sola dosis, debido a la elevada constante de disociación de la quetiapina y de su corta semivida, la ocupación de D₂ disminuye a menos del 30% transcurridas 12 h.¹⁰⁶

La quetiapina es absorbida rápidamente después de la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan en 1 o 2 h. Se metaboliza principalmente por medio de la CYP450 3A4, para producir dos metabolitos activos. En el metabolismo de la quetiapina influyen significativamente los fármacos que inhiben 3A4 (como el ketoconazol) o inducen 3A4 (como la carbamacepina). La semivida de la quetiapina es de aproximadamente 6 h; a pesar de esta breve semivida, la quetiapina se prescribe frecuentemente en dosis una vez al día, antes de dormir, con buenos resultados.¹⁰⁷ No se ha descubierto ninguna asociación significativa entre los valores sanguíneos de la quetiapina y la respuesta clínica.¹⁰⁸

En ensayos clínicos controlados, la quetiapina mostró eficacia para la psicopatología global, los síntomas psicóticos y los síntomas negativos por encima de placebo y fue comparable al haloperidol o la clorpromacina. Si bien en un gran ensayo múltiple de dosis fijas no se encontró ninguna relación dosis-respuesta en un intervalo de dosis de 150 a 750 mg/día,¹⁰⁹ otro estudio halló una mayor eficacia cuando se asignaba aleatoriamente a los pacientes a un intervalo de dosis más elevado (aproximadamente 750 mg/día) que con un valor bajo (en torno a 250 mg/día).¹¹⁰ En el estudio CATIE, la quetiapina en una dosis media de 543 mg/día mostró menos eficacia que la olanzapina aunque no se apreciaron diferencias estadísticas con otros antipsicóticos en términos de tolerabilidad o eficacia.¹⁶ No se ha determinado que dosis superiores a 800 mg/día se acompañen de un mayor beneficio terapéutico.^{111,112}

Entre los efectos secundarios comunes referidos con la quetiapina se encuentran la somnolencia y el mareo. La quetiapina tiene un poderoso efecto sedante; sin embargo, por su corta semivida, la administración antes de ir a dormir puede reducir al mínimo la sedación diurna. En ensayos que se guiaron por un plan conservador de dosificación, iniciada con quetiapina, 25 mg dos veces al día, se observó una ligera hipotensión ortostática. El inicio en dosis elevadas puede provocar una hipotensión ortostática importante, sobre todo en los ancianos, debido a los efectos adrenérgicos de la quetiapina. Los informes relativos a sequedad de boca son atribuibles probablemente a sus mecanismos adrenérgicos, dado que

la quetiapina está exenta esencialmente de actividad muscarínica. La quetiapina ha demostrado de forma consistente valores extremadamente bajos de SEP y elevación de la prolactina, comparable al placebo. La quetiapina es un producto intermedio entre los antipsicóticos de segunda generación en la producción de aumento de peso y en estimaciones de riesgo de producir dislipidemia y DM. En el estudio CATIE, la quetiapina tuvo resultados similares a la risperidona en la producción de una media de 250 g de aumento de peso al mes, en comparación con 500 g al mes con la olanzapina y una pérdida de peso con la perfenacina y la ciprasidona.¹⁸ Las primeras inquietudes acerca de un posible vínculo con las cataratas no se han visto respaldadas en la vigilancia posterior a la comercialización, ni tampoco se detectó una relación al respecto en el estudio CATIE. Aunque la prolongación de QTc no es clínicamente significativa para dosis típicas, las sobredosis de quetiapina se han asociado a arritmias cardíacas.¹¹³

Ciprasidona

La ciprasidona fue aprobada en 2001 para el tratamiento de la esquizofrenia. Al igual que otros fármacos de segunda generación, presenta una proporción favorable entre las afinidades de la serotonina 5-HT₂ y la dopamina D₂. Por otra parte, es un antagonista con alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C} y un agonista en el receptor de 5-HT_{1A}. La ciprasidona difiere de otros fármacos en su moderado bloqueo de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina.

Después de la administración oral, la absorción de la ciprasidona es significativamente más rápida cuando se administra a 1 h de una comida que en ayunas. En un estudio, una comida grasa incrementó la absorción total en comparación con la toma en ayunas en el 68% y redujo la semivida en suero de 6,6 a 4,7 h.¹⁰⁴ La ciprasidona es metabolizada por varias vías. Dos terceras partes, aproximadamente, del metabolismo de la ciprasidona tienen lugar por la aldehído oxidasa y el resto por las enzimas microsómicas hepáticas CYP450 3A4 y 1A2. No se han referido interacciones entre fármacos clínicamente significativas.

En los primeros ensayos, la ciprasidona mostró una eficacia comparable al haloperidol en dosis por encima de 120 mg/día,¹⁰⁵ aunque con menos SEP y sin una elevación sostenida de la prolactina. La ciprasidona no estuvo disponible para su inclusión en el estudio CATIE hasta después de que aproximadamente el 40% de los sujetos hubieran entrado en el estudio y se los hubiera asignado aleatoriamente a su grupo. En una dosis media de 113 mg/día, la ciprasidona fue menos eficaz que la olanzapina y no mostró diferencias con respecto a otros antipsicóticos. De forma interesante, la ciprasidona se asoció con una pérdida de peso media de 130 g al mes, normalización de lípidos y una disminución en los valores de prolactina. En un estudio reciente de pacientes con esquizofrenia con síntomas persistentes después de al menos 3 semanas de tratamiento con ciprasidona en una dosis de 160 mg/día, al elevar la dosis a un máximo de 320 mg/día los resultados no mejoraron.¹¹⁴

Entre los efectos secundarios asociados comúnmente con la ciprasidona se incluyen insomnio o somnolencia, náuseas, ansiedad y cefalea. El hallazgo de una prolongación media del QTc de 15,9 ms suscitó inquietud acerca del riesgo de sufrir torsades de pointes, sobre todo cuando se administra a pacientes con defectos de conducción cardíaca subyacentes u otros factores de riesgo cardíacos. Sin embargo, los intervalos QTc de más de 500 ms han sido extraordinariamente raros, y un gran estudio de vigilancia después de la comercialización con más de 18.000 pacientes (Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes

[ZODIAC]) no encontró un aumento de la tasa de muertes por motivos diferentes al suicidio en comparación con los pacientes tratados con olanzapina.¹¹⁵ Pese a los datos tranquilizadores relativos a la seguridad, antes de iniciar la administración de este fármaco deberían evaluarse los factores de riesgo cardíaco.

Aripiprazol

El aripiprazol es una dihidroquinolinona, no relacionada estructuralmente con los demás antipsicóticos. Fue aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia en 2002 y posteriormente para la manía bipolar o mixta. Muestra un nuevo mecanismo de acción como un agonista parcial en el receptor D₂ con una actividad de aproximadamente el 30% en comparación con la dopamina. Por otra parte, el aripiprazol tiene una alta afinidad como agonista parcial en serotonina 5-HT_{1A} y como antagonista completo en 5-HT_{2A}. El aripiprazol presenta una afinidad moderada por los receptores α_1 -adrenérgicos y de histamina H₁, así como por el lugar de recaptación de la serotonina. En dosis clínicas típicas de 15 a 30 mg/día, el aripiprazol mostró una ocupación del receptor D₂ superior al 80%¹¹⁶ y no se asoció con SEP para valores de ocupación superiores al 90%, presumiblemente como consecuencia de su función de agonista parcial.

El aripiprazol es bien absorbido y alcanza valores máximos en plasma en un plazo de 3 a 5 h de una dosis oral. Es metabolizado principalmente por CYP450 2D6 y 3A4 en deshidroaripiprazol, un metabolito activo con un perfil farmacológico similar al del aripiprazol. Las semividas del aripiprazol y el deshidroaripiprazol son de 75 y 94 h, respectivamente. Debido a esta semivida inusualmente larga, se necesita un período de unas 2 semanas para alcanzar valores constantes de fármaco después de un cambio en la dosis. El metabolismo del aripiprazol puede ser modificado por inhibidores e inductores de CYP450 3A4 y 2D6.

En estudios de registro, el aripiprazol en dosis comprendidas entre 15 y 30 mg/día mostró una eficacia comparable al haloperidol (10 mg/día) y la risperidona (6 mg/día). En comparación con el haloperidol, los pacientes tratados con aripiprazol mostraban una elevación significativamente inferior de la prolactina, tenían menos acatisia y necesitaban menos tratamiento anticolinérgico para los SEP. No se identificaron diferencias en la eficacia o la tolerabilidad entre las dosis de aripiprazol de 15, 20 y 30 mg/día. En un ensayo controlado con placebo de 26 semanas se determinó que el aripiprazol prevenía las recaídas.¹¹⁷ Dado que el aripiprazol no se incluyó en el estudio CATIE, no está clara su eficacia relativa en comparación con otros fármacos.

En general, se determinó que el aripiprazol es bien tolerado, los efectos secundarios se limitan principalmente a insomnio, somnolencia, cefalea, agitación, náuseas y ansiedad. No ha mostrado diferencia con respecto al placebo en elevación de la prolactina, SEP o prolongación del QTc. El aripiprazol puede reducir la prolactina (en algunos casos a menos de los valores normales inferiores de la prolactina), y puede utilizarse de forma complementaria para invertir la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos.¹¹⁸ En un estudio prospectivo de pacientes que usaban antipsicóticos por primera vez, el aripiprazol provocó aumento de peso, pero no parece haber tenido efectos importantes en el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.¹¹⁹

En 2013 se aprobó una formulación de aripiprazol inyectable de larga acción (suspensión de liberación prolongada para inyecciones i.m. mensuales) para la terapia de mantenimiento de

la esquizofrenia. En un ensayo de 1 año se ha demostrado que esta preparación reduce la tasa de recidivas.¹²⁰

Iloperidona

La iloperidona fue aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia en 2009. Al igual que la risperidona, pertenece a la clase de antipsicóticos del bencisoxazol. Posee una alta afinidad por los receptores $D_2/5\text{-HT}_{2A}$, compatible con otros fármacos atípicos, y con el receptor D_3 y de noradrenalina α_1 . Por otra parte, tiene afinidades moderadas por los receptores D_4 , 5-HT_6 y 5-HT_7 . No es anticolinérgica.

La iloperidona se absorbe bien en 2-4 h. Aunque los alimentos ralentizan su absorción, no alteran su biodisponibilidad general y puede suministrarse independientemente de las comidas. Es metabolizada de forma extensa por 3A4 y 2D6, lo que conduce a dos metabolitos activos, P88 y P95.

El intervalo de dosis eficaz para la iloperidona es de 12 a 24 mg/día, suministrada dos veces al día (semivida, 18 h). La iloperidona debe regularse de forma lenta durante el curso de al menos 1 semana o más (p. ej., de inicio con 1 mg dos veces al día, y con incrementos diarios en un máximo de 2 mg dos veces al día [4 mg/día]; a 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg dos veces al día) para reducir al mínimo la hipotensión ortostática.¹²¹ En ensayos de registro se observó hipotensión ortostática en el 5% de los pacientes a los que se administró de 20 a 24 mg/día de fármaco frente al 1% que recibieron placebo. De forma coherente con las destacadas propiedades de bloqueo α de la iloperidona, se ha observado eyaculación retrógrada y priapismo. Otros efectos secundarios referidos en los ensayos clínicos son taquicardia, mareo, sequedad de boca, congestión nasal, somnolencia y dispepsia. También se han referido cefalea, insomnio y ansiedad. La iloperidona puede provocar una elevación moderada de la prolactina, pero pocos SEP, lo que podría interpretarse como una ventaja relativa. Se ha asociado con un aumento de peso dependiente de la dosis, aunque aún debe definirse su propensión global hacia los problemas metabólicos. La iloperidona puede incrementar el intervalo QTc de una forma dependiente de la dosis.¹²² Así pues, antes de usarla se precisa una evaluación de la seguridad cardíaca, lo que incluye posibles interacciones farmacológicas que podrían modificar los valores farmacológicos de iloperidona. En personas con problemas conocidos en el metabolismo de 2D6 debe utilizarse la mitad de la dosis.

Asenapina

La asenapina fue aprobada en 2009 para el manejo de la esquizofrenia y el tratamiento agudo de episodios de estado de ánimo maníacos o mixtos del trastorno bipolar, ya sea como monoterapia o en conjunción con litio o valproato. Su estructura química es especial entre los antipsicóticos (una dibenzoxepina pirrol). Posee una alta afinidad por numerosos receptores, entre ellos receptores de dopamina $_{1-4}$, 5-HT_{1A} (agonista parcial)/ B , $5\text{-HT}_{2A,B,C}$, $5\text{-HT}_{5/6/7}$ y $\alpha_{1/2}$; posee una afinidad insignificante por los receptores muscarínicos, pero moderada por los de $H_{1/2}$.

Debido a su deficiente absorción gastrointestinal, la asenapina se formula como un comprimido sublingual que se absorbe rápidamente. Durante 10 min después de la dosis no se debe comer ni beber; si se ingiere la asenapina en forma de comprimido oral, la

biodisponibilidad es inferior al 2%.¹²³ Para la esquizofrenia y el tratamiento complementario de episodios de cambio del estado de ánimo, la dosis de inicio es 5 mg dos veces al día que puede ajustarse a 10 mg dos veces al día; para monoterapia en caso de manía, la dosis de inicio recomendada es 10 mg dos veces al día. La asenapina se aclara mediante glucuronidación por UGT1A4 y metabolismo oxidativo, principalmente a través de CYP1A2.

Los efectos secundarios más destacados en los ensayos de registro con asenapina fueron somnolencia y SEP, acatisia relacionada con la dosis e hipoestesia oral, así como mareo y disgeusia. La asenapina no es neutra con respecto al peso, aunque todavía debe determinarse su propensión a un aumento de peso y a trastornos metabólicos. En un ensayo de extensión de 52 semanas, el 15% de los pacientes ganaron un 7% de peso corporal o más.¹²⁴ Las reacciones alérgicas y el síncope se han referido como efectos secundarios raros pero peligrosos. Los valores de prolactina pueden incrementarse con la asenapina. Los ensayos de registro encontraron una prolongación de QTc moderada comprendida entre 2 y 5 ms para dosis de hasta a 40 mg/día, que deberían tenerse en cuenta antes de prescribir la asenapina.

Lurasidona

En 2010 la lurasidona, un antipsicótico del bencisotiazol, fue aprobada por la FDA para la esquizofrenia. Presenta una alta afinidad de unión a receptores de la dopamina₂, 5-HT_{2A} y 5-HT₇.¹²⁵ Existe una unión moderada para α_{2C} , antagonismo parcial para 5-HT_{1A} y antagonismo para α_{2A} . No se une a la histamina₁ y a los receptores muscarínicos M₁ de forma apreciable. La lurasidona tiene una semivida de 18 h. Su absorción total se incrementa dos veces con el alimento y debe tomarse con una comida de al menos 350 calorías (sin efecto de la composición grasa). Se metaboliza principalmente a través de 3A4, y los valores sanguíneos de la lurasidona pueden verse afectados de forma significativa por inductores o inhibidores de CYP3A4. La dosis de inicio recomendada, que es también una dosis eficaz, es de 40 mg/día suministrados una vez al día, si bien se han estudiado dosis de hasta 160 mg/día.¹²⁶ La lurasidona puede incrementar los valores de la prolactina, y puede causar insomnio y SEP, incluida acatisia, especialmente en dosis elevadas.¹²⁷ En cambio, su propensión al aumento de peso y los trastornos metabólicos parece baja.¹²⁸ Sus efectos en el intervalo QTc son mínimos.

Interacciones farmacológicas con antipsicóticos

Es muy probable que los antipsicóticos interactúen con otras medicaciones como consecuencia de cambios en el metabolismo hepático o cuando se combinan con fármacos que producen efectos secundarios aditivos (como efectos anticolinérgicos) o cuando se combinan con fármacos que degradan la conducción cardíaca. La mayor parte de los antipsicóticos convencionales son metabolizados extensamente por la isoenzima 2D6 del sistema de enzimas P450 hepáticas, mientras que los fármacos atípicos suelen tener un metabolismo hepático más variable, que afecta típicamente a las isoenzimas 3A4, 1A2 y 2D6.¹²⁹ Por suerte, dado que el índice terapéutico (cociente de riesgo) de los antipsicóticos es bastante amplio, es poco probable que las interacciones con fármacos que inhiben el metabolismo hepático lleguen a ser potencialmente mortales, aunque pueden incrementar los efectos secundarios. Entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina puede producir los efectos

adversos más graves cuando los valores sanguíneos se elevan de forma sustancial; con la inhibición del metabolismo de la clozapina por la fluvoxamina o la eritromicina se han asociado obnubilación y efectos cardiovasculares.^{65.130} Sería de esperar que la adición de inhibidores 2D6 (p. ej., algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) a los antipsicóticos convencionales incrementara los SEP, pero en un ensayo controlado con placebo no fue clínicamente significativo a pesar de los incrementos sustanciales en los valores sanguíneos de haloperidol y flufenacina.¹³¹ Los fármacos que inducen el metabolismo hepático (como determinados anticonvulsivos [p. ej., carbamacepina, fenobarbital, fenitoína]) pueden reducir sustancialmente las concentraciones sanguíneas de antipsicóticos y provocar pérdida de eficacia terapéutica.¹³²

Si los fármacos de baja potencia (como la clorpromacina, la tioridacina y la clozapina) se combinan con otros fármacos muy anticolinérgicos, es preciso tomar precauciones, debido a que la actividad anticolinérgica aditiva puede producir confusión, retención urinaria o estreñimiento. Por otra parte, los antipsicóticos de baja potencia pueden deprimir la función cardíaca y deteriorar significativamente la conducción cardíaca cuando se añaden a antiarrítmicos de clase I (como la quinidina o la procainamida). La ciperidona y la iloperidona también influyen significativamente en la conducción cardíaca y no deben combinarse con fenotiacinas de baja potencia o con los antiarrítmicos.⁶⁴

Retos pendientes

Aún quedan pendientes dos grandes retos: los antipsicóticos no son eficaces para todos los pacientes con psicosis y plantean riesgos médicos importantes a largo plazo para pacientes que necesitan terapia de mantenimiento. Se dispone de muy poca orientación a partir de ensayos controlados sobre intervenciones adicionales si un paciente con esquizofrenia tiene síntomas a pesar del tratamiento con una dosis adecuada de clozapina. Los primeros informes describieron mejoría en los síntomas positivos y negativos al añadir risperidona a la clozapina, un hecho compatible con la hipótesis de que alcanzar un mayor grado de bloqueo de D₂ podría mejorar la eficacia de la clozapina para algunos pacientes.¹³³ Los ensayos controlados con placebo posteriores produjeron resultados no concordantes, y, por tanto, el papel del aumento de la clozapina en casos resistentes sigue siendo controvertido y no está suficientemente sustanciado.¹³⁴ Como consecuencia, todavía se hace un uso extenso de la polifarmacia para enfermedades resistentes, una práctica costosa con escaso apoyo de los ensayos clínicos, sobre todo en pacientes con una enfermedad mental grave. Algunas formas de psicosis secundaria (p. ej., en caso de demencia) no muestran apenas beneficios con un tratamiento que, por otra parte, aumentaría la mortalidad.

Para aquellos pacientes que obtienen un provecho suficiente del tratamiento, la prevención de los problemas metabólicos inducidos por los antipsicóticos ha concentrado la atención clínica, y la creación de contextos de tratamiento integrados que permiten un manejo médico apropiado de los pacientes psiquiátricos que reciben antipsicóticos es un objetivo de primer orden de los sistemas de atención sanitaria. En la actualidad, incluso las medidas preventivas simples (es decir, seguimiento metabólico de acuerdo con las directrices) persisten como un obstáculo importante en numerosos centros,¹³⁵ lo que frena los avances en la prevención de muertes prematuras por contribuciones iatrógenas.¹³⁶ La utilización de metformina para mitigar el aumento de peso y los problemas metabólicos inducidos por los antipsicóticos se ha convertido en una estrategia de prevención eficaz tanto en pacientes con esquizofrenia de

diagnóstico reciente¹³⁷ como crónicos.¹³⁸ Los pacientes pueden beneficiarse de un cambio a antipsicóticos con menos afectación metabólica,²² y algunos pueden reducir la polifarmacia de forma segura.¹³⁹ Estas estrategias terapéuticas proactivas son necesarias para reducir la multimorbilidad que caracteriza a muchos pacientes tratados con antipsicóticos.¹⁴⁰ Además de los problemas metabólicos, suscita inquietud la neurotoxicidad de los antipsicóticos detectada en los cambios relacionados con la enfermedad, tal como se desprende de la pérdida de volumen encefálico en los estudios de tratamiento de pacientes con esquizofrenia.^{141,142} Recientemente, un seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico aleatorizado de primer episodio que comparaba la suspensión temprana de antipsicóticos con terapia de mantenimiento en pacientes con un primer episodio y remisión de los síntomas concluyó que el enfoque menos intensivo con una suspensión temprana de los fármacos condujo a mejores resultados funcionales a largo plazo que en los pacientes que se asignaron a terapia de mantenimiento.¹⁴³

A pesar de los inconvenientes de los antipsicóticos, se ha comprobado que no tratar con estos fármacos a los pacientes con esquizofrenia se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad global que debe tenerse en cuenta cuando se considera la valoración de riesgos y beneficios.^{87,144-147}

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306–1315.
2. Delay J, Deniker P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *J Clin Exp Psychopathol*. 1955;16(2):104–112.
3. Deniker P. From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics). *Psychiatr J Univ Ott*. 1989;14(1):253–259.
4. Ayd Jr FJ. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol*. 1956;17(2):189–192.
5. Ayd FJ. Physiologic and neurologic responses to chlorpromazine: their clinical significance and their management. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc*. 1956;4:64–70.
6. Sigwald J, Bouttier D, Raymondeaud C, et al. 4 Cases of facio-bucco-linguo-masticatory dyskinesia of prolonged development following treatment with neuroleptics. *Rev Neurol (Paris)*. 1959;100:751–755.
7. Lasky J, Klett C, Caffey E, et al. A comparison evaluation of chlorpromazine, chlorprothixene, fluphenazine, reserpine, thioridazine and triflupromazine. *Dis Nerv Syst*. 1962;23:1–8.

8. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140–144.
9. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976;192(4238):481–483.
10. Idanpaan-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, et al. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*. 1975;2(7935):611.
11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789–796.
12. Gelders YG. Thymosthenic agents, a novel approach in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;(5):33–36.
13. Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA, et al. Ritanserin, a selective 5-HT₂/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Br J Psychiatry*. 1993;163:451–455.
14. Marder SR. Risperidone: clinical development: North American results. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15(Suppl. 1 Pt A):92A–93A.
15. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(1):25–40.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209–1223.
17. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;328(9896):951–962.
18. Goff DC, Evins AE. Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;6(2):59–77.
19. Anderson WH, Kuehnle JC, Catanzano DM. Rapid treatment of acute psychosis. *Am J Psychiatry*. 1976;133(9):1076–1078.
20. Kapur S, Arenovich T, Agid O, et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):939–946.

21. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063–2071.
22. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Research*. 2013;146(1-3):190–195.
23. Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, et al. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(1):88–93.
24. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82–91.
25. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):775–786.
26. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):957–970.
27. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(1):71–76.
28. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC, et al. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):197–216.
29. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, et al. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med*. 2010;5(4):E8–E16.
30. Currier G, Walsh P. Safety and efficacy review of inhaled loxapine for treatment of agitation. *Clin Schizophr Rel Psychoses*. 2013;7(1):25–32.
31. Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, et al. Akathisia: an updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(5):627–643.
32. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(1):12–21.

33. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R, et al. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2006;59(11):1071–1077.
34. Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ, et al. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry*. 1988;145(8):993–996.
35. Goff DC, Arana GW, Greenblatt DJ, et al. The effect of benztropine on haloperidol-induced dystonia, clinical efficacy and pharmacokinetics: a prospective, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(2):106–112.
36. Van Putten T, May RP. Akinetic depression” in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35(9):1101–1107.
37. Gelenberg AJ. Treating extrapyramidal reactions: some current issues. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(Suppl.):24–27.
38. Vinogradov S, Fisher M, Warm H, et al. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9):1055–1062.
39. Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull*. 1993;19(2):303–315.
40. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2000;15(2):201–211.
41. Cooper SJ, Doherty MM, King DJ. Tardive dystonia. The benefits of time. *Br J Psychiatry*. 1989;155:113–115.
42. Kane JM, Woerner M, Weinhold P, et al. Incidence of tardive dyskinesia: five-year data from a prospective study. *Psychopharmacol Bull*. 1984;20(3):387–389.
43. Khot V, Wyatt RJ. Not all that moves is tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 1991;148(5):661–666.
44. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, et al. Clozapine effects on tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(1):57–62.
45. Munetz MR, Toenniessen L, Scala C, et al. Onset and course of tardive dyskinesia. *Psychosomatics*. 1989;30(3):346–348.
46. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, et al. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):1434–1438.

47. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):525–531.
48. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1222–1228.
49. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*. 1987;22(8):1004–1020.
50. Keck Jr PE, Sebastianelli J, Pope Jr HG, et al. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a state psychiatric hospital. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(9):352–355.
51. Weller M. NMS and lethal catatonia. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(8):294–295.
52. Lazarus A. Differentiating neuroleptic-related heatstroke from neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics*. 1989;30(4):454–456.
53. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991;159:709–712.
54. Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(8):295–298.
55. Sachdev P, Kruk J, Kneebone M, et al. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(5):365–371.
56. Trollor JN, Chen X, Chitty K, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):52–56.
57. Umbricht D, Kane JM. Risperidone: efficacy and safety. *Schizophr Bull*. 1995;21(4):593–606.
58. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):975–981.
59. Koller E, Schneider B, Bennett K, et al. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med*. 2001;111(9):716–723.
60. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):841–852.
61. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010;123(2-3):225–233.

62. Henderson DC, Copeland PM, Borba CP, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):789–797.
63. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):284–289.
64. Glassman AH, Bigger Jr JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774–1782.
65. Wetzel H, Angheliescu I, Szegedi A, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(1):2–9.
66. Miller DD. The clinical use of clozapine plasma concentrations in the management of treatment-refractory schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 1996;8(2):99–109.
67. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1579–1584.
68. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):965–972.
69. Volavka J, Czobor P, Nolan K, et al. Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):225–228.
70. Essock SM, Frisman LK, Covell NH, et al. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):987–994.
71. Suppes T, Webb A, Paul B, et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1164–1169.
72. Henderson DC, Goff DC. Clozapine for polydipsia and hyponatremia in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1994;36(11):768–770.
73. Frankle W, Shera D, Berger-Hershkowitz H, et al. Clozapine-associated reduction in arrest rates of psychotic patients with criminal histories. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):270–274.
74. McEvoy J, Freudenreich O, McGee M, et al. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995;37(8):550–552.

75. Miller DD. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl. 8):14–17: discussion 18-19.
76. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993;329(3):162–167.
77. Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):837–842.
78. Safferman AZ, Lieberman JA, Alvir JM, et al. Rechallenge in clozapine-induced agranulocytosis. *Lancet*. 1992;339(8804):1296–1297.
79. Manu P, Sarpal D, Muir O, et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res*. 2012;134(2–3):180–186.
80. Nykiel S, Henderson D, Bhide G, et al. Lithium to allow clozapine prescribing in benign ethnic neutropenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(2):138–140.
81. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):32–41.
82. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res*. 2011;128(1-3):161–165.
83. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(6):458–465.
84. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology*. 1991;41(3):369–371.
85. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):19–28.
86. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1997;8(6):671–677.
87. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620–627.

88. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(2):286–293.
89. de Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):15–27.
90. Borison RL. Clinical efficacy of serotonin-dopamine antagonists relative to classic neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(1 Suppl. 1):24S–29S.
91. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med*. 2002;346(1):16–22.
92. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):255–262.
93. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1738–1746.
94. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):62–69.
95. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):57–61.
96. Meaney AM, O’Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Research*. 2007;93(1-3):136–143.
97. Beasley Jr CM, Tollefson G, Tran P, et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(2):111–123.
98. Tollefson GD, Beasley Jr CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):457–465.
99. Tollefson GD, Beasley Jr CM, Tamura RN, et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry*. 1997;154(9):1248–1254.

100. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):466–474.
101. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(20):2693–2702.
102. Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):183–194.
103. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27(2):596-601, 2004.
104. McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry*. 2010;10:45.
105. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry*. 2010;10:43.
106. Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(6):553–559.
107. Chengappa KN, Parepally H, Brar JS, et al. A random-assignment, double-blind, clinical trial of once- vs twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. *Can J Psychiatry*. 2003;48(3):187–194.
108. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(7):509–522.
109. Arvanitis LA, Miller BG. 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*. 1997;42(4):233–246.
110. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(6):549–557.
111. Lindenmayer JP, Citrome L, Khan A, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose, clinical trial of quetiapine at 600 versus 1200mg/d for patients with treatment-

resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(2):160–168.

112. Honer WG, MacEwan GW, Gendron A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerability of high-dose quetiapine in patients with persistent symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):13–20.

113. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics*. 2000;41(1):63–65.

114. Goff DC, McEvoy JP, Citrome L, et al. High-dose oral ziprasidone versus conventional dosing in schizophrenia patients with residual symptoms: The ZEBRAS Study. *J Clin Psychopharmacology*. 2013;33(4):485–490.

115. Strom BL, Eng SM, Faich G, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry*. 2011;168(2):193–201.

116. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(2):248–259.

117. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1048–1056.

118. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1404–1410.

119. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302(16):1765–1773.

120. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):617–624.

121. Tarazi FI, Stahl SM. Iloperidone, asenapine and lurasidone: a primer on their current status. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(13):1911–1922.

122. Potkin SG, Preskorn S, Hochfeld M, et al. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):3–10.
123. Citrome L. Role of sublingual asenapine in treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:325–339.
124. Schoemaker J, Stet L, Vrijland P, et al. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(5):196–203.
125. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171–181.
126. Citrome L. Lurasidone for the acute treatment of adults with schizophrenia: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012;6(2):76–85.
127. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):957–967.
128. Stahl SM, Cucchiaro J, Simonelli D, et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(5):507–515.
129. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(Suppl. 11):12–25.
130. Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, et al. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Arch Intern Med*. 1996;156(6):675–677.
131. Goff DC, Midha KK, Brotman AW, et al. Elevation of plasma concentrations of haloperidol after the addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):790–792.
132. Arana GW, Goff DC, Friedman H, et al. Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry*. 1986;143(5):650–651.
133. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(5):323–330.

134. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, et al. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):1003–1011.
135. Barnes TR, Paton C, Cavanagh MR, et al. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull.* 2007;33(6):1397–1403.
136. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(10):1123–1131.
137. Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(2):185–193.
138. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2013;170(9):1032–1040.
139. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry.* 2011;168(7):702–708.
140. Langan J, Mercer SW, Smith DJ. Multimorbidity and mental health: can psychiatry rise to the challenge? *Br J Psychiatry.* 2013;202:391–393.
141. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):609–615.
142. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1680–1691.
143. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: Long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):913–920.
144. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):71–93.
145. Henderson DC, Copeland PM, Borba CP, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(5):789–797.

146. Remington G, Agid O, Foussias G, et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225(3):505–518.

147. Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):183–194: quiz 147, 273-184,.

(Stern, 20171024, pp. 488.e1-488.e4)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.