

Clozapina: estado actual del conocimiento

Héctor A. Ortega-Soto*

Elizabeth Brunner**

Summary

Clozapine (CZP) was first used in the 60s with great perspectives as an atypical antipsychotic. Because of its high potential to cause drug-induced agranulocytosis it was for some years retired from clinical use. The need of effective drugs for the treatment of NLP resistant schizophrenic patients encouraged the introduction of CZP in the United States in 1990 under unusual circumstances that made it available only through a monitoring system designed to minimize the risk of agranulocytosis. The possibility that this drug will soon reappear in the Mexican market makes it advisable to carry out a detailed review of the state of the art in this regard.

CZP is a dibenzazepine derivative, chemically identified as the 8-chloro-11 (4 methyl-1-pirenaziny-5-Hdibenzo[b,e][1,4]diazepine developed by Hunziker et al. from heterotetracyclic compounds with a 7 ring member -like imipramine- and its molecular weight is 326. After oral administration the bioavailability is between 50 and 60%, indicating an important "hepatic first step". Its principal metabolites have low pharmacologic activity and their elimination is faster than that of the parent drug. The peak blood levels with oral preparations are reached 2 hours after its administration; its half life elimination is of 12 hr. The steady state of blood concentrations with b.i.d. administration is achieved within a week; however, in clinical grounds the steady state is reached later because doses are increased gradually.

Therapeutic doses (300-400 mg/d) produce variable blood levels (60-1000 ng/ml) even in the same patient, probably due to alterations in the absorption process. Although the correlation between blood levels and therapeutic response is not satisfactory, it has been proposed that patients with levels higher than 350 ng/ml show a therapeutic response, in fact, the probability of a good response when a patient has such blood levels is of 70%.

In terms of absolute affinity, CZPs more potent interactions are with α_1 , 5HT1 a,b,c, 5-HT₂, muscarinic, histaminic H1 and D4 receptors. It has also been shown that it has a moderate affinity to D1, D2, D3 and D5 receptors. Utilizing PET (positron emission tomography) analysis in a group of 5 subjects treated with CZP for a period of 4 weeks, D2 receptor occupancy was significantly lower (59-63%) than that observed in subjects exposed to the classic NLP (70-89%). These findings suggest a low *in vivo* occupancy of D2 receptors with CZP treatment; it also indicates the atypical properties of the drug, not only in relation to its pharmacologic effects (low frequency of EPS), but also in respect to the degree of occupancy of D2 receptors. A possible explanation for the low frequency of EPS with CZP is that the doses frequently used to achieve a therapeutic effect do not occupy sufficient D2 re-

ceptors to produce EPS (74-82%). In this respect, -utilizing mathematical models of receptor/ligand interaction- it can be predicted that a daily dose of 2000 mg or higher will produce a D2 receptor occupancy of 80% and therefore EPS.

Even though the efficacy of classic NLP is unquestionable for the treatment of schizophrenia, a significant proportion of patients continue to manifest clinical relevant symptoms in spite of receiving an adequate pharmacologic regimen. The percentage of patients considered refractory to conventional treatment varies considerably -between 5% and 25%- many factors are implicated in this fact: phase of the illness, definition of unresponsiveness, duration of treatments, etc.

The antipsychotic efficacy of CZP has been evaluated in many double blind clinical trials controlled with conventional NLP. In 80% of these studies the effect of CZP was superior to that of the comparison drug.

The administration of CZP must be avoided in patients that receive carbamazepine, lithium carbonate, benzodiazepines, antidepressants or other NLP.

The drug is available in 25 and 100 mg tablets, the recommended initial dose is 12.5 to 25 mg one or two times a day; it can be increased by 12.5 to 25 mg every other day, evaluating sedation and cardiovascular effects (mainly hypotension and tachycardia). Once a dose of 100 mg is reached, the increments can be of 50 mg/d every other day until 400-600 mg/d, are reached; this dose must be achieved in two weeks. It is recommended not to administer doses greater than 600 mg/d because the possibility of seizures increases. However, with careful monitoring, in exceptional cases the dose can be raised up to 900 mg/d. Once the drug is initiated it must be maintained at least 6 months because the therapeutic response can appear after 1 year of CZP treatment.

Agranulocytosis is a condition defined as an absolute white cell count of $< 500 \text{ cells/mm}^3$; the incidence of this complication produced by CZP is of 0.8% in one year, and 0.91% in 18 months, which is 20 times higher than that observed with other NLP. The period of maximum risk includes the first 24 weeks; after this period the risk decreases.

Other secondary effects of CZP are hypersalivation, seizures, and weight increase; all are dose dependent.

We conclude that CZP seems to be a useful alternative in the treatment of schizophrenic resistant patients but it requires a careful follow-up of white cell counts; with this precaution the risk of fatal complications is rare.

Resumen

La clozapina (CZP) se estudió en Europa a principios de los años sesenta, y se introdujo al mercado con grandes expectativas como un antipsicótico atípico, -es decir, con un bajo potencial para producir efectos secundarios extrapiramidales- pero en la década de los setenta, se suprimió su venta por haberse presentado algunos casos de agranulocitosis asociados con su uso. En años recientes, los investigadores norteamericanos "redescubrieron" la sustancia y han mostrado que la CZP es una alternativa efectiva en el tratamiento de algunos pacientes esquizofrénicos, especialmente de

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Antiguo Camino a Xochimilco 101, 14370, México D.F. y, Coordinación de Investigación, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.

** Residente de segundo año, Curso de Especialización en Psiquiatría, Instituto Mexicano de Psiquiatría/Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM.

aquellos resistentes al manejo con neurolépticos convencionales. Además, se ha demostrado que si durante la administración de la droga se realiza un seguimiento estricto de la fórmula blanca sanguínea, el riesgo de que se presenten reacciones hematológicas fatales es bajo pues se puede detectar oportunamente cualquier alteración.

Cuando se administra por vía oral la biodisponibilidad varía desde un 22 hasta más del 90%, entre el 50 y el 60% en promedio, lo que indica que tiene un efecto importante de "primer paso hepático". Los metabolitos principales incluyen los productos de la oxidación del nitrógeno terminal del anillo lateral piperazínico, que tienen poca actividad farmacológica y su eliminación es más rápida. El 80% de la CZP administrada aparece en la orina y en las heces como productos de su degradación, por lo que su administración en pacientes con alteraciones renales o hepáticas debe seguir lineamientos especiales. Aproximadamente el 5% de la concentración sanguínea de CZP lo constituye la fracción libre, y el resto está unido a proteínas; su volumen de distribución aparente -4 a 8 l/kg de peso— es menor que el de otros agentes antipsicóticos, lo que sugiere un secuestro tisular bajo.

Las concentraciones plasmáticas de CZP son variables cuando se administra a dosis terapéuticas (300-400 mg/d), observándose niveles desde 60-100 ng/ml hasta 1000 ng/ml, con un promedio de 200 a 400 ng/ml. Hay 70% de probabilidades de que un paciente con un nivel sanguíneo de CZP igual o superior a 350 ng/ml tenga una buena respuesta. En términos de afinidad absoluta, las interacciones más potentes de la CZP son con los receptores alfa1, 5-HT₁ a,b,c, 5HT₂, muscarínicos, histamínicos H₁, y con el receptor dopaminérgico D₄ recientemente descrito. También se ha observado una afinidad moderada —que pudiera tener un significado clínico— por los receptores D₁, D₂, D₃ y D₅.

El avance tecnológico que representa la tomografía por emisión de positrones (PET) permite estudiar los receptores para los neurotransmisores en los pacientes vivos. Con esta técnica se encontró en 5 sujetos tratados durante 4 semanas con CZP, una ocupación de los receptores D₂ significativamente menor (59-63%) de la observada en los sujetos expuestos a los NLP clásicos (70-89%). Estos hallazgos que muestran *in vivo* una ocupación baja de los receptores D₂ en pacientes tratados con CZP, indican que es un NLP atípico, no sólo en relación con sus efectos farmacológicos (vg., baja frecuencia de efectos extrapiramidales), sino también respecto al grado de ocupación de los receptores D₂. Una posible explicación de la baja frecuencia de SEP con CZP es que las dosis utilizadas comúnmente en la clínica para lograr un efecto terapéutico no ocupan la cantidad suficiente de receptores D₂ para producir SEP (74-82%). En este sentido, usando modelos matemáticos de la interacción receptor/ligando, se puede predecir que una dosis diaria de 2000 mg o mayor produciría una ocupación del 80% de los receptores D₂ y, por tanto, SEP.

Aunque es incuestionable la eficacia del tratamiento con antipsicóticos convencionales en la esquizofrenia, una proporción significativa de pacientes continúa presentando sintomatología clínicamente relevante a pesar de haber recibido dosis adecuadas de estas drogas por un tiempo apropiado. La proporción de pacientes refractarios al tratamiento convencional varía considerablemente, desde un 5% hasta un 25%. Se considera que en este hecho influyen factores como: la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, la definición de resistencia al tratamiento, la duración del tratamiento y otros (vg. drogas concomitantes, estado físico del paciente).

La eficacia antipsicótica de la CZP se ha evaluado en un gran número de estudios "doble ciego", en los que se contrastan sus efectos con los de los NLP convencionales. En 80% de estos estudios, la CZP produjo un resultado clínico superior al de las drogas de comparación aparte deberá evitarse iniciar la administración de esta droga en los pacientes que estén recibiendo simultáneamente carbamazepina, carbonato de litio, benzodiazepinas, antidepresivos u otros NLP.

La CZP se encuentra disponible en tabletas de 25 y de 100 mg; la dosis inicial que recomienda el fabricante es de 12.5 a 25 mg una o dos veces al día; el tratamiento puede iniciarse en pacientes externos con un adecuado seguimiento de la ten-

sión arterial, la frecuencia cardíaca y la sedación para determinar en que momento puede aumentarse la dosis. El aumento de la dosis deberá hacerse gradualmente en 12.5 a 25 mg cada tercer día, hasta alcanzar 100 mg; posteriormente, se aumentarán 50 mg cada tercer día hasta alcanzar una dosis de 450-600 mg/d —teóricamente esto deberá lograrse en un tiempo aproximado de dos semanas—. Se recomienda no rebasar los 600 mg diarios, ya que el riesgo de que se presenten fenómenos convulsivos aumenta con las dosis altas. Una vez que se inicia el tratamiento es recomendable esperar entre seis meses y un año para evaluar la respuesta terapéutica y normar la conducta que deba seguirse con respecto a la CZP.

Se recomienda evitar usar las drogas que supriman la función de la médula ósea, principalmente la carbamazepina, pero también el alcohol y otros depresores del sistema nervioso central, así como las drogas con efecto anticolinérgico —exceptuando aquellas utilizadas para disminuir la hipersalivación.

La agranulocitosis se define como una cuenta total de leucocitos < 500 cel./mm³; la incidencia de agranulocitosis secundaria al uso de CZP es del 0.8% en un año y del 0.91% a los 1.5 años —esto es 10 a 20 veces mayor que la que observa con los NLP convencionales. El periodo de mayor riesgo son las primeras 24 semanas de tratamiento; pasado dicho periodo el peligro disminuye.

Entre los otros efectos secundarios de la CZP destacan la hipersalivación —que disminuye con antimuscarínicos— las crisis convulsivas —dependientes de la dosis— y el aumento de peso.

En síntesis, la CZP representa una alternativa útil en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia crónica, pero amerita un seguimiento estrecho de la fórmula blanca durante su administración; de esta manera el riesgo de una complicación fatal es mínimo.

Introducción

La clozapina (CZP) fue sintetizada y estudiada en Europa a principio de los años sesenta, introduciéndose al mercado con grandes expectativas como un antipsicótico atípico —es decir, con un bajo potencial para producir efectos secundarios extrapiramidales (SEP)— pero en la década de los setenta, se suprimió su venta en muchos países por los reportes de algunos casos de agranulocitosis asociados con su uso (3,61). En años recientes, los investigadores norteamericanos "redescubrieron" la sustancia y han reportado amplias evidencias de que la CZP es una alternativa efectiva en el tratamiento de algunos pacientes esquizofrénicos, especialmente de aquellos resistentes al manejo con neurolépticos convencionales (vide infra). Además, se ha demostrado que si durante la administración de la droga se realiza un seguimiento estricto de la fórmula blanca sanguínea, el riesgo de que se presenten reacciones hematológicas fatales es bajo, pues se puede detectar tempranamente cualquier alteración.

La necesidad de contar con medicamentos efectivos para los pacientes con un trastorno esquizofrénico con poca o nula respuesta terapéutica a los tratamientos habituales contribuyó a que la Oficina Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos aprobara el uso de esta droga en dicho país en 1990. Con esta medida como piedra angular se realizó, y se sigue efectuando, una cantidad importante de investigación con esta sustancia; ante el alud de in-

formación en la literatura, tanto especializada como de difusión, y la posibilidad de que la CZP reaparezca en el mercado nacional en el corto plazo, se hace recomendable una revisión detallada del estado del conocimiento al respecto hasta este momento.

Farmacología

La CZP es una dibenzodiazepina que se identifica químicamente como la 8-cloro-11(4-metil-1-piperazinil-5H-dibenzo [b,e] [14] diazepina y fue desarrollada por Hunziker y colaboradores (60) a partir de compuestos heterocíclicos que tienen un anillo central de 7 miembros —como la imipramina—. Su fórmula empírica es $C_{18}H_{19}N_{14}Cl$ y su peso molecular es de 326 (83). Se conocen otros 2000 compuestos análogos (95) pero únicamente la CZP es un agente antipsicótico atípico. Algunos análogos con sustituciones (vg., fluoruro, bromo, hidrógeno y metilo) en el carbón 8 del anillo C conservan las propiedades atípicas de la clozapina como depresor del sistema nervioso central, pero carecen de efecto antipsicótico (95). En contraste, los análogos con grupos donadores de electrones en la posición 2 del anillo A (dibenzooxazepinas) tienen una alta potencia antidopaminérgica y otras propiedades de los neurolépticos típicos (vg., loxapina; 93).

Se requiere de técnicas altamente sensibles, como la cromatografía de gases y la espectrometría de masas, para la cuantificación de CZP en los líquidos biológicos (8,13). Con la ayuda de estas herramientas se ha determinado que la biodisponibilidad después de la administración por vía oral varía desde 22 hasta más de 90%, con el promedio entre el 50 y el 60%, lo que indica un importante efecto de "primer paso hepático" (21,25). Los metabolitos principales incluyen los productos de la oxidación del nitrógeno terminal del anillo lateral piperazínico; estos compuestos tienen poca actividad farmacológica y su eliminación es más rápida que la de la clozapina (95). El 80% de la CZP administrada aparece en la orina y en las heces como productos de su degradación (7) por lo que su administración en pacientes con alteraciones renales y/o hepáticas debe seguir lineamientos especiales. Aproximadamente el 5% de la concentración sanguínea de CZP lo constituye la fracción libre, y el resto está unida a proteínas; su volumen de distribución aparente —4 a 8 l/kg de peso— es menor que el de otros agentes antipsicóticos, lo que sugiere un secuestro tisular bajo (25).

El pico máximo de los niveles sanguíneos de la CZP se alcanza alrededor de dos horas después de la ingestión oral (rango, 0.5 a 4 hr). La vida media de eliminación es de aproximadamente de 12 horas (rango 6 a 33 hr; 1, 21). El "estado estable" de las concentraciones plasmáticas se alcanza en una semana con la administración oral dos veces al día; sin embargo, puesto que en la práctica clínica la dosis se incrementa paulatinamente —para intentar evitar los efectos secundarios severos—, el estado estable se alcanza más tardíamente. Probablemente relacionado con el bajo secuestro tisular de la CZP, se observa que, por lo menos en los animales de experimentación, la desaparición de la CZP del cerebro guarda una estrecha corre-

lación con la eliminación de la droga del organismo (56).

Las concentraciones plasmáticas de CZP con la administración de dosis terapéuticas (300-400 mg/d ó 5 mg/kg de peso al día) son variables, observándose niveles desde 60-100 ng/ml, hasta 1000 ng/ml, con un promedio de 200 a 400 ng/ml (25). Además, en un mismo sujeto la concentración plasmática puede diferir en dos momentos a lo largo del tiempo, a pesar de recibir la misma dosis; parece que esto obedece a cambios en la absorción más que a variaciones en el metabolismo o en los procesos de eliminación, pues la proporción CZP/metabolitos permanece constante. (1,104) Sin embargo, puede decirse que, en general, una vez alcanzado el "estado estable", los niveles sanguíneos de CZP y de su metabolito principal, la-norclozapina, se correlacionan moderadamente con la dosis ($r = 0.5$ a 0.7 ; 1, 13, 55, 93). También, se reporta que los niveles plasmáticos son superiores en un 20 a 30% en las mujeres —a dosis equivalentes, comparados con los observados en los varones— en los fumadores y en los pacientes ancianos, comparados con los sujetos jóvenes (55).

Al igual que sucede con el resto de los agentes antipsicóticos, la correlación entre las concentraciones plasmáticas de la droga y los beneficios clínicos y/o los efectos secundarios, es débil (8,15,104). Pero Perry y colaboradores (88) han encontrado que los pacientes que responden al medicamento tienen, con frecuencia, niveles sanguíneos superiores o iguales a 350 ng/ml en tanto que aquellos que no responden cursan frecuentemente con niveles por debajo de este límite. En su análisis, bastante novedoso, considera a los niveles séricos de la droga como una prueba diagnóstica para la respuesta al tratamiento; así, encuentra que con un punto de corte de 350 ng/ml la sensibilidad es de 0.64 y la especificidad de 0.78. Es decir, la probabilidad de que un respondedor tenga un nivel plasmático superior o igual a 350 ng/ml es del 68%, mientras que la probabilidad de que un no respondedor tenga un nivel inferior a los 350 ng/ml es del 78%. Como siempre, este tipo de análisis proporciona una información poco útil en la clínica; en realidad, lo que sería útil para un psiquiatra es saber la probabilidad que existe de que un paciente con una concentración sanguínea de CZP mayor o igual a 350 ng/ml tenga una buena respuesta al tratamiento; esto es, el valor predictivo positivo de la prueba. Puesto que los valores predictivos de una prueba diagnóstica, en oposición a lo que sucede con la sensibilidad y la especificidad, varían de acuerdo con la prevalencia que tiene el suceso de interés en la población estudiada, es necesario aplicar el Teorema de Bayes para el cálculo de tales valores. Por ejemplo, en su estudio, Perry (88) encontró que 11 pacientes de 29 tuvieron una buena respuesta, es decir la prevalencia fue del 38%; en estas condiciones la probabilidad de que un paciente que curse con un nivel sanguíneo de CZP igual o superior a 350 ng/ml tenga una buena respuesta, es del 70%. En contraste, en el estudio de Kane (63), en donde la prevalencia de respondedores es del 30%, el valor predictivo positivo disminuye a 55%. Estos casos son un claro ejemplo de que la prevalencia afecta los

valores predictivos y nos indican que la utilidad de la cuantificación de niveles sanguíneos de CZP como un predictor de respuesta es limitada, especialmente cuando se pretende aplicar el conocimiento a la práctica clínica. Sin embargo, es necesario esperar los resultados de estudios prospectivos que analicen el mismo punto de una manera propositiva y, de preferencia, en los que se investigue si el modificar el nivel sanguíneo de CZP en un paciente cambia su respuesta a la droga. Sólo entonces podrá emitirse un juicio adecuado acerca de la utilidad clínica que tiene la determinación de los niveles sanguíneos del medicamento.

Mecanismo de acción

También, a principios de los años sesenta, tuvieron lugar las primeras investigaciones acerca de las propiedades farmacológicas de la CZP, y debe recordarse que para ese momento la dopamina (DA) todavía no había sido identificada como neurotransmisor. Los efectos sobre la conducta en diversas especies animales llevaron a incluir a la CZP dentro de los llamados tranquilizantes mayores o antipsicóticos (101,102). Los estudios subsecuentes (31) en ratas, confirmaron esta impresión inicial, mostrando que la CZP inhibe la respuesta condicionada evitativa, prolonga la duración de las descargas espontáneas neurales en el núcleo caudado y ocasiona alteraciones del estado de alerta con tendencia hacia la somnolencia. La somnolencia observada en las ratas tratadas con CZP es, desde el punto de vista electrofisiológico, diferente de la que presentan las ratas expuestas a clorpromazina (CPZ) o haloperidol (HLP), y se caracteriza por la presencia de un ritmo electroencefalográfico básico de 8-10 Hz con aparición de espigas de alto voltaje de 8-12 Hz.

En el conejo, la CZP inhibe la reacción electroencefalográfica de alertamiento, inducida por la estimulación eléctrica de la formación reticular, y aquella que se desencadena al administrar, por vía intravenosa, agonistas colinérgicos, como la arecolina (31), efectos que pueden explicarse por la actividad antinoradrenérgica y antimuscarínica de la droga.

Más aún, aunque los estudios iniciales revelaron cierta similitud en las acciones de la CZP y en las de otros neurolepticos convencionales, pronto se identificaron diferencias entre ambos tipos de drogas. Por ejemplo, la CZP es un potente antimuscarínico (100), incrementa los niveles séricos de prolactina sólo por periodos breves (77,79), su capacidad para producir catalepsia en roedores es casi nula y antagoniza débilmente los movimientos estereotipados inducidos por la apomorfina y la anfetamina en las ratas (101, 102). En contraste, los NLP típicos ejercen efectos opuestos a los de la CZP.

El HLP y la mayoría de los antipsicóticos típicos, al incrementar el recambio de DA en el estriado, desencadenan un fenómeno de tolerancia de manera que la concentración de ácido homovanílico (HVA) —el metabolito de la DA— disminuye, mientras que la administración crónica de CZP no produce este fenómeno (14); el hecho refleja un efecto diferencial sobre el mecanismo de retroalimentación negativa multisináptico

de regulación de la liberación de dopamina por las fibras nigro-estriales. Bunney y colaboradores (19,22,23) reportan que con la administración aguda de CZP se conserva inalterada la frecuencia de disparo de las fibras dopaminérgicas mesencefálicas, en oposición al incremento que producen los NLP típicos. Además, señalan que las consecuencias de la exposición crónica a CZP y a NLP convencionales sobre la actividad eléctrica de dichas fibras difiere significativamente: la CZP produce un bloqueo despolarizante de las fibras dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales (área A 10) pero no de las que se proyectan al estriado (región A 9), que es una característica compartida con la tiandazina (TDZ), en tanto que los NLP típicos afectan por igual a todos los tractos dopaminérgicos. El efecto observado de la CZP es independiente de sus acciones anticolinérgica y antiadrenérgica (19), puesto que las consecuencias de la administración a largo plazo de HLP más anticolinérgico (trihexifenidil) o antiadrenérgico (idazoxan o prazonina) son distintas a las que provoca la exposición a CZP. Según estos autores, la selectividad diferencial en los efectos adaptativos de las fibras dopaminérgicas a la CZP explica su patrón atípico de efectos secundarios motores.

La sensibilidad de las neuronas GABAérgicas de la sustancia negra a la administración intranigral de muscimol (agonista GABA), aumenta con los NLP típicos crónicos, lo que no sucede con la CZP (29).

Llama la atención que la administración aguda de CZP incrementa la liberación de GABA en una región particular del estriado: el fondo estriado; pero de manera crónica tanto la CZP como el HLP aumentan la concentración de GABA en el caudado y el putamen (32). Estas observaciones confirman la idea de que los efectos de la CZP agudos y crónicos son sensiblemente diferentes de los observados en los estudios en los que se utilizan antipsicóticos típicos (45), y puede explicar la baja potencia de la droga para provocar SEP.

Los estudios de unión (*binding*) con ligandos radiactivos que utilizan homogenados de cerebro de mamíferos y, en algunos casos, líneas celulares que mediante manipulaciones genéticas se logra que expresen los receptores deseados, muestran que la CZP interactúa con sitios de unión para diversos neurotransmisores. En términos de afinidad absoluta, las interacciones más potentes de la CZP son con los receptores alfa-1 (87), 5-HT_{1a}, b, c (30), 5-HT₂ (78,84), muscarínicos (12), histamínicos H₁ y con el receptor dopaminérgico D₄ recientemente descrito (96,109). También, se observa una afinidad moderada —que pudiera tener un significado clínico— por los receptores D₁, D₂, D₃ y D₅ (50,83).

La posibilidad de que se presenten variaciones entre la capacidad de unión *in vitro* e *in vivo* puede explicar el hecho de que, a pesar de las similitudes entre el perfil de unión a receptores de la CZP y el de NLP clásicos, químicamente relacionados, tales como la clotiapina, la loxapina y el antidepressivo/antipsicótico amoxapina, su perfil de efectos clínicos sea diferente (4,69). Seeman (96), en una minuciosa revisión acerca de la interacción NLP/receptores, concluye que la correlación entre la potencia de los antipsicóticos para

antagonizar el receptor de D₄ (expresado en una línea celular, "clona", con el gene específico que codifica para este receptor) y la potencia clínica de los fármacos, incluyendo a la CZP, es bastante buena. Como era de esperarse, observa que dicha correlación es todavía mejor cuando se calcula con la fracción libre de los niveles sanguíneos de antipsicóticos alcanzados en la clínica en lugar de la dosis diaria promedio. El hecho es lógico pues, en efecto, la cantidad de droga que llega al encéfalo y que puede interactuar con los receptores neurales es solamente aquella pequeña fracción del medicamento que no está unido a las proteínas de la sangre.

Por otro lado (66,92), la administración crónica de CZP no resulta en un aumento de la densidad de los receptores D₂ del cuerpo estriado, efecto característico de los NLP clásicos; esto seguramente está relacionado con la nula capacidad de la CZP para producir disquinesia tardía (40,52,64). Hasta el momento es insuficiente la información acerca de las consecuencias de la administración crónica de la CZP sobre el comportamiento de los receptores D₃, D₄ o D₅ en las neuronas encefálicas.

Las evidencias de los cambios adaptativos que sufren los receptores D₁ y 5-HT₂ con la administración crónica de CZP son claras; vg., en estudios autoradiográficos se muestra que el tratamiento con CZP (30 mg/kg/d) durante 3 semanas incrementa de 30 a 40% la densidad de los receptores D₁ en los ganglios basales y otras regiones mesolímbicas en las ratas. En estos mismos animales expuestos a CZP se observa una reducción de aproximadamente 30% en los receptores 5-HT₂, en la corteza cerebral y en la región ventral del estriado. Por el contrario, un tratamiento con HLP (1 mg/kg/d) durante el mismo tiempo, produce un incremento en la densidad de los receptores D₂ pero ninguna alteración sobre los receptores D₁ o 5-HT₂ (66). Es interesante el efecto a largo plazo sobre los receptores 5-HT₂ pues por el efecto antagonista de la CZP era de esperarse que tuviera lugar una regulación hacia arriba, es decir un incremento, sin embargo los datos son bastante consistentes (67,91). Además de los estudios de unión receptor/ligando, el efecto de la CZP como antagonista de la serotonina se deduce de su capacidad para inhibir los efectos térmicos y conductuales de la administración de agonistas serotoninérgicos, como la fenfluramina y el 5-hidroxitriptofano (74,103); la capacidad del LSD (agonista parcial serotoninérgico) para promover la actividad motriz inducida por apomorfina; el potencial para constituir un estímulo discriminativo producido por los agonistas serotoninérgicos como la quipazina; y, la capacidad alucinógena de los psicodislépticos, como el DOM (2,5 dimetoxi-4-metilamfetamina), que tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT₂ (75). Además, tanto en las ratas como en los seres humanos, la CZP inhibe el incremento de la liberación de cortisol y PRL en respuesta al MK 212, un potente agonista serotoninérgico (75).

El avance tecnológico que representa la tomografía por emisión de positrones (PET) permite, en la actualidad, estudiar los receptores para los neurotransmisores en los pacientes vivos. Con esta técnica, Farde y

colaboradores (35,36,37) encontraron en 5 sujetos tratados durante 4 semanas con CZP, una ocupación de los receptores D₂ significativamente menor (59-63%) de la observada en sujetos expuestos a NLP clásicos (70-89%). Estos hallazgos que muestran "in vivo" una ocupación baja de los receptores D₂ en pacientes tratados con CZP, indican que es un NLP atípico, no sólo en relación con sus efectos farmacológicos (vg., baja frecuencia de efectos extrapiramidales), sino también respecto al grado de ocupación de los receptores D₂. Una posible explicación de la baja frecuencia de SEP con CZP es que las dosis utilizadas comúnmente en la clínica para lograr un efecto terapéutico no ocupan la cantidad suficiente de receptores D₂ para producir SEP (74-82%). En este sentido, usando modelos matemáticos de la interacción receptor/ligando se puede predecir que una dosis diaria de 2000 mg o mayor, producirían una ocupación del 80% de los receptores D₂ y, por tanto, SEP. Otra posible explicación de la poca capacidad de la CZP para producir SEP, es que tales efectos fueran contrarrestados por una interacción concomitante de esta droga con otros sistemas de neurotransmisores. Por ejemplo, su efecto antimuscarínico ($K_i=5.5 \times 10^{-8} M$ vs. $1.3 \times 10^{-9} M$ para la benzotropina; 80), en particular, pudiera ser responsable de la falta de actividad captaleptogénica en la rata y la ausencia de distonias de torsión y parkinsonismo en los pacientes. Esta hipótesis se apoya en las observaciones clínicas de que la combinación de NLP clásicos con agentes anticolinérgicos reduce significativamente la incidencia de los efectos extrapiramidales agudos más no la de disquinesia tardía (49).

También ha recibido mucha atención la propiedad de la CZP como antagonista de receptores para 5-HT en relación con su perfil de efectos extrapiramidales y sobre los síntomas negativos de la enfermedad (75). Por un lado, los sistemas serotoninérgicos parecen jugar un papel importante en la catatonía inducida por opiáceos en los roedores (17,18) y, por el otro, se reporta que la ritanserina—un potente antagonista 5-HT₂—disminuye la severidad de los SEP producidos por los NLP típicos (11). Se propone que la poca incidencia y severidad de SEP con la risperidona—otro antipsicótico atípico de reciente descubrimiento—obedece a su acción antagonista de los receptores 5-HT₂ pues carece de efecto antimuscarínico (47). Varios autores proponen que la acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, efecto que también comparten la clozapina y la risperidona, obedece a las propiedades anti 5-HT₂ (47,75).

Baldessarini y colaboradores (9) sostienen la hipótesis de que el efecto antipsicótico de los NLP, tanto atípicos como típicos, está relacionado con las acciones antiadrenérgicas de estas drogas. La CZP es, como ya se mencionó líneas arriba, un potente antiadrenérgico alfa-1, y su administración crónica da lugar a un importante fenómeno de regulación hacia arriba, es decir, incrementa de manera importante la densidad de tales receptores. La propuesta de estos autores está de acuerdo con los hallazgos, bastante consistentes, de que los pacientes esquizofrénicos padecen alteraciones importantes de los sistemas noradrenérgicos (105).

Además de los bien conocidos efectos sobre la secreción de monoaminas y su recambio, los NLP producen efectos secundarios en las funciones de otros neurotransmisores y neuromoduladores; un ejemplo es el aumento en el recambio de acetilcolina en el núcleo estriado, resultante de la disminución en el tono dopaminérgico que producen, así como las alteraciones relacionadas con las concentraciones de colecistoquinina (CCK) y neurotensina en los ganglios basales y en el sistema límbico (41,42,80). La CZP se asemeja al HLP en su capacidad para aumentar los niveles centrales de neurotensina, pero difiere de los NLP convencionales en que crea tolerancia a esta acción después de la exposición crónica (41).

En algún momento se ha llegado a proponer que los efectos antipsicóticos no sólo de la CZP, sino también de otros NLP, están relacionados con los sistemas de transmisión glutaminérgicos, aunque los datos al respecto son escasos. Schmidt (94) observó que la CZP bloquea las conductas estereotipadas secundarias a la administración de un antagonista de los receptores para glutamato sensibles a NMDA, sin embargo esta característica la comparten la mayor parte de las drogas antipsicóticas. Tampoco parece existir una relación relevante entre la CZP y los receptores sigma –inicialmente considerados como un subtipo de receptor para péptidos opioides y ahora identificado en el complejo receptor para glutamato sensible a NMDA, receptor para fenciclidina, canal de Ca^{++} –, por lo menos sus propiedades antagonistas son semejantes a las de otros antipsicóticos (75).

Hay pocos estudios de los efectos de la CZP sobre los neuropéptidos; Hong y colaboradores (58) observaron que la CZP no produce ningún efecto sobre los niveles de metencefalina (núcleo estriado), pero que esta droga sí altera las concentraciones de sustancia P en la sustancia negra y el núcleo estriado, y de la dinorfina A y B en la sustancia negra (85). El HLP (58,85), tiene efectos muy distintos en los sistemas señalados, lo que sugiere que estas diferencias se relacionan con los SEP producidos por estas dos drogas; sin embargo, las evidencias no son contundentes.

De los efectos de la CZP sobre la actividad electroencefalográfica, se observa que ésta produce un incremento de espigas en el EEG del conejo, que a dosis iv. de 0.6mg/kg genera un efecto mucho mayor de aquel producido por dosis correspondientes de HLP, clorpromazina, flufenazina o loxapina (101,102). En las ratas, la CZP comparte la habilidad de los NLP clásicos de prolongar las postdescargas rítmicas conocidas como espigas caudadas resultantes de una estimulación única de breve duración del núcleo del mismo nombre (101,102). Los estudios de microiontoforesis muestran que la CZP –y otros como la TDZ y la metiotepina pero no así todos los NLP clásicos– altera el ritmo de disparo de las neuronas serotonérgicas que se encuentran en la región dorsal del rafe (46). Esta acción pudiera contribuir al aumento que produce la CZP sobre los niveles de 5-HIAA, y parece reflejar la interacción primaria con los mecanismos noradrenérgicos (34,46).

Uso clínico

Habitualmente, la eficacia de los NLP se evalúa tomando en consideración la disminución de la severidad de la sintomatología positiva de la esquizofrenia, pero existen otras variables clínicas como los síntomas negativos, la interacción social, el funcionamiento laboral, la frecuencia de internamientos hospitalarios y la presencia y severidad de los SEP, que es necesario incluir en las variables blanco de los ensayos clínicos de medicamentos antipsicóticos. La información apropiada respecto de estas áreas permitiría al psiquiatra tomar una mejor decisión en cuanto a la opción terapéutica, pues le proporciona una mayor cantidad de elementos de juicio pero, sobre todo, le muestra el espectro completo de las necesidades del paciente psicótico.

Aunque es incuestionable la eficacia del tratamiento con antipsicóticos convencionales en la esquizofrenia, una proporción significativa de pacientes continúa presentando sintomatología clínicamente relevante a pesar de recibir dosis adecuadas de estas drogas por un tiempo apropiado. La proporción reportada de pacientes refractarios al tratamiento convencional varía considerablemente, desde un 5% hasta un 25% (16). Se considera que en este hecho influyen factores como: la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, la definición de resistencia al tratamiento, la duración del tratamiento y otros (vg. drogas concomitantes, estado físico del paciente).

El objetivo primordial del tratamiento en la esquizofrenia debe ser restablecer el nivel de funcionamiento al rango premórbido, tanto en el desempeño laboral como en las interacciones sociales, y el bienestar del paciente (76). Así, la esquizofrenia resistente a tratamiento se puede delinear por la presencia de: 1) ideas delirantes, alucinaciones o alteraciones formales persistentes del pensamiento; o 2) evidencia de sintomatología negativa, como aislamiento social, anhedonia, falta de energía –apatía–, defectos en la volición –abulia– y pobreza del contenido del pensamiento. Es un requisito para la identificación de estos casos que cuando menos uno de los síntomas positivos tenga una severidad marcada, o que en varios de los síntomas negativos la intensidad sea moderada y se presente, coincidentemente, con sintomatología positiva de intensidad leve a moderada. Se considera que los pacientes que han recibido tratamientos farmacológicos razonablemente adecuados, son resistentes y deben ser catalogados como posibles candidatos para recibir formas alternativas de tratamiento, en especial maniobras terapéuticas novedosas. Kane y colaboradores (62) sugieren que, en dichos pacientes, debieron utilizarse cuando menos 3 NLP de grupos distintos –en dosis y tiempo adecuados (por lo menos 6 semanas)– antes de considerar al paciente como resistente. En cuanto a la dosis, van Putten y colaboradores (108) proponen una dosis de NLP mínima equivalente a los 20 mg de HLP/día.

Se estima que en la práctica clínica actual, el porcentaje de recaída en un brote psicótico florido, de los pacientes esquizofrénicos, es del 50% dentro del primer año posterior al episodio psicótico índice (44); en

la mayoría de los casos, esto es consecuencia de la falta de adherencia del paciente al tratamiento. En este sentido, es importante subrayar los hallazgos de Lieberman y colaboradores (71), quienes reportan que la proporción de pacientes sin respuesta terapéutica a un tratamiento adecuado con NLP en el primer episodio psicótico es del 14%, y que esta proporción se incrementa hasta el 25% en aquellos pacientes que han presentado ya varias recaídas de la enfermedad. El tratamiento de este subgrupo de pacientes resistentes implica un problema de salud pública mayor, pues estos individuos requieren de un manejo intensivo y, además, están sujetos a una persistencia severa de las alteraciones funcionales asociadas con la esquizofrenia crónica. Tales condiciones retardan el momento en que dichos pacientes pudieran incluirse en programas de intervención psicosocial o de rehabilitación.

La eficacia antipsicótica de la CZP se ha evaluado en un gran número de estudios abiertos, esto es, no controlados, que comprenden a más de 1000 sujetos psicóticos. Aun cuando nunca se han realizado estudios controlados con placebo, existen aproximadamente 14 ensayos "doble ciego" en los que se contrastan sus efectos con los de los NLP convencionales, principalmente los de la CPZ (63). En el 80% de estos estudios, la CZP produjo un resultado clínico superior al de las drogas de comparación. Kane y colaboradores (63) apoyan la idea de que la CZP es más efectiva que cualquier otra maniobra terapéutica para el tratamiento de los síntomas psicóticos en pacientes refractarios al manejo con NLP comunes.

En un estudio multicéntrico en los Estados Unidos (63) se observó que los pacientes que recibieron CZP mostraron, además de una mejoría en los síntomas productivos, efectos benéficos sobre la sintomatología negativa, comparados con aquellos que recibieron CPZ; este hallazgo ha sido reportado también por otros investigadores (6,89).

Meltzer y colaboradores (73) observaron que de los 12 pacientes que estudiaron, en quienes predominaban los síntomas negativos, 6 presentaron una disminución del 50% en la severidad de estos síntomas, a los 12 meses de seguimiento. Desafortunadamente, no se ha reportado ningún estudio controlado que confirme esta observación.

La idea de que la CZP tiene un efecto antipsicótico superior en los pacientes psicóticos crónicos parece estar bien fundamentada. Sin embargo, es posible que, simplemente, el cambiar de la administración de dosis elevadas de un NLP potente a dosis moderadas de una droga con pocos efectos extrapiramidales pudiera proporcionar en sí el alivio de los efectos secundarios que producen deterioro clínico (10,107). Esto último pudiera contribuir a la impresión de que la CZP es más efectiva para el tratamiento de la sintomatología negativa (5,24,26,33,38,39,48,51,54,63,82,98), ya que estos síntomas pudieran ser fácilmente confundidos con efectos secundarios tales como la aquinesia y la sedación (10,107).

El tratamiento con CZP deberá de iniciarse preferentemente con los pacientes libres de medicamentos, tanto por razones de seguridad como para evitar disminuir la efectividad de esta droga. En particular, de-

berá evitarse iniciar la administración de esta droga en pacientes que estén recibiendo simultáneamente carbamazepina, carbonato de litio, benzodiazepinas, antidepresivos u otros NLP. A este respecto, no hay aún estudios controlados en los que se utilice la combinación de CZP con otro(s) NLP, por lo que se desconoce la eficacia que pudiera tener dicha maniobra; por no contar con tales datos, se recomienda utilizar la CZP como antipsicótico único en el tratamiento del paciente resistente (75).

Si un paciente está recibiendo varios NLP, primero deberán suprimirse todos, excepto uno, de preferencia el que tenga mayor potencia, el cual se administrará a las dosis más bajas posibles (aún cuando esto lleve a una exacerbación de los síntomas psicóticos). Antes de iniciar el tratamiento con CZP deberá de suspenderse el NLP; si esto es imposible, se combinará con CZP y, al mismo tiempo que se aumenta la dosis para alcanzar la recomendada, se disminuirá simultáneamente el NLP potente.

La CZP se encuentra disponible en tabletas de 25 y de 100 mg; la dosis inicial que recomienda el fabricante es de 12.5 a 25 mg una o dos veces al día; el tratamiento puede iniciarse en pacientes externos con un adecuado seguimiento de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la sedación para determinar en que momento puede incrementarse la dosis. El aumento de la dosis deberá hacerse gradualmente, 12.5 a 25 mg cada tercer día, hasta alcanzar 100 mg; posteriormente, el incremento será de 50 mg cada tercer día hasta alcanzar una dosis de 450-600 mg/d —teóricamente esto deberá lograrse en un tiempo aproximado de dos semanas. Se recomienda no rebasar los 600 mg diarios ya que el riesgo de fenómenos convulsivos aumenta con las dosis altas (76). En casos excepcionales puede elevarse la dosis hasta 900 mg/día pero esto amerita un seguimiento particularmente cercano y cuidadoso del paciente.

La duración apropiada del tratamiento con CZP continúa siendo un problema de importancia clínica por el riesgo de agranulocitosis y los costos asociados con el uso de CZP; a este respecto existen datos contradictorios. Meltzer (76) observó —tomando como criterio clínico de mejoría una disminución del 20% en la puntuación total de la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS)— que 44 de los 54 pacientes estudiados (81.5%) alcanzaron este criterio a lo largo del estudio; de los 44 pacientes, cerca de la mitad cumplieron con el criterio antes de 6 semanas de seguimiento, y 10 pacientes (23%) respondieron entre los 9 y los 12 meses. Algunos de los pacientes que respondieron entre los 3 y los 6 meses obtuvieron un mayor porcentaje de mejoría a los 12 meses de tratamiento. Grace y colaboradores (citado en 62), en un estudio abierto realizado en 31 pacientes durante 6 meses, observaron que el 60% tuvo una mejoría significativa y que, en general, la mayor proporción de mejoría apareció antes de las 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, los hallazgos de Kane (63) y Meltzer (76) apoyan la idea de mantener el tratamiento con CZP por tiempo prolongado antes de tomar la decisión de suspenderlo por pensar que no proporcionó un beneficio distinto al de los NLP convencionales. Así, una vez que se inicia

el tratamiento es recomendable esperar entre seis meses y un año para evaluar la respuesta terapéutica y normar la conducta que deba seguirse con respecto a la CZP. Curiosamente, la mayor parte de los pacientes se adhiere mejor al régimen de tomas de sangre que al tratamiento con los NLP convencionales, por lo que esto, que pudiera considerarse como un obstáculo para continuar el tratamiento, raramente es tal. Otro factor que debe considerarse en la duración del tratamiento es el costo del mismo. Tomando en cuenta el costo global anual del manejo del paciente esquizofrénico crónico deteriorado, se ha mencionado que el balance del costo/beneficio favorece el uso de la CZP (76).

La CZP es de particular interés en relación con la disquinesia tardía (DT) –principalmente como preventivo. La experiencia clínica a lo largo de más de 20 años en los que se ha utilizado esta droga, indican que el porcentaje de pacientes que desarrollan DT durante o posteriormente al tratamiento con CZP es casi nulo (40, 90). También puede emplearse la CZP para el tratamiento de la DT. En una revisión de 8 estudios –incluyendo el suyo– Lieberman y colaboradores (71) concluyeron que la CZP contribuyó (50% o mayor) a disminuir la severidad de los movimientos involuntarios en 43% de los pacientes con DT. El efecto terapéutico parece ser mayor en los casos de DT severa, en particular, la distonía tardía y menos evidente en los movimientos coreoatetósicos típicos.

Hay pocos estudios acerca de los predictores de respuesta a la CZP. Honigfeld y Patin (59) reportaron el comportamiento como predictores de 46 variables de tipo no biológico o farmacodinámico en el estudio de Kane y colaboradores (63). En términos generales, observaron que ninguna combinación de variables contribuye a más del 25% de la varianza total de la severidad de los síntomas al final del tratamiento bajo condiciones óptimas. Sin embargo, queda claro que la mejoría más importante se presentó en el subgrupo de esquizofrénicos de tipo paranoide. Las únicas otras variables que mostraron algún grado de importancia como predictores de una respuesta favorable fueron: una puntuación basal baja en la subescala de grandiosidad del BPRS y un número alto de hospitalizaciones anteriores. Small y colaboradores (99) reportan que los pacientes que responden a CZP presentan una mayor amplitud de la ondas alfa electroencefalográficas en las regiones temporal y frontal, que los pacientes que no respondan. Por su lado, Friedmann (43) encontró que el mayor grado de prominencia del surco prefrontal –evaluado en las tomografías computarizadas– se asocia con poca respuesta al tratamiento con CZP, y que el índice ventrículo/masa cerebral no guarda relación con la respuesta al medicamento.

Interacciones medicamentosas

Se recomienda evitar el uso de drogas que supriman la función de la médula ósea, principalmente la carbamazepina, pero también el alcohol, otros depresores del sistema nervioso central, y las drogas con efecto anticolinérgico –exceptuando aquellas utilizadas para disminuir la hipersalivación.

Efectos secundarios

a) Granulocitopenia y agranulocitosis. La utilización de la CZP se ha limitado, principalmente, por su capacidad para producir agranulocitosis; éste es el principal riesgo que se corre al usar de esta droga; antes de que se identificara esta complicación, se reportaron varios casos de muerte asociados con el uso de la CZP (65). La agranulocitosis se define como una cuenta total de leucocitos $< 500 \text{ cel./mm}^3$; la incidencia de agranulocitosis secundaria al uso de CZP es del 0.8% en un año y del 0.91% a los 1.5 años (2, 70), –esto es 10 a 20 veces mayor que la que se observa con los NLP convencionales. El periodo de mayor riesgo es el que comprende las primeras 24 semanas de tratamiento. Pasado dicho periodo, el peligro disminuye (3,61,65,70). El riesgo de agranulocitosis es más alto en pacientes de edad avanzada (2,70); de hecho, el riesgo se incrementa en un 6% por cada año de edad (70); también son más susceptibles las mujeres que los varones (2,70). Según Krupp y Barnes (65), el 58% de los pacientes que desarrollan agranulocitosis son mujeres, estos datos son congruentes con los hallazgos de Heimpel (57) y Lekhakula y Swasdikul (68) acerca de la incidencia de agranulocitosis inducida por otras drogas. También se reportó que un grupo de sujetos de raza judía que desarrollaron agranulocitosis secundaria a CZP tenían en común los haplotipos B38, DR4 y DQw3 del sistema antigénico de histocompatibilidad (HLA; 72); sin embargo, dicho haplotipo no aparece en otras poblaciones –no judías– que sufrieron de agranulocitosis inducida por CZP (27).

Así como sucede con otras drogas que producen agranulocitosis idiosincrática, la etiología del trastorno y los factores de riesgo han sido difíciles de identificar. Existen diversos mecanismos hipotéticos responsables de la agranulocitosis inducida por drogas. Estos incluyen la presencia de anticuerpos antigranulocitos o anticélulas madre de la serie mieloide; otra posibilidad es la producción de metabolitos tóxicos que se acumulan en ciertos individuos o, una sensibilidad idiosincrática selectiva a la droga, de las células precursoras de la médula ósea. Muchos reportes individuales de pacientes que han desarrollado alteraciones hematológicas, provienen de personas que han recibido tratamiento farmacológico concomitante, por ej., carbamazepina. Los estudios recientes sugieren que el metabolito desmetoxiclozapina, pudiera ser más tóxico para la médula ósea que el compuesto original, pero aún no se sabe si este metabolito es el responsable de los mecanismos tóxicos que pudieran alterar la función medular en estos pacientes.

La disminución en la cuenta total de leucocitos, secundaria al uso de la CZP, puede presentarse de una manera abrupta o en forma gradual. Debe considerarse importante la disminución paulatina de los leucocitos totales, aun cuando éstos no disminuyan por debajo de las 3000 cel./mm^3 . La caída abrupta de la cuenta a cantidades menores a 3000 cel./mm^3 en el transcurso de una semana predice, al igual que lo anterior, la presencia de agranulocitosis. Por lo tanto, en dichos pacientes y en los pacientes con una cuenta total de neutrófilos menor a 1000 cel./mm^3 , se deberán

realizar fórmulas blancas con diferencial dos veces por semana. En caso de que la cantidad total de leucocitos descienda por abajo de las 3000 cel/mm³, se deberá suspender inmediatamente la CZP y continuar realizando determinaciones de fórmula blanca con diferencial las siguientes 4 semanas. Se recomienda que el manejo médico de la agranulocitosis se realice en conjunto con un médico hematólogo y un infectólogo; en la mayoría de los casos es necesario el internamiento del paciente en unidades médicas de aislamiento. La probabilidad de que esta condición sea fatal puede ser del 50% en los casos en los que no se suspenda la CZP sino hasta que se presentan las evidencias de una entidad infecciosa (65). Cuando se presenta esta discrasia sanguínea debe considerarse el manejo profiláctico con antibióticos. Una vez suspendida la administración de CZP, el status hematológico se recupera en un periodo de 2 a 3 semanas.

A continuación se enumeran los requerimientos básicos de la vigilancia hematológica que debe llevarse a cabo con los pacientes que reciben CZP (65).

1) Asegurarse de que los resultados de la fórmula blanca con diferencial se encuentren en los límites normales antes de iniciar el tratamiento.

2) Realizar determinaciones sanguíneas semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento, posteriormente se recomienda efectuarlas por lo menos una vez al mes.

3) Aumentar la frecuencia de la biometría hemática si la cuenta total de leucocitos desciende por abajo de las 3500/mm³ o si se presentan signos o síntomas de infección.

4) Suspender el uso de CZP inmediatamente si la cuenta total de células blancas se encuentra por debajo de las 3000 cel/mm³ y/o si la cuenta de neutrófilos desciende por debajo de las 1500 cel/mm³.

5) Insistir en que el paciente o sus tutores informen inmediatamente cualquier dato que pueda sugerir un posible proceso infeccioso.

b) Fenómenos convulsivos. Como la mayor parte de los NLP convencionales, la CPZ puede disminuir el umbral convulsivo, resultando en crisis convulsivas generalizadas o mioclonías. Se encuentran en mayor riesgo los pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas de cualquier tipo o evidencias de un trastorno orgánico cerebral. Se estima que la incidencia de fenómenos convulsivos es del 1 al 2% a dosis menores de 600 mg/d; las dosis mayores se asocian con un incremento en la incidencia del 6 al 9% (76). La aparición de convulsiones no implica la necesidad de suspender el medicamento; puede disminuirse la dosis (alrededor del 50%) o administrarse un anticonvulsivo, pero debe evitarse la fenitoina y la carbamazepina.

c) Efectos cardiovasculares. Los efectos secundarios principales sobre la función cardíaca son la hipotensión ortostática y la taquicardia. En el caso de la hipotensión ortostática, el mecanismo responsable es la actividad antialfa adrenérgica de la CZP; la taquicardia obedece a su actividad anticolinérgica. La frecuencia cardíaca puede llegar a incrementarse hasta en un 20 o un 25%, y persistir por más de un año. Ambos efectos indeseables se presentan, principalmente, en las primeras 5 semanas de tratamiento. En algunos casos

se reporta la presencia de hipertensión arterial en las primeras 2 semanas del tratamiento. Tanto las alteraciones sobre el ritmo como sobre la tensión arterial dependen de la dosis.

d) Paro respiratorio. Se han reportado alteraciones en la frecuencia respiratoria –ocasionalmente se ha llegado a presentar un paro respiratorio– en pacientes que conjuntamente reciban BDZ (53), por ello se recomienda evitar esta combinación en el tratamiento.

e) Fiebre. Se reporta que en el 10 al 20% de estos sujetos aparece hipertermia benigna transitoria, la cual se presenta en las tres primeras semanas de tratamiento. Esta condición –que es autolimitada– pudiera, en algunos casos, ameritar la administración de tratamiento sintomático (antipiréticos o disminución de la dosis); de cualquier manera, se deberá descartar la presencia de entidades responsables de ésta, incluyendo un síndrome neuroléptico maligno.

f) Síntomas extrapiramidales. Como se mencionó, la ausencia de SEP es una de las ventajas clínicas de la CZP. Diversos estudios muestran que el tratamiento con CZP se asocia con una extremadamente baja frecuencia de SEP; tanto agudos como crónicos (20,63,90). Ocasionalmente se presenta acatisia, bradiquinesia y temblor. Los movimientos lentos y una disminución en la expresión facial, son por lo general, los únicos signos de parkinsonismo que se observan, y estos pudieran estar relacionados con el efecto sedante de la CZP. A dosis bajas, la CZP puede aliviar el temblor (52), no sólo el parkinsoniano sino también el temblor esencial (86); esto es un beneficio adicional de la CZP. Recientemente, Cohen y colaboradores (28) observaron que la frecuencia y la severidad de la acatisia entre los pacientes de reciben CZP y aquellos que reciben NLP convencionales es semejante. Por el contrario, Wirsh y colaboradores (111) reportaron una disminución significativa de la acatisia en los pacientes que la desarrollaron por usar NLP típicos mientras recibían CZP.

En cuanto a la presencia de disquinesia tardía, hasta la fecha no se ha reportado ningún caso definitivo de esta entidad secundaria al uso de CZP.

g) Sialorrea (hipersalivación). Aproximadamente un tercio de los pacientes desarrolla hipersalivación, que puede controlarse disminuyendo la dosis o administrando agentes anticolinérgicos, como el biperiden o la amitriptilina.

h) Sedación y mareo. Un 40% de los pacientes presenta sedación y 20% presenta mareo; estos efectos son más comunes en los primeros 2 meses de tratamiento, aunque ambos tienden a disminuir o a desaparecer conforme se desarrolla tolerancia al medicamento. Sin embargo, en algunos casos pudiera llegar a ser persistente.

i) Aumento de peso. Povlsen (90) observó que 21% de los pacientes bajo este tratamiento aumentaba entre 6 y 20 kilogramos de peso; sólomente disminuyendo la dosis se puede controlar este efecto secundario.

j) Hepáticos. La CZP produce una elevación transitoria de las enzimas hepáticas; en algunos pacientes puede ser persistente y significativa, e incluso llegar a cursar con una hepatitis tóxica secundaria. Esta condición puede desaparecer con la suspensión de la droga

o disminuyendo la dosis hasta que se restablezca la función hepática.

k) Genitourinarios. Es poco frecuente que el uso de CZP se asocie con incontinencia urinaria, principalmente enuresis. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico, pero éste pudiera obedecer a los efectos anticolinérgicos. También, pudiera estar relacionado con la profundidad del sueño —sedación— y ser responsable de la enuresis. Este es un problema importante, ya que interfiere con la calidad de vida de los pacientes; se han utilizado la imipramina y la desmopresina para mejorar esta condición. La CZP también produce disfunción sexual; en el hombre se manifiesta con alteraciones eréctiles y en la mujer se asocia con disfunción orgásmica.

Comentario

Aunque la CZP había estado ya en el mercado mexicano se difundió poco su uso, y menos aún se cono-

cían los mecanismos de acción; la información acerca de sus beneficios y riesgos estaba lejos de ser completa. Actualmente puede decirse que la droga, aparte de que parece ser una alternativa esperanzadora para el paciente con esquizofrenia resistente al tratamiento con NLP convencionales, está dando lugar a un replanteamiento de las hipótesis acerca del mecanismo de acción de los antipsicóticos y de la misma neurobiología del trastorno esquizofrénico. Como es habitual cuando un fármaco aparece en el mercado, su empleo es frecuente y, hasta cierto punto indiscriminado; sólo el seguimiento a largo plazo del comportamiento de la droga en el campo clínico proporcionará la información suficiente para evaluar satisfactoriamente la bondad de la maniobra terapéutica. Así, es necesario esperar los estudios de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con CZP, antes de poder emitir un juicio definitivo sobre su bondad y sus riesgos.

REFERENCIAS

1. ACKENHEIL M: Clozapine pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacol*, 99(suppl):S32-S37, 1989.
2. ALVIR JMJ, LIEBERMAN JA, SAFFERMAN AZ y cols: Clozapine induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*, 329:162-167, 1993.
3. ANDERMAN B, GRIFFITH RW: Clozapine induced agranulocytosis a: situation report up to August 1976. *Eur J Clin Pharmacol*, 11:199-201, 1977.
4. ANDERSEN PH: Comparison of the pharmacological characteristics of [3H] SCH 23390 binding to dopamine receptors in vivo in mouse brain. *Eur J Pharmacol*, 146:113-120, 1988.
5. ANGST J, JAENICKE U, PADRUUT A, SCHARFETTER CH: Ergebnisse eines doppelblindversuches von HF 1854 (8-chlor-1-(4 methylpiperazinyl)-5Hdibenzo(b,e)(1,4) diazepin) im Vergleich zu Levomepromazin. *Pharmakopsychiatrie*, 4:192-200, 1971.
6. ANGST J, STASSEN HH, WOGGON: Effect of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state. *Psychopharmacol*, 99(suppl):S41-S46, 1989.
7. BAILEY P, BARNES P, ROSENGRENKEITH B, LOEW DM, MOEGLEN JM, WORMSER P: Laponex/Clozaril *Product Claims and Evidence*. B. Ward, pp 1-72, Inglaterra, 1990.
8. BALDESSARINI RJ, FRANKENBURG FR: Clozapine a novel antipsychotic. *N Engl J Med*, 324: 746-754, 1991.
9. BALDESSARINI RJ, HUSTONLYONS D, CAMPBELL A, MARSH E, COHEN BM: Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Brit J Psychiatry*, 160(suppl):12-16, 1992.
10. BALDESSARINI RJ: Antipsychotic Agents. En: *Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice*. Mass, Harvard University Press, pp.14-92 Cambridge, 1985.
11. BERSANI G, GRISPINI A, MORINI S, PASINI A, VALDUCCI M, CIANI A: Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects: clinical perspectives with ritanserine (R 55667), a new selective 5-HT₂ receptor blocking agent. *Curr Ther Res*, 40:492-499, 1986.
12. BOLDEN C, CUSACK B, RICHELSON E: Clozapine is a potent and selective muscarinic antagonist at the five cloned human muscarinic acetylcholine receptors expressed in CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol*, 192: 205-206, 1991.
13. BONDESSON U, LINDSTROM LH: Determination of clozapine and its N-demethylated metabolite in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection. *Psychopharmacol*, (Berlin) 95:472-475, 1988.
14. BOWERS MB, ROZITIS A: Brain homovanillic acid: changes over time with antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol*, 39:109-115, 1976.
15. BRAU H, BURKHART A, PACHA A y cols: Relationships between effects and plasma levels of clozapine. *Arzn Forsch Drug Res*, 28:1300, 1978.
16. BRENNER HD, DENCKER SJ, GOLDSTEIN MJ y cols: Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophren Bull*, 16:551-562, 1990.
17. BROENKKAMP CL, LEPICHON M, LLOYD KG: Akinesia after locally applied morphine near the nucleus raphe pontis of the rat. *Neurosci Lett*, 50:313-318, 1984.
18. BROENKKAMP CLE, OOSTERLO SK, BEREDENDEN HHG, VAN DELFT AML: Effect of metergoline, fenfluramine, and 8-OHDPAT on catalepsy induced by haloperidol and morphine. *Naunyn-Schmiededebergs Arch Pharmacol*, 338:191-195, 1988.
19. BUNNEY BS: Clozapine a hypothesized mechanism for its unique clinical profile. *Brit J Psychiatry*, 160:17-21, 1992.
20. CASEY DE: Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol*, 99:S47-S53, 1989.
21. CHENG YF, LUNDBERG T, BONDESSON U, LINSTROM L, GABRIELSSON J: Clinical pharmacokinetics of clozapine in patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 34:445-449, 1988.
22. CHIODO LA, BUNNEY BS: Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*, 3:1607-1619, 1983.
23. CHIODO LA, BUNNEY BS: Possible mechanisms by which repeated clozapine administration differentially affects the activity of two subpopulations of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci*, 5:2539-2544, 1985.
24. CHIU E, BURROWS G, STEVENSON J: Double-blind comparison of clozapine with chlorpromazine in acute schizophrenic illness. *Aust N Z J Psychiatry*, 10:343-347, 1976.
25. CHOC MG, LEHR RG, HSUAN F y cols: Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharmacol Res*, 4:402-405, 1987.
26. CLAGHORN J HONINGFELD G, ABUZZAHAB FS y cols: The risk and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol*, 7:377-84, 1987.
27. CLASS FHJ, ABBOTT PA, WITVLIT J y cols: No direct clinical relevance of the HLA system in clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf*, 7(suppl):3-6, 1992.

28. COHEN BM, KECK PE, SATHIR A y cols: Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. *Biol Psychiatry*, 29:1215-1219, 1991.
29. COWARD DM: Classical and non-classical neuroleptics induced supersensitivity of nigral GABAergic mechanisms in the rat. *Neuropsychopharmacol*, 78:180-184, 1982.
30. COWARD DM. General pharmacology of clozapine. *Brit J Psychiatry*, 160:5-11, 1992.
31. COWARD DM, IMPERATO A, URWLYER S, WHITE TG: Biochemical and behavioral properties of clozapine. *Psychopharmacol*, 99:S6-S12, 1989.
32. DREW KL, O'CONNOR WT, KEHR J. Regional specific effects of clozapine and haloperidol on GABA and dopamine release en basal ganglia. *Eur J Pharmacol*, 187:385-397, 1990.
33. EKBLOM B, HAGGSTROM JE: Clozapine (Leponex) compared with chlorpromazine: a double blind evaluation of pharmacological and clinical properties. *Curr Ther Res*, 16:45-57 1974.
34. EKKER M, SOURKES TL: Differential effects of thioridazine, clozapine and metoclopramide on the induction of adrenomedullary enzymes by apomorphine. *Neuropharmacol*, 24:1063-1066, 1985.
35. FARDE L, NORDSTROM AL: PET analysis indicates atypical central dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *Brit J Psychiatry*, 160:30-33, 1992.
36. FARDE L, NORDSTROM AL, WIESEL FA, PAULI S, HALLDIN C, SEDVALL G: Positron Emission Tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49:538-544, 1992.
37. FARDE L, WIESEL FA, NORDSTROM AL, SEDVALL G: D1 and D2-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacol* 99(suppl):S28-S31, 1989.
38. FISCHERCORNELSEN KA, FERNER UJ: An example of European multicenter trials: multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol Bull*, 12:34-39, 1976.
39. FISCHER-CORNELSEN KA, FERNER UJ, STEINER H: Multifokale sychopharmakaprfung Multihospital trial. *Arzneimittelforschung* 24:1706-1724, 1974.
40. FITTON A, HEEL RC: Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs*, 40:722-747, 1990.
41. FREY P, FUXE K, ENEROTH P y cols: Effects of acute and long term treatment with neuroleptics on regional telencephalic neurotensin levels in the male rat. *Neurochem Int*, 8:429-434, 1986.
42. FREY P, LIS M, COWARD DM: Neurotensin concentrations in rat striatum and nucleus accumbens: further studies of their regulation. *Neurochem Int*, 12:33-38, 1988.
43. FRIEDMANN L, BASTANI B, RAMIREZ LF y cols: Prefrontal sulcal prominence is inversely related to treatment response to clozapine in schizophrenia. *Schizophren Res*, 4:317, 1991.
44. GAEBEL W, PIETZCKER A: One-year-outcome of schizophrenic patients- The interaction of chronicity and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatr*, 18:235-239, 1985.
45. GALE K. Chronic blockade of dopamine receptors by antischizophrenic drugs enhances GABA binding in substantia nigra. *Nature*, 283:569-570, 1980.
46. GALLAGER DW, AGHAJANIAN GK: Effect of antipsychotic drugs on the firing of dorsal raphe cells. I. Role of adrenergic system. *Eur J Pharmacol*, 39:341-355.
47. GELDERS YG, HEYLEN SLE: Serotonin 5HT₂ receptor antagonism in schizophrenia. En: *Serotonin, Sleep and Mental Disorder*. Idzikowski C, Cowen PJ (eds). Wrightson Biomedical Publishing Ltd, pp 179-192 Gran Bretaña, 1991.
48. GELENBERG AJ, DOLLER JC: Clozapine versus chlorpromazine for the treatment of schizophrenia: preliminary results from a double blind study. *J Clin Psychiatry*, 40:238-240, 1978.
49. GERLACH J: The relationship between parkinsonism and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*, 143: 781-784, 1977.
50. GERLACH J, HANSEN L: Clozapine and D1/D2 antagonism in extrapyramidal functions. *Brit J Psychiatry*, 160(suppl 17):34-37, 1992.
51. GERLACH J, KOPPELHUS P, HELWEG E, MONRAD A: Clozapine and haloperidol in a single-blind crossover trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 50:410-424, 1974.
52. GERLACH J, SIMMERLSSGAARD H: Tardive dyskinesia during and following treatment with haloperidol, haloperidol+biperiden, thioridazine and clozapine. *Psychopharmacol*, 59:105-112, 1978.
53. GROHMANN D, RUTHER E, SASSIM N, SCHMIDT LG: Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacol*, 99 (suppl):S101-S104, 1989.
54. GUIRGUIS E, VOINESKOS G, GRAY J, SCHILEMAN E: Clozapine (Leponex) vs chlorpromazine (Largactil) in acute schizophrenia (a double blind controlled study). *Curr Ther Res*, 21:707-719, 1977.
55. HARING C, MEISE U, HUMPEL C, SARIA A, FLEISCHHACKER VW, HINTERHUBER H: Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behavior, sex and age. *Psychopharmacol*, 99(suppl):S38-S40, 1989.
56. HARTVIG P, ECKERNAS SA, LINDSTROM L y cols: Receptor binding of N-(methyl-11 C) clozapine in the brain of rhesus monkey studied by positron emission tomography (PET). *Psychopharmacol*, 89:248-252, 1986.
57. HEIMPEL H. Drug-Induced agranulocytosis. *Med Toxicol*, 3:449-462, 1988.
58. HONG JS, YANG HY, FRATTA W y cols: Rat striatal methionin-enkephalin content after chronic treatment with cataleptogenic antischizophrenic drugs. *J Pharm Exper Ther*, 205:141-147, 1978.
59. HONIGFELD G, PATIN J: Predictors of response to clozapine therapy. *Psychopharmacol* 99:S64-S67, 1989.
60. HUNZIKER F, KUNZLE F, SCHMUTZ J: Über ein 5-Stellung basisch substituierte 5H-Dibenz[b,e]1,4diazepine. *Helv Chim Acta*, 46:2337-2346, 1966.
61. INDAPANHEIKKILA J, ALHAVA E, OLKINUORA M, PALVA IPA: A granulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol*, 11:193-198, 1977.
62. KANE JM: Clinical efficacy of clozapine in treatment-refractory schizophrenia: An overview. *Brit J Psychiatry*, 160:41-45, 1992.
63. KANE JM, HONIGFELD G, SINGER J, MELTZER HY: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45:789-796, 1988.
64. KANE JM, LIEBERMAN J: Clozapine and tardive dyskinesia: prospective data. International Congress of Schizophrenia Research, Tucson, AZ, abril 21-25, 1991.
65. KRUPP P, BARNES P: Leponex-associated granulocytopenia: A review of the situation. *Psychopharmacol*, 99 (suppl):118-121, 1989.
66. LAHOSTE GJ, O'DELL SJ, WIDMARK CB, y cols: Differential changes in dopamine and serotonin receptors induced by clozapine and haloperidol. En: *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 1, Tammimga CA, Schultz SC. (eds) Raven Press, pp.351361, Nueva York, 1991.
67. LEE T, TANG SW: Loxapine and clozapine decrease serotonin (5₂) but do not elevate dopamine (D₂) receptor numbers in the rat brain. *Psychiatr Res*, 12:277-285, 1984.
68. LEKHAKULA A, SWASDIKUL D: Drug induced agranulocytosis: experience in two university hospitals. *J Med Assoc Thailand*, 74:121-129, 1991.
69. LEYSEN JE, GOMMEREN W, JANSSEN PFM y cols: Receptor interactions of dopamine and serotonin antagonists: Binding *in vitro* and *in vivo*, and receptor regulation. En: Casey DE, Christensen AV (eds), *Psychopharmacology: Current Trends*, Springer, Berlin, pp.12-26, 1988.
70. LIEBERMAN JA, ALVIR JMJ: A report of clozapine-induced agranulocytosis in the United States. *Drug Saf*, 7(suppl):1-2, 1992.
71. LIEBERMAN JA, MAYERHOFF D, LOEBEL A y cols: Biologic indices of heterogeneity in schizophrenia: Relationship to psychopathology and treatment outcome. *Schizophren Res*, 4:289-290, 1991.

72. LIEBERMAN JA, YUNIS J, EGEA E y cols: HLAB38, DR4, DQw3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 945-948, 1990.
73. MAJ, BARAN L, BIGASKJA BK, ROGOZ Z, SKUZA G: The influence of neuroleptics on the behavioral effect of 5-hydroxytryptophan. *Polish J Pharmacol Pharmacy*, 30:341-440, 1978.
74. MELTZER HY: Clinical studies on the mechanisms of action of clozapine: The dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol*, 99:S18-S27, 1989.
75. MELTZER HY: The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophren Bull* 17:263-287, 1991.
76. MELTZER HY: Dimensions of outcome with clozapine. *Brit J Psychiatry*, 160(suppl 17):46-53, 1992.
77. MELTZER HY, DANIELS S, FANG VS: Clozapine increases rat serum prolactin levels. *Life Sci*, 17:229-342, 1975.
78. MELTZER HY, MATSUBARA S, LEE JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2, and serotonin2 Ki values. *J Pharmacol Exper Ther*, 251:238-246, 1989.
79. MELTZER HY, NASH JF, KOEING JI, GUELSKY GA: Clozapine: neuroendocrine studies of an atypical neuroleptic. *Clin Neuropsychopharmacol*, (suppl4)9:316-318, 1986.
80. MEYER DK, KRAUUS J: Dopamine modulates cholecystokinin release in neostriatum. *Nature*, 301:338-340, 1983.
81. MILLER RJ, HILEY CR: Antimuscarinic properties of neuroleptics and drug-induced parkinsonism. *Nature* 248:596-597, 1974.
82. MORTIMER AM: Clozapine and schizophrenia. *Schizophren Monit* 1:1-4, 1991.
83. NAIR NPV, AHMED SK, YINGKIN NMKN y cols: Pharmacology of clozapine. Royal Soc Med Internatl Congress Symposium Series, 185:23-37, 1992.
84. NASH JF, MELTZER HY, GUELSKY GA: Antagonism of serotonin receptor mediated neuroendocrine and temperature responses by atypical neuroleptics in the rat. *Eur J Pharmacol*, 151:463-469, 1988.
85. NYLANDER I, TERENIUS L: Chronic haloperidol and clozapine differentially affect dynorphin peptides and substance P in basal ganglia of the rat. *Brain Res*, 380:34-41, 1986.
86. PAKKENBERG H, PAKKENBERG B: Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand*, 73:295-297, 1986.
87. PEROUTKA SJ, U'PRICHARD DC, GREENBERG DA, SNYDER S: Neuroleptic drug interactions with norepinephrine alpha receptor binding sites in rat brain. *Neuropharmacol*, 16:549-556, 1977.
88. PERRY PJ, MILLER DD, ARDNT SV y cols: Clozapine and nortriptyline plasma concentrations and clinical response in treatment refractory schizophrenics. *Am J Psychiatry*, 148:231-235, 1991.
89. POTTER WZ, KO GN, ZHAN ID y cols: Clozapine in China: a review and preview of US7PRC collaboration. *Psychopharmacol* 99(suppl):S87-S91, 1989.
90. POVLSEN UJ, NORING U, FOG Y, GERLACH J: Tolerability and therapeutic effect of clozapine: A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatr Scand*, 71:176-185, 1985.
91. REYNOLDS GP, GARRET NJ, RUPNIAK N, JENNER P, MARSDEN CR: Chronic clozapine treatment of rats down regulates cortical 5HT2 receptors. *Eur J Pharmacol*, 98:325-326, 1983.
92. RUPNIAK NMJ, HALL MD, MANN S y cols: Chronic treatment with clozapine, unlike haloperidol, does not induce changes in striatal D2 receptor function in the rat. *Biochem Pharmacol*, 34:2755-2763, 1985.
93. SAYERS AC, AMSLER HA: Clozapine. En: *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*. Vol 1, Goldberg ME (ed), American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Sciences, DC, pp 1-31, Washington, 1977.
94. SCHMIDT WJ, KRAHLING H, RUHLAND M: Antagonism of AP5-induced sniffing stereotype links Umespirone to atypical antipsychotics. *Life Sci*, 48:499-505, 1991.
95. SCHMUTZ J, EINCHENBERG E: Clozapine. En: *Chronicles in Drug Discovery*, Vol 1, Bindra J, Lednicer D (eds). John Wiley, pp.39-59, Nueva York, 1982.
96. SEEMAN P: Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacol*, 7:261-284, 1992.
97. SINGER K, LAW SK: A double blind comparison of clozapine (Leponex) and chlorpromazine in schizophrenia of acute symptomatology. *J Int Med Res*, 2:33-435, 1974.
98. SHOPSIN B, KLEIN H, AARONSOM M y cols: Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 36:657-664, 1979.
99. SMALL JG, MILSTEIN V, SMALL IF y cols: Computerized EEG profiles of haloperidol, chlorpromazine, clozapine and placebo in treatment resistant schizophrenia. *Clin Electroencephalog*, 18:124-135, 1987.
100. SNYDER S, GREENBERG D, YAMAMURA HI: Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. *Arch Gen Psychiatry*, 31:58-61, 1974.
101. STILLE G, LAUENER H, EICHENBERG E: The pharmacology of 8-chloro-11-(4-methylpiperazinyl)-5H-dibenzo [b,e][1,4]diazepine (clozapine). *Il Pharmacol*, 26:603-625, 1971.
102. STILLE G, HIPPIUS: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (und von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin). *Pharmacopsychiatr*, 4,182-191.
103. SULPIZIO A, FOWLER FJ, MAKO E: Antagonism of fenfluramine-induced hyperthermia: a measure of central serotonin inhibition. *Life Sci*, 22:1439-1446, 1978.
104. THORUP M, FOG R: Clozapine treatment of schizophrenic patients: plasma concentrations and coagulation factors. *Acta Psychiatr Scand*, 55:123-126, 1977.
105. VAN KAMMEN DP, ANTELMAN S: Impaired noradrenergic transmission in schizophrenia? a minireview. *Life Sci*, 34:1403-1413, 1984.
106. VAN PRAAG HM, KORF J, DOLS LC: Clozapine versus perphenazine: the value of the biochemical mode of action of neuroleptics in predicting their therapeutic activity. *Br J Psychiatry*, 129:547-555, 1976.
107. VAN PUTTEN T, MARDER SR: Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*, 45:789-796, 1988.
108. VAN PUTTEN T, MARDER SR, MINTZ J: A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 47:754-760, 1990.
109. VAN TOL HHM, BUNZOW JR, GUAN HC, y cols: Cloning of the gene for human dopamine D4 with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350:610-614, 1991.
110. WHITE TG, WANG RY: Comparison of the effects of chronic haloperidol treatment on A9 and A10 dopamine neurons in the rat. *Life Sci*, 32:983-993, 1983.
111. WIRCHING WC, Phelan CK, VAN PUTTEN T y cols: Effect of Clozapine on treatment-resistant akathisia and concomitant tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*, 10:371-372, 1990.