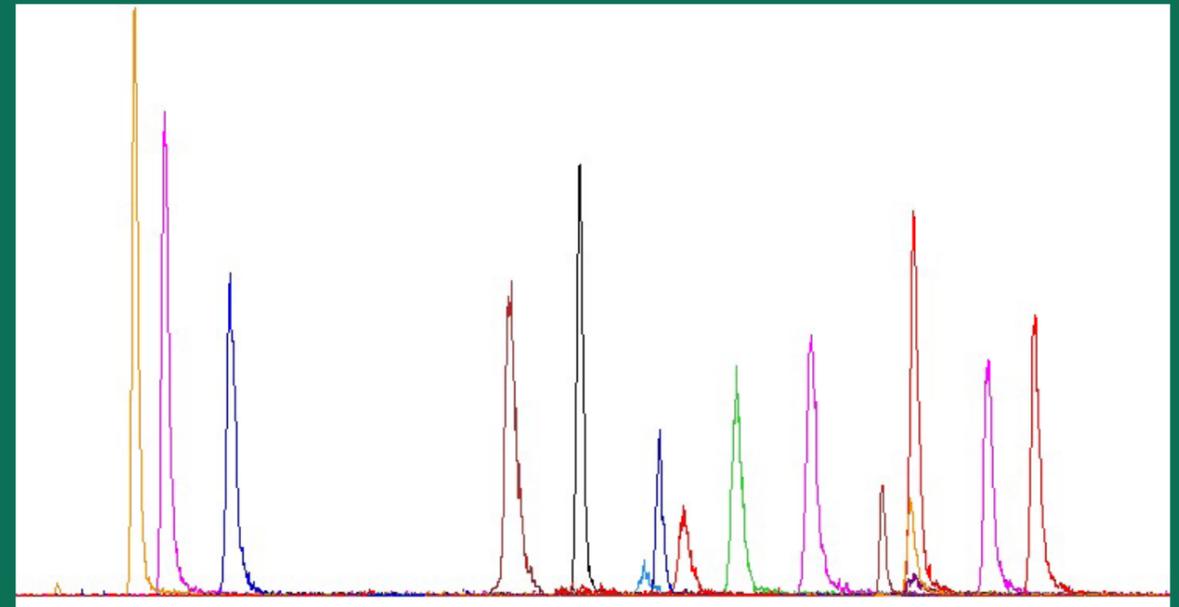


Utilidad de la monitorización terapéutica de antipsicóticos de segunda generación en la práctica clínica de los primeros episodios psicóticos



Mariana Bustillo Iceta

Tesis Doctoral
2016



Universidad del País Vasco UPV/EHU
Facultad de Medicina y Enfermería
Departamento de Neurociencias

Utilidad de la monitorización terapéutica de antipsicóticos de segunda generación en la práctica clínica de los primeros episodios psicóticos

Mariana Bustillo Iceta

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado de Neurociencias

2016

Directores:

Arantzazu Zabala Rabadán

Rafael Segarra Echevarría

A mi madre, in memoriam.

A mi padre, a Juan y a Edu

AGRADECIMIENTOS

Antes de nada, me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que han contribuido a que esta tesis pudiera llegar a materializarse:

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi padre, a mis hermanos, y a mi tía Begoña por su apoyo incondicional y servirme de pilar y consejo a lo largo de esta carrera de fondo. Y, por supuesto, a mi madre, por haber sido siempre un modelo de bondad, alegría y honradez, que, aunque ya no esté con nosotros, es a quien debo que este proyecto haya llegado a buen puerto, ya que sin la promesa que un día le hice quizás nunca hubiera alcanzado la meta.

A los miembros del GIU 12/76 de la UPV/EHU, en especial a Iñaki Eguiluz, Imanol Querejeta, Jon García, Miguel Gutiérrez y a mis directores de tesis, Arantzazu Zabala y Rafael Segarra, por la oportunidad que me han brindado de formar parte de su equipo de investigación durante estos últimos 4 años, por lo que he aprendido gracias a ellos, y sus desvelos por buscar financiación para mis contratos. Asimismo, no puedo olvidar a todos los profesionales del Hospital Universitario de Cruces, el Hospital Universitario Donostia y el Hospital Universitario Álava —sede Santiago Apóstol— que han contribuido a la obtención de la muestra utilizada en este trabajo. Sin su esfuerzo, esta tesis nunca hubiera podido escribirse.

A mis antiguos compañeros del área de psiquiatría de la UPV/EHU: Naiara, Borja, Edu, Biki, Joserra, Javi, Bego, June, Isa y Sonia, por su compañerismo, constante apoyo y tantas agradables sobremesas. También quería agradecer a mis nuevos compañeros del servicio de psiquiatría del Hospital de Cruces su simpatía y la acogida tan buena que me han dado en el equipo.

Al equipo de farmacología de la UPV/EHU del Prof. Javier Meana por su orientación y cercanía, que han hecho que me sienta una más durante todo mi paso por la universidad. Especialmente a Patro, Aintzane y Jorge, por sus seminarios exprés, las risas, el apoyo y todos los buenos momentos de estos últimos años.

A Mamen Sampedro, del Servicio Central de Análisis de la UPV/EHU (SGIker), por su ayuda técnica, su amabilidad, y permitirme aprender en el laboratorio sus “recetas de cocina”.

A Eunate Arana, Lorea Martínez y, nuevamente, a Borja Santos por su disponibilidad y la formación que me han dado en estadística, así como por su asesoramiento en los modelos más complicados.

A todas mis amigas, por sus ánimos y todos los planes y momentos de desconexión para recuperar fuerzas.

A todos ellos,

Muchas gracias

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | Pág. |
|--|------------|
| RESUMEN..... | 1 |
| 1 INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| 1.1 LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS..... | 4 |
| 1.1.1 Definición, tipos de psicosis y prevalencia | 4 |
| 1.1.2 Etiología | 5 |
| 1.1.3 Debut y curso de la enfermedad | 8 |
| 1.1.4 Tratamiento de un primer episodio psicótico | 10 |
| 1.1.4.1 Tratamiento farmacológico | 10 |
| 1.1.4.2 Intervenciones psicosociales | 15 |
| 1.1.5 Pronóstico de un primer episodio psicótico | 19 |
| 1.2 LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS | 23 |
| 1.2.1 Olanzapina..... | 38 |
| 1.2.1.1 Características generales | 38 |
| 1.2.1.2 Estudios de Monitorización Terapéutica de olanzapina | 40 |
| 1.2.2 Risperidona..... | 57 |
| 1.2.2.1 Características generales | 57 |
| 1.2.2.2 Estudios de Monitorización Terapéutica de risperidona | 60 |
| 2 JUSTIFICACIÓN | 79 |
| 3 OBJETIVOS..... | 83 |
| 3.1 Objetivo general | 83 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 83 |
| 4 HIPÓTESIS | 84 |
| 5 MATERIAL Y MÉTODOS..... | 85 |
| 5.1 Estimación del tamaño muestral..... | 85 |
| 5.2 Participantes | 85 |
| 5.3 Evaluación clínica de los pacientes | 86 |
| 5.4 Tratamiento farmacológico | 88 |
| 5.4.1 Muestra general | 88 |
| 5.4.2 Olanzapina..... | 92 |
| 5.4.3 Risperidona..... | 94 |
| 5.5 Recogida de las muestras de plasma..... | 95 |
| 5.6 Análisis del plasma | 96 |
| 5.7 Análisis estadístico de los datos..... | 97 |
| 5.7.1 Análisis de la muestra general de pacientes cumplidores | 97 |
| 5.7.2 Análisis de ASG específicos | 100 |
| 5.7.2.1 Olanzapina | 100 |
| 5.7.2.2 Risperidona | 102 |
| 6 RESULTADOS..... | 105 |
| 6.1 Análisis de la muestra general de cumplidores en monoterapia..... | 105 |
| 6.1.1 Características de la muestra | 105 |
| 6.1.2 Asociación dosis – niveles plasmáticos..... | 109 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6.1.3 | Asociación dosis – efecto terapéutico | 110 |
| 6.1.4 | Asociación niveles plasmáticos – efecto terapéutico | 112 |
| 6.2 | Análisis de la submuestra de olanzapina..... | 112 |
| 6.2.1 | Características de la muestra | 112 |
| 6.2.2 | Asociación dosis - niveles plasmáticos de olanzapina | 116 |
| 6.2.3 | Asociación dosis de olanzapina - efecto terapéutico | 116 |
| 6.2.4 | Asociación niveles plasmáticos de olanzapina - efecto terapéutico | 116 |
| 6.2.5 | Clasificación de los pacientes mediante el uso de puntos de corte en las concentraciones de olanzapina | 117 |
| 6.2.5.1 | Respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos | 117 |
| 6.2.5.2 | Respuesta al tratamiento de los síntomas de depresión..... | 121 |
| 6.2.6 | Variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina en PEPs..... | 122 |
| 6.3 | Análisis de la submuestra de risperidona..... | 123 |
| 6.3.1 | Características de la muestra | 123 |
| 6.3.2 | Asociación dosis - niveles plasmáticos de risperidona..... | 129 |
| 6.3.3 | Asociación dosis de risperidona - efecto terapéutico | 129 |
| 6.3.4 | Asociación entre los niveles de risperidona, los de su metabolito y la fracción activa | 130 |
| 6.3.5 | Asociación niveles plasmáticos de risperidona - efecto terapéutico | 131 |
| 6.3.6 | Clasificación de los pacientes mediante el uso de puntos de corte en las concentraciones de la fracción activa de la risperidona | 131 |
| 6.3.6.1 | Respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos | 132 |
| 6.3.6.2 | Respuesta al tratamiento de los síntomas de depresión..... | 134 |
| 6.3.7 | Variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona en PEPs | 135 |
| 7 | DISCUSIÓN..... | 137 |
| 7.1 | HIPÓTESIS 1 | 137 |
| 7.2 | HIPÓTESIS 2..... | 144 |
| 7.3 | HIPÓTESIS 3..... | 150 |
| 7.4 | HIPÓTESIS 4..... | 153 |
| 7.5 | HIPÓTESIS 5..... | 156 |
| 8 | CONSIDERACIONES FINALES, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN..... | 162 |
| 9 | CONCLUSIONES..... | 166 |
| 10 | REFERENCIAS | 168 |
| | ANEXO I: ABREVIATURAS..... | 198 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | Pág. |
|--|-------------|
| Tabla 1.1 Resumen de las indicaciones de la AGNP para el correcto uso de la monitorización terapéutica de fármacos..... | 27 |
| Tabla 1.2 Nivel de recomendación para el uso de la MTF, rangos terapéuticos y niveles de alerta en las concentraciones para los principales ASG..... | 31 |
| Tabla 1.3 Fenotipos metabolizadores según el número de alelos funcionales | 35 |
| Tabla 1.4 Resumen trabajos niveles-efecto (respuesta/toxicidad) de la olanzapina..... | 49 |
| Tabla 1.5 Interacciones farmacocinéticas descritas con olanzapina..... | 54 |
| Tabla 1.6 Resumen trabajos niveles-efecto (respuesta clínica/toxicidad) de la risperidona | 70 |
| Tabla 1.7 Interacciones farmacocinéticas descritas con risperidona..... | 77 |
| Tabla 5.1 Criterios de inclusión y exclusión | 86 |
| Tabla 5.2 Medicación concomitante prescrita en la muestra de 64 pacientes cumplidores tratados con un solo ASG | 91 |
| Tabla 5.3 Equivalencia entre las dosis de risperidona oral e intramuscular | 95 |
| Tabla 5.4 Análisis estadísticos para la muestra total de pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica (n = 64)..... | 98 |
| Tabla 5.5 Análisis estadísticos para la submuestra de pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina | 101 |
| Tabla 5.6 Análisis estadísticos para la submuestra de pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona..... | 103 |
| Tabla 6.1 Datos sociodemográficos de los pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica en el mes 2 (n = 64) | 106 |
| Tabla 6.2 Datos clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica en el mes 2 (n = 64) | 107 |
| Tabla 6.3 Dosis media de los ASG prescritos | 109 |
| Tabla 6.4 Distribución de pacientes por fármaco prescrito y rango de concentraciones | 109 |
| Tabla 6.5 Resultados de la muestra total de cumplidores en monoterapia (mes 2)..... | 111 |
| Tabla 6.6 Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina en el mes 2 (n = 23)..... | 114 |
| Tabla 6.7 Datos clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina en el mes 2 (n = 23)..... | 115 |
| Tabla 6.8 Porcentaje de respondedores y no respondedores clasificado por los puntos de corte propuestos en la literatura para los síntomas psicóticos y los síntomas depresivos | 118 |
| Tabla 6.9 Porcentaje de respondedores y no respondedores clasificado mediante los puntos de corte obtenidos en el presente estudio para los síntomas psicóticos y depresivos (olanzapina) | 119 |
| Tabla 6.10 Variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina..... | 123 |

| | |
|---|------------|
| Tabla 6.11 Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes cumplidores tratados en monoterapia con risperidona en el mes 2 (n = 18) | 124 |
| Tabla 6.12 Datos clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona en el mes 2 (n = 18)..... | 125 |
| Tabla 6.13 Información pormenorizada de los 2 pacientes con ratio risperidona/9-OH-risperidona invertida..... | 130 |
| Tabla 6.14 Asociación entre los niveles plasmáticos de risperidona y el efecto del fármaco .. | 131 |
| Tabla 6.15 Porcentaje de respondedores y no respondedores clasificado mediante los puntos de corte obtenidos en el presente estudio para los síntomas psicóticos y depresivos (<i>active moiety</i>) | 132 |
| Tabla 6.16 Análisis de las variables de influencia en los niveles del active moiety | 135 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|-------------|
| Figura 1.1 Proceso seguido por los fármacos desde su ingesta..... | 25 |
| Figura 5.1 Medicación antipsicótica prescrita en la muestra total reclutada de 92 PEPs | 89 |
| Figura 5.2 Proceso de selección de la muestra empleada para los análisis generales | 90 |
| Figura 5.3 ASG prescritos en la muestra global empleada de pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica (n=64)..... | 90 |
| Figura 5.4 Proceso de selección de la submuestra empleada en los análisis de olanzapina..... | 93 |
| Figura 5.5 Proceso de selección de la submuestra empleada en los análisis de risperidona..... | 94 |
| Figura 6.1 Distribución de los pacientes según su respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y el rango de sus concentraciones plasmáticas..... | 108 |
| Figura 6.2 Relación curvilínea entre los niveles plasmáticos de olanzapina y el porcentaje de mejora en la PANSS total desde la visita basal, siendo $y = 36,29 + 0,28x - 0,0064x^2$ | 117 |
| Figura 6.3 Curva ROC para la olanzapina (respuesta, reducción $\geq 30\%$ en PANSS total) | 119 |
| Figura 6.4 Distribución de pacientes por dosis, niveles de olanzapina y respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos (mes 2) | 120 |
| Figura 6.5 Curva ROC para la olanzapina (respuesta, reducción $\geq 50\%$ en MADRS)..... | 122 |
| Figura 6.6 Diferencias detectadas entre los pacientes en función del tratamiento recibido (olanzapina vs. risperidona) | 128 |
| Figura 6.7 Distribución por rango de niveles plasmáticos de los pacientes tratados con olanzapina o risperidona..... | 129 |
| Figura 6.8 Distribución de pacientes por dosis, niveles del active moiety y respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos (mes 2)..... | 133 |
| Figura 6.9 Curva ROC para la risperidona — <i>active moiety</i> — (respuesta, reducción $\geq 30\%$ en PANSS total)..... | 134 |
| Figura 6.10 Curva ROC para la risperidona — <i>active moiety</i> — (respuesta, reducción $\geq 50\%$ en MADRS) | 135 |

RESUMEN

Pese a que, comparado con aquellos pacientes con una evolución más larga de la enfermedad, los Primeros Episodios Psicóticos (PEPs) tienden a exhibir una mejor respuesta al tratamiento antipsicótico, en estas fases tempranas también serán más frecuentes las recaídas fruto de la pobre adherencia al tratamiento. Teniendo en cuenta que las primeras experiencias con un fármaco suelen resultar decisivas a la hora de determinar el futuro cumplimiento de los pacientes, y que el cumplimiento terapéutico ha sido considerado el factor pronóstico clave del curso evolutivo de los PEPs, el principal objetivo al trabajar con este colectivo de pacientes será encontrar el tratamiento más eficaz, minimizando los efectos adversos, con el fin de evitar el incumplimiento terapéutico y la aparición de una recaída.

Para instaurar el tratamiento más adecuado será preciso identificar a aquellos pacientes que presentarán un riesgo mayor de sufrir una recaída. En esta línea, la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) ha sido descrita como una herramienta biológica objetiva que permite no sólo comprobar el cumplimiento de los pacientes, sino también detectar posibles interacciones farmacocinéticas que pudieran explicar la variabilidad interindividual en la respuesta de los pacientes. Sin embargo, su papel en la estimación del efecto del tratamiento antipsicótico (respuesta/toxicidad) en un determinado paciente ha sido, a menudo, puesto en entredicho, ya que los pocos estudios disponibles en esta línea de investigación han arrojado resultados contradictorios. La inconsistencia entre los resultados de dichos trabajos podría ser producto de las considerables variaciones en diversos aspectos metodológicos (heterogeneidad de los criterios de respuesta empleados, variación en el número de horas transcurridas entre la toma y la extracción,...). Al mismo tiempo, resulta llamativa la ausencia casi total de estudios de este tipo en PEPs, habiendo incluido la inmensa mayoría de los trabajos muestras de pacientes crónicos con esquizofrenia.

Dada la relevancia del tratamiento temprano en los PEPs para mejorar su pronóstico clínico y funcional a largo plazo, parece importante investigar si la MTF constituiría una herramienta útil en las fases iniciales de la enfermedad para ayudar a los profesionales de la salud mental en la toma de decisiones clínicas. En este sentido, el poder adecuar el tratamiento antipsicótico a las características individuales de cada paciente podría mejorar

la eficacia clínica del mismo, minimizando el riesgo de toxicidad para afianzar el cumplimiento terapéutico.

Por consiguiente, el presente trabajo persiguió evaluar en una muestra de pacientes con un PEP la asociación entre las concentraciones de Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG) y efecto del tratamiento (respuesta temprana y severidad de los efectos adversos derivados del mismo) tras 2 meses de seguimiento. Esto se efectuó, por un lado, de forma global, para toda la muestra de pacientes cumplidores (sujetos con concentraciones de ASG detectables en plasma), independientemente del fármaco prescrito; y, por otro lado, de forma específica para las submuestras de pacientes tratados con olanzapina o risperidona, por ser los ASG más frecuentemente prescritos. Posteriormente, se examinó la utilidad de emplear distintos puntos de corte en las concentraciones plasmáticas de ASG como marcadores de la respuesta temprana al tratamiento en los PEPs. Finalmente, se trató de identificar algunas de las variables sociodemográficas y clínicas de influencia en la farmacocinética de la olanzapina y la risperidona.

Así, del total de 92 pacientes con un PEP reclutados, en los presentes análisis únicamente se incluyeron los datos de los pacientes cumplidores tratados con un solo ASG, quedando así una muestra total de 64 pacientes cumplidores para los análisis generales, y unas submuestras de 23 pacientes tratados con olanzapina y 18 con risperidona. Los síntomas clínicos fueron evaluados mediante la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) y la Escala de Depresión Montgomery-Åsberg (MADRS). La severidad de los efectos adversos fue evaluada con la Escala *Udvalg für Kliniske Undersogelser* (UKU). Las muestras de plasma fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS).

De forma consistente a los hallazgos de estudios previos con pacientes de mayor cronicidad, se encontró una relación curvilínea entre las concentraciones de olanzapina en plasma y el porcentaje de mejoría clínica en la PANSS total, siendo los pacientes con concentraciones comprendidas dentro del rango terapéutico propuesto por la AGNP de 20-80 ng/ml más propensos a responder al tratamiento antipsicótico. No obstante, en el caso de la risperidona, así como al considerar la muestra general de pacientes cumplidores, no fue posible hallar ninguna relación entre los niveles del fármaco y la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos. Del mismo modo, no se observó relación alguna entre las

concentraciones de ninguno de los fármacos y la respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos o la severidad de los efectos adversos.

Por otra parte, a pesar de la aceptable sensibilidad de los puntos de corte de 23 ng/ml y 36 ng/ml en las concentraciones plasmáticas, propuestos como marcadores de respuesta al tratamiento con olanzapina en estudios previos, éstos tuvieron escasa o nula especificidad a la hora de clasificar a los PEPs del presente trabajo en base a su respuesta clínica. Igualmente, aunque los puntos de corte identificados en este trabajo mostraron una mejor capacidad para clasificar a los pacientes que los puntos de corte de 23 ng/ml y 36 ng/ml, éstos tampoco resultaron de especial utilidad, ya que se detectó un volumen significativo de falsos positivos por encima de las concentraciones diana.

En cuanto a las variables de influencia en la farmacocinética de los dos ASG estudiados con mayor detenimiento, se observó que las concentraciones de olanzapina variaban entre los pacientes como resultado de determinados factores como el sexo, la edad, el peso, la dosis o el número de cigarrillos que los pacientes fumaban al día. Sin embargo, ninguna de esas variables sirvió para explicar las diferencias entre los pacientes en los niveles de la fracción activa de la risperidona.

A la luz de estos resultados, la MTF no parece una herramienta que permita estimar de forma precisa el efecto de los ASG durante las etapas iniciales de la enfermedad. Asimismo, dada la variabilidad interindividual en la farmacocinética de los ASG, la práctica de establecer puntos de corte en las concentraciones plasmáticas para su posterior utilización como marcadores de respuesta al tratamiento no será una estrategia recomendable ni fácilmente extrapolable a la práctica clínica de los PEPs.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

1.1.1 Definición, tipos de psicosis y prevalencia

El Profesor Vicente Molina en su libro *La Psicosis. Ideas sobre la locura* propone la siguiente definición de psicosis: “La psicosis es un síndrome clínico caracterizado por una significativa pérdida de contacto entre la realidad objetiva (externa y relacional) del paciente y sus correspondientes representaciones mentales”. “Como consecuencia de su mayor o menor pérdida de contacto con la realidad, las representaciones que el paciente psicótico se hace de su mundo objetivo y, sobre todo, las conductas derivadas de ellas, pueden parecer inexplicables” (Molina Rodríguez, 2013).

La pérdida de contacto con la realidad de los pacientes con psicosis viene determinada por la aparición de síntomas positivos (alucinaciones, delirios, agitación, y alteraciones de la conducta y del pensamiento), aunque es común que éstos vayan acompañados de síntomas negativos (retraimiento social, embotamiento afectivo, pobreza del lenguaje o del pensamiento, falta de motivación, y pobre higiene y autocuidado), así como de síntomas afectivos y alteraciones cognitivas. Pese a que los síntomas positivos son los que generalmente alertan de la presencia de un trastorno y acostumbran a llevar consigo la hospitalización del paciente, son los síntomas negativos y las alteraciones cognitivas los que habitualmente persisten tras la remisión de la sintomatología positiva.

La combinación de los síntomas anteriormente señalados variará entre los pacientes en función del tipo de trastorno psicótico que padezcan (Molina Rodríguez, 2013; NICE, 2014). En este aspecto, las psicosis pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: psicosis afectivas y no afectivas. Dentro del grupo de las psicosis afectivas es posible encontrar el trastorno bipolar y la depresión con síntomas psicóticos; mientras que en el grupo de las psicosis no afectivas se hallan la esquizofrenia y otras psicosis del espectro de la esquizofrenia, como son la psicosis breve, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante y las psicosis no especificadas (Alvarez-Jimenez et al., 2011; Peralta & Cuesta, 2009).

A pesar de que las tasas de los trastornos psicóticos varían según la perspectiva teórica asumida, la muestra estudiada, y la metodología y criterios diagnósticos empleados (Tizón et al., 2010), ha sido documentado que, en términos generales, la proporción de personas que a lo largo de la vida desarrollan una psicosis se sitúa en torno al 3,06% (1,94% en el caso de las psicosis no afectivas y 0,59% en el de las afectivas) (Perälä et al., 2007). Sin embargo, más allá de ofrecer datos globales, muy pocos estudios han estimado la prevalencia de trastornos psicóticos específicos distintos de la esquizofrenia (Kodesh et al., 2012; Perälä et al., 2007). Perälä et al. llevaron a cabo el primer estudio en este aspecto en el que ofrecieron datos concretos para los diferentes trastornos psicóticos, observando una incidencia de la esquizofrenia en la población general finesa del 0,87%; del 0,32% para el trastorno esquizoafectivo; 0,07% para el trastorno esquizofreniforme; 0,18% para el trastorno delirante; 0,24% para el trastorno bipolar tipo I; 0,35% para la depresión con síntomas psicóticos; 0,42% para las psicosis tóxicas; y, finalmente, 0,21% para los trastornos psicóticos secundarios a afecciones médicas (Perälä et al., 2007).

1.1.2 Etiología

La etiología de las psicosis no es clara, y aunque ésta parece ser multifactorial, ninguna de las teorías que han sido propuestas hasta la fecha para tratar de explicar su origen ha podido ser demostrada (NICE, 2014). Con todo, una hipótesis que ha ido cobrando fuerza con los años es la de los dos golpes (*two-hit hypothesis*) propuesta por vez primera por Bayer et al. (Bayer, Falkai, & Maier, 1999). Según esta teoría, la esquizofrenia es el producto de la combinación de dos golpes: la interacción entre los genes y el ambiente (GxE). El primero de los golpes hace referencia a la susceptibilidad genética de un sujeto determinado, fruto de la presencia de un gen candidato disfuncional heredado o de una mutación espontánea durante la embriogénesis, que provocaría el desarrollo de una red neuronal deficiente (Bayer et al., 1999). Estas anomalías genéticas modularían la sensibilidad del sujeto al ambiente. El segundo golpe estaría constituido por factores de riesgo ambientales (complicaciones obstétricas, estresores sociales, infecciones víricas de la madre durante el embarazo, consumo de cannabis...) que modularán, a su vez, la actividad de dicho gen desencadenando el debut de la enfermedad (Bayer et al., 1999).

Respecto a ese primer golpe, pese a los descubrimientos de los últimos años, la arquitectura genética de la esquizofrenia es todavía una gran desconocida (Gejman,

Sanders, & Duan, 2010), y sólo ha sido posible identificar una ínfima parte de los genes que podrían hallarse implicados en la enfermedad (M. J. Owen, 2012). Se considera que la esquizofrenia pertenece al grupo de trastornos genéticos complejos, encontrando multitud de genes implicados, cada uno con una contribución pequeña al fenotipo (Cummings, 2016; Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012; Gejman et al., 2010; Gilmore, 2010; Purcell et al., 2009; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003). Sin embargo, lejos de ser fruto del efecto de la disfunción de genes independientes, la enfermedad parece ser el resultado de la interacción entre genes y el funcionamiento anormal de redes moleculares completas (Gejman et al., 2010; Mackay, 2014). Además, existe evidencia de que, más allá de las clasificaciones clínicas establecidas, trastornos diferenciados como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el autismo podrían compartir un origen genético similar (Berrettini, 2000; Cross disorder group of the psychiatric genomics consortium, 2013; Cummings, 2016; Demjaha et al., 2012; Gejman et al., 2010; E. K. Green et al., 2010; O'Donovan et al., 2008; Purcell et al., 2009; van Os & Kapur, 2009).

Entre los genes estudiados por su posible vinculación con la esquizofrenia se hallan los que codifican los receptores dopaminérgicos, especialmente el DRD1, el DRD2 y el DRD4 (Choudary, 2009); el gen *Disrupted-in-Schizophrenia 1* (DISC1), asociado tanto con la esquizofrenia como con el trastorno bipolar y la depresión mayor (Ramos et al., 2012) e implicado en el desarrollo del córtex cerebral (Kamiya et al., 2005); y el de la disbindina (DTNBP1) que, localizado en el cromosoma 6p22.3, regula la liberación sináptica y la neurotransmisión de distintos neurotransmisores, como es el caso del glutamato (Pletnikov & Waddington, 2016). A su vez, ha sido atribuido un posible efecto en la vulnerabilidad a desarrollar esquizofrenia al polimorfismo de nucleótido simple —por su nombre en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*, SNP— Val¹⁵⁸Met del gen COMT (Egan et al., 2001; Glatt, Faraone, & Tsuang, 2003; Hoenicka et al., 2010; Lachman et al., 1996; Nolan, Bilder, Lachman, & Volavka, 2004; Wonodi, Stine, Mitchell, Buchanan, & Thaker, 2003). El gen COMT se encuentra en la región 22q11 y codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa, encargada de metabolizar la dopamina liberada (Egan et al., 2001; García Ormaza & Pérez Fernández, 2014; Nolan et al., 2004). Debido a este papel en la degradación de la dopamina y a la relevancia que tradicionalmente ha tenido la hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia, el gen COMT ha sido uno de los más populares en el estudio de los genes candidatos de la enfermedad. Por otro lado, el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro —*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF—

asociado al desarrollo, supervivencia y plasticidad neuronal, que regula la expresión de los genes del sistema dopaminérgico, ha sido también considerado un factor de susceptibilidad para la esquizofrenia (Mercader Bigas, Brunet Vega, Guillamat Thomas, & Vallès Callol, 2010). Finalmente, otros genes reseñables que han sido vinculados a esta enfermedad son los del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) —en inglés *Major Histocompatibility Complex*, MHC—, un conjunto de aproximadamente 100 genes localizados en el cromosoma 6, cuya función fundamental es inmunológica (Gejman et al., 2010); el gen de la neuroregulina 1 (NRG1), cuya expresión parece sufrir cambios en la adolescencia y primeros años de la edad adulta cuando se incrementa el riesgo de aparición de la enfermedad (Colantuoni et al., 2008); y el gen de la monoamino oxidasa A (MAO-A) (Jönsson et al., 2003), encargado del metabolismo de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina.

No obstante, y a pesar de que la heredabilidad de la esquizofrenia se sitúa en torno al 80-85% (Cardno & Gottesman, 2000; Sullivan et al., 2003) (el tener un familiar de primer grado afectado por un trastorno psicótico parece ser el mayor factor de riesgo para desarrollar la enfermedad (Gilmore, 2010; Walker, Kestler, Bollini, & Hochman, 2004)), los genes por sí solos no bastan para explicar por qué únicamente algunas personas con vulnerabilidad genética terminarán finalmente desarrollando una psicosis (NICE, 2014). Es por ello, por lo que ha sido sugerido que la enfermedad podría ser el resultado de la compleja interacción entre la predisposición biológica del paciente y la exposición a determinados factores ambientales (Bayer et al., 1999; Gilmore, 2010; Mental Health Evaluation & Community Consultation Unit, 2000), segundo golpe de la teoría de Bayer et al.. Entre los factores ambientales que han sido vinculados a la enfermedad se encuentran, por un lado, las complicaciones obstétricas que pudieran afectar al feto durante su desarrollo o en el momento del parto (tales como la desnutrición, las infecciones víricas, la exposición de la madre a eventos estresantes, la preeclampsia o la hipoxia) (Barr, Mednick, & Munk-Jorgensen, 1990; A. S. Brown et al., 2001; Cannon, 1997; Dalman, Allebeck, Cullberg, Grunewald, & Koster, 1999; Khashan et al., 2008; van Os & Selten, 1998). Se ha referido que estas disrupciones podrían provocar un daño neurológico que permanecería latente hasta la adolescencia o primeros años de la vida adulta, etapa en que se produciría una desestabilización de los circuitos cerebrales, provocando una desregulación en los sistemas de neurotransmisión (principalmente en el dopaminérgico y el glutamatérgico) que originaría las primeras manifestaciones sintomáticas de la enfermedad (Kapur & Mamo,

2003; J. A. Lieberman, Jarskog, & Malaspina, 2006). Por otro lado, además de los factores de riesgo prenatales y perinatales mencionados, otros aspectos comúnmente ligados a la enfermedad han sido la edad del padre en el momento del nacimiento (Miller et al., 2011); el nacimiento en invierno (Davies, Welham, Chant, Torrey, & McGrath, 2003); la exposición a zonas urbanas (Vassos, Pedersen, Murray, Collier, & Lewis, 2012); el haber sufrido un traumatismo craneoencefálico en la infancia (AbdelMalik, Husted, Chow, & Bassett, 2003); el abuso sexual, físico o emocional y haber sido expuesto a negligencias en el cuidado (Bebbington et al., 2004; Varese et al., 2012); la pertenencia a grupos étnicos minoritarios (Boydell et al., 2001; Veling et al., 2008) y el consumo de cannabis (Minozzi et al., 2010).

Así, parece existir en algunas personas una predisposición genética que hará que resulten más proclives que las personas sin dicha vulnerabilidad a desarrollar una psicosis ante la exposición a determinados factores ambientales.

1.1.3 Debut y curso de la enfermedad

El debut de las psicosis puede ser agudo —inicio abrupto— o insidioso —superior a 6 meses de duración— (Segarra Echebarría, Eguíluz Uruchurtu, & Gutiérrez Fraile, 2014). Se ha sugerido que los pacientes con un debut agudo parecen tener un curso de la enfermedad más favorable que los pacientes con un inicio insidioso y tiempos de psicosis no tratada más largos (Davidson & McGlashan, 1997; Hubschmid & Ciompi, 1990). En el 77% de los casos, las primeras manifestaciones sintomáticas de la enfermedad aparecen antes de que la persona cumpla 30 años, siendo considerado el periodo comprendido entre los 15 y los 30 años de vida el de mayor riesgo de sufrir una psicosis (an der Heiden & Hafner, 2000). Este debut va a menudo precedido de una fase prodrómica caracterizada por la aparición de síntomas subclínicos inespecíficos que advertirían de la inminente llegada de la enfermedad. La fase prodrómica puede durar semanas, meses o años, y, durante ella, ya suele ser posible detectar ciertas anomalías psicológicas o conductuales, como son los déficits cognitivos, el retraimiento social, y las alteraciones emocionales, perceptivas o del sueño (Larson, Walker, & Compton, 2010; J. A. Lieberman et al., 2001). Por lo general, es en esta etapa cuando comienza el deterioro clínico y funcional del paciente, y suele continuar de forma no lineal durante los 5-10 años posteriores al Primer Episodio Psicótico

(PEP), periodo tras el cual tiende a alcanzarse la estabilización del declive (J. A. Lieberman et al., 2001).

El curso de las psicosis es muy heterogéneo (G. Harrison et al., 2001). Aunque se estima que entre un 14 y un 20% de los pacientes logrará la recuperación completa y duradera tras el PEP (NICE, 2014; Rosen & Garety, 2005), otros experimentarán un curso crónico de la enfermedad caracterizado por la aparición de subsiguientes episodios agudos y alteraciones persistentes o episódicas, no siendo capaces de recuperar su nivel de funcionamiento premórbido en la mayoría de los casos. Tras efectuar un seguimiento a 6 años de pacientes con un trastorno del espectro de la esquizofrenia, Rosen y Garety detectaron que sólo el 15,6% de los pacientes experimentaba un único episodio psicótico y alcanzaba la remisión completa. En cuanto al resto de los pacientes, el 35,1% sufría múltiples episodios sin que los síntomas persistieran durante los periodos en que se encontraban estables; el 31,2% no lograba volver a ese estado de normalidad previo, persistiendo sus síntomas entre los distintos episodios; y el 6,9% tampoco retornaba a la normalidad y continuaba sintomático tras padecer un único episodio psicótico. El curso de los demás pacientes de la muestra no pudo ser determinado por pérdida de seguimiento (9,6%) o muerte de los pacientes durante el PEP (1,6%) (Rosen & Garety, 2005).

Aunque los pacientes con un PEP tienden a responder de forma rápida al tratamiento antipsicótico y pueden alcanzar un buen grado de remisión sintomática duradera cuando éste es instaurado en fases tempranas, el riesgo de sufrir una recaída es elevado. En esta línea, ha sido descrito que aproximadamente un tercio de los pacientes experimentará una recaída transcurrido el primer año desde la recuperación del PEP (J.A. Lieberman, Stroup, & Perkins, 2007). Esta cifra parece aumentar a dos tercios dos años después de haber logrado la remisión de los síntomas (J.A. Lieberman et al., 2007), y podría llegar a alcanzar una tasa acumulativa de recaída del 81,9% cinco años después de la recuperación (D. Robinson et al., 1999).

Tanto los largos periodos de psicosis sin tratar como las recaídas —fruto, generalmente, de la interrupción voluntaria o de la eficacia insuficiente del tratamiento farmacológico— podrían tener un efecto neurotóxico en el paciente (J. A. Lieberman, 1993, 2006) que condujera a la refractariedad al tratamiento y a una pérdida de funcionalidad a largo plazo (Wyatt, 1991). Es por ello por lo que parece importante que los clínicos identifiquen el tratamiento más adecuado para cada paciente desde las fases

iniciales de la enfermedad y monitoricen de cerca la evolución de dicho tratamiento. El tratamiento temprano de los PEPs podría prevenir la progresión de la enfermedad y minimizar el daño que la psicosis activa pudiera tener sobre la vida social, familiar y laboral del paciente (J.A. Lieberman et al., 2007).

1.1.4 Tratamiento de un primer episodio psicótico

La primera intervención que se realiza con los pacientes con psicosis de inicio reciente es, para algunos autores, una oportunidad crítica que puede influir en el curso y pronóstico de la enfermedad (A. I. Green & Schildkraut, 1995; J. A. Lieberman, 1996) (Salimi, Jarskog, & Lieberman, 2009), por lo que resulta imperioso realizar una evaluación apropiada y establecer el tratamiento adecuado de forma temprana (Bradford, Perkins, & Lieberman, 2003). Los expertos señalan que el tratamiento óptimo de los trastornos psicóticos debería integrar el uso de medicación y de intervenciones psicosociales que hayan sido adecuadamente validadas (J. Bustillo, Lauriello, Horan, & Keith, 2001; Walker et al., 2004). Sin embargo, en la práctica clínica es habitual que muchos pacientes únicamente reciban tratamiento farmacológico para los síntomas de su enfermedad (Walker et al., 2004; West et al., 2005), bien por la falta de conocimientos de cómo aplicar estas terapias, la ausencia de una estructura de servicios adecuada, o la desinformación acerca de la existencia de dichos programas (Killackey, Jorm, et al., 2008). Sea como fuere, es preciso tener presente que los pacientes con un PEP requerirán un tratamiento distinto de aquellos sujetos que han sufrido varios episodios previos (National Institutes of Health (NIH), 2014).

1.1.4.1 Tratamiento farmacológico

En lo que al tratamiento farmacológico de los PEPs se refiere, el tratamiento temprano con antipsicóticos está asociado en la mayoría de los pacientes a una reducción rápida y significativa de los síntomas psicóticos positivos (Buchanan et al., 2010; R. A. Emsley, 1999; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; D. Robinson et al., 1999; Sanger et al., 1999; Sheitman, Lee, Strous, & Lieberman, 1997), por lo que resulta habitualmente esencial de cara a lograr la remisión de los síntomas y prevenir futuras recaídas. No obstante, a pesar de dicho tratamiento, es común que los síntomas negativos y cognitivos experimenten una menor o incluso ninguna mejoría (Bradford et al., 2003; Piskulic,

Barbato, Liu, & Addington, 2015). En este sentido, a pesar de que la intervención temprana puede prevenir el empeoramiento de los pacientes (Salimi et al., 2009), ha sido descrito, por ejemplo, que el 23% de los pacientes con un PEP presenta síntomas negativos 6 meses después de la remisión de los síntomas positivos (Mayerhoff et al., 1994).

La elección del tratamiento antipsicótico a prescribir puede tener un fuerte impacto, debido a las potenciales diferencias entre fármacos en cuanto a su eficacia y tolerabilidad (Czuchta & Ryan, 1999; Salimi et al., 2009). Generalmente, este tipo de fármacos son clasificados en dos categorías: los de primera generación (también llamados antipsicóticos típicos o convencionales), y los de segunda generación (más modernos, conocidos como atípicos).

Los antipsicóticos típicos fueron introducidos por vez primera en la década de 1950. Entre ellos se encuentran ejemplos como la clorpromazina, el haloperidol, el zuclopentixol o la tioridazina. Estos antipsicóticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos —principalmente los D₂—, y pese a su eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos y en la prevención de recaídas, han demostrado tener poco efecto sobre los síntomas negativos. Igualmente, ha sido observado que casi la mitad de los pacientes no responden a los antipsicóticos convencionales, ni experimentan mejoras en el curso y pronóstico a largo plazo de la enfermedad (Hegarty, Baldessarini, Tohen, Waternaux, & Oepen, 1994). Una desventaja adicional de los antipsicóticos típicos es su fuerte tendencia a inducir efectos extrapiramidales a corto y largo plazo (tales como acatisia, parkinsonismo o discinesia tardía) (Walker et al., 2004), lo que ocasiona frecuentemente el abandono del tratamiento farmacológico, con el consecuente aumento del riesgo de sufrir una recaída (Kane, 1996). Esto resulta especialmente relevante en el caso de los PEPs por su mayor sensibilidad que los pacientes con una evolución más larga de la enfermedad a los efectos de la medicación antipsicótica (Bradford et al., 2003; Buchanan et al., 2010; J. A. Lieberman et al., 1998; McEvoy, Hogarty, & Steingard, 1991), lo que se traduce en un mayor riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales (Chatterjee et al., 1995; A. K. Malla, Norman, Scholten, Zirul, & Kottedda, 2001; McEvoy et al., 1991; G. Remington, Kapur, & Zipursky, 1998; Sanger et al., 1999). En esta línea, aunque generalmente una ocupación de entre el 70 y el 80% de los receptores dopaminérgicos D₂ es sinónimo de una buena respuesta clínica sin la presencia de síntomas extrapiramidales (Farde et al., 1992; Kapur, Zipursky, Jones, Remington, & Houle, 2000; Nordstrom et al., 1993), y una ocupación superior al 80% estaría ligada a un

incremento en el riesgo de experimentar dichos efectos adversos (Farde et al., 1992; S. Nyberg, Nordstrom, Halldin, & Farde, 1995), algunos autores han propuesto que los PEPs podrían desarrollar efectos extrapiramidales con una ocupación menor de los receptores D₂ que los pacientes crónicos (G. Remington et al., 1998). Este mayor riesgo a sufrir efectos extrapiramidales de los pacientes más jóvenes podría ser el resultado del descenso que se produce tras la infancia en el número de receptores dopaminérgicos D₂ estriatales (Lewis, 1998).

En vista de la necesidad de evitar, en la medida de lo posible, la aparición de efectos extrapiramidales a fin de salvaguardar la adherencia de los pacientes, en las últimas décadas se han destinado cuantiosos recursos al desarrollo de tratamientos más efectivos con un perfil de efectos adversos menor, abandonando, así, los neurolépticos clásicos en pro de los Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG) (NICE, 2014; Walker et al., 2004). Pese a que no parecen existir diferencias significativas entre los dos grupos de fármacos en términos de reducción de los síntomas psicóticos (Apiquian et al., 2003; Bradford et al., 2003; Buchanan et al., 2010; Crespo-Facorro et al., 2012; R. A. Emsley, 1999; A. I. Green et al., 2006; Kahn et al., 2008; Salimi et al., 2009; Schooler et al., 2005; J. P. Zhang et al., 2013), la mayor propensión a provocar efectos extrapiramidales de los antipsicóticos típicos ha hecho que los ASG sean propuestos como el tratamiento de primera elección para los PEPs (Addington, 2002; Correll, Leucht, & Kane, 2004; R. A. Emsley, 1999; Geddes, Freemantle, Harrison, & Bebbington, 2000; A. I. Green et al., 2006; International Early Psychosis Association writing group, 2005; Kahn et al., 2008; Kopala, Fredrikson, Good, & Honer, 1996; Lehman et al., 2004; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; T. A. Moore et al., 2007; Salimi et al., 2009; Sanger et al., 1999; Sauriol et al., 2001; Schooler et al., 2005; Szymanski et al., 1994; J. P. Zhang et al., 2013). Además, los ASG ofrecen algunas ventajas adicionales como un período más largo de tiempo antes de la aparición de una recaída, una mejor adherencia al tratamiento a largo plazo, menores tasas de abandono y una menor recurrencia de los síntomas (Boter et al., 2009; R. A. Emsley, 1999; A. I. Green et al., 2006; Kahn et al., 2008; J. A. Lieberman, Phillips, et al., 2003; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; Salimi et al., 2009; Sanger et al., 1999; Schooler et al., 2005; Wahlbeck, Tuunainen, Ahokas, & Leucht, 2001; J. P. Zhang et al., 2013). Su introducción supuso, por tanto, un gran avance terapéutico.

Entre los ASG se encuentran fármacos como la olanzapina, la risperidona, el aripiprazol, la clozapina, la quetiapina, el amisulpride, el sertindol, la asenapina o la

ziprasidona. En los estudios hallados en la literatura de PEPs, no se han apreciado diferencias significativas entre los distintos ASG en cuanto a tasas de respuesta, tiempo que transcurre hasta que se produce la misma, reducción de síntomas o tasas de retención de pacientes (Kahn et al., 2008; McEvoy et al., 2007; Robinson et al., 2006).

Aunque todos los ASG actúan en mayor o menor medida como antagonistas de los receptores dopaminérgicos, a menudo presentan una fuerte afinidad por receptores de otro tipo (serotoninérgicos, histamínicos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos...) (NICE, 2014; Walker et al., 2004). En consecuencia, y, a pesar de su menor tendencia a provocar efectos extrapiramidales y discinesia tardía, los atípicos producirán efectos adversos de carácter diferente, como son su mayor propensión a producir aumentos de peso (Kahn et al., 2008; J. A. Lieberman, Phillips, et al., 2003; McEvoy et al., 2007; Newcomer, 2007; Robinson et al., 2006; Schooler et al., 2005; J. P. Zhang et al., 2013; R. B. Zipursky, Gu, et al., 2005) y problemas metabólicos. Esta tendencia a sufrir alteraciones metabólicas y ganancias de peso será mayor en los PEPs que en los pacientes crónicos (Addington, Mansley, & Addington, 2003; Correll, 2008; Perez-Iglesias et al., 2014). Los ASG que han sido asociados a mayores ganancias en el peso son la clozapina y la olanzapina, seguidos de la risperidona y la quetiapina (American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, & North American Association for the Study of Obesity, 2004; McEvoy et al., 2007). Considerando que estos efectos adversos pueden, a su vez, aumentar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus tipo 2 (Lindenmayer et al., 2003; Mackin, Bishop, Watkinson, Gallagher, & Ferrier, 2007; H. Nasrallah, 2003; H. A. Nasrallah, 2008; Suvisaari et al., 2007), habrán de ser prevenidos y manejados con cuidado siempre que sea posible (McGorry, Killackey, & Yung, 2008). Asimismo, es necesario tener presente que el uso de clozapina, pese a su gran eficacia, se encuentra generalmente restringido a los pacientes refractarios al tratamiento por su riesgo de provocar agranulocitosis, no siendo considerado un antipsicótico de primera elección en los PEPs (Czuchta & Ryan, 1999). Este riesgo obliga a los clínicos a efectuar una monitorización regular de leucocitos (Alphs & Anand, 1999; Naheed & Green, 2001) (Czuchta & Ryan, 1999).

La elección del tratamiento farmacológico habrá de obedecer al estado psicopatológico del sujeto, así como a su historia previa de tratamiento (Hiemke et al., 2011). En cualquier caso, el tratamiento de los PEPs deberá comenzar con dosis más bajas

de antipsicóticos que las que tradicionalmente han sido recomendadas para los pacientes con una historia de episodios múltiples (Buchanan et al., 2010; Merlo et al., 2002; Salimi et al., 2009). Esto es debido a la mayor sensibilidad de los PEPs a los efectos del tratamiento, que hará que dosis bajas sean suficientes para lograr la remisión sintomática de los síntomas positivos, y tan efectivas como dosis más elevadas, con la ventaja de suponer un menor riesgo de provocar efectos adversos (Buchanan et al., 2010; Cullberg, 1999; R. A. Emsley, 1999; A. I. Green et al., 2006; Huq, 2004; Josiassen et al., 2010; Kahn et al., 2008; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; McEvoy et al., 2007; Salimi et al., 2009; Zhang-Wong, Zipursky, Beiser, & Bean, 1999). La dosis inicialmente prescrita podrá ser aumentada lentamente en el plazo de varias semanas hasta encontrar la dosis mínima eficaz para cada paciente, que permita mantener los efectos adversos en el mínimo (Czuchta & Ryan, 1999). Ante la aparición de efectos adversos, el clínico podrá optar por la reducción de la dosis, el cambio de antipsicótico, o la adición de un fármaco dirigido a reducir dichos efectos adversos (Czuchta & Ryan, 1999).

Dado que las primeras experiencias con un fármaco son decisivas de cara a determinar el futuro cumplimiento de los pacientes (R. A. Emsley, 1999), la elección de la dosis mínima eficaz capaz de producir una mejoría sin inducir efectos adversos podría mejorar el cumplimiento, la actitud hacia la medicación, el pronóstico a largo plazo y la mejora de la calidad de vida de estos pacientes (Gallhofer, Bauer, Gruppe, Krieger, & Lis, 1996; Huq, 2004; McGorry et al., 2011). Dosis más altas, en cambio, estarán a menudo asociadas a un cumplimiento terapéutico pobre (Fleischhacker, Oehl, & Hummer, 2003; H. Jackson et al., 2001), debido a los efectos adversos derivados de dicho tratamiento (Salimi et al., 2009).

Con todo, es preciso considerar que en algunos casos el beneficio del tratamiento no es inmediato y podrían pasar semanas antes de observar en los PEPs una mejoría de los síntomas (Czuchta & Ryan, 1999; Merlo et al., 2002). Este período puede oscilar entre una y diez semanas (R. Emsley, Rabinowitz, & Medori, 2006; Schennach-Wolff et al., 2010), por lo que efectuar cambios prematuros de antipsicótico o de la dosis prescrita sin haber esperado el tiempo necesario para observar el posible efecto no resulta práctico (Merlo et al., 2002). En el supuesto de no haberse producido una respuesta transcurridas 6 u 8 semanas, la Asociación Internacional de Psicosis Temprana (*International Early Psychosis Association* —IEPA—) recomienda la sustitución del fármaco prescrito por otro antipsicótico atípico (International Early Psychosis Association writing group, 2005).

Es necesario incidir en que, pese a la remisión de los síntomas, los pacientes que se han recuperado de un PEP deberían continuar con el tratamiento antipsicótico un tiempo prudencial. Sin embargo, no existe un claro consenso en cuanto a la duración que debería tener dicho tratamiento (Bradford et al., 2003). El mantenimiento del antipsicótico resultará decisivo en el buen pronóstico del paciente (Wyatt, 1991), mientras que su discontinuación precoz podrá llevar consigo la reaparición de los síntomas, incluso transcurridos varios meses desde la interrupción del tratamiento (Czuchta & Ryan, 1999). En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda prolongar el uso de los antipsicóticos al menos 12 meses tras el inicio de la remisión de los síntomas (World Health Organization, 2012). Pasado dicho periodo, el continuar o no con el tratamiento dependerá de la valoración del especialista en salud mental y de las preferencias del paciente y de sus familiares (World Health Organization, 2012). Los expertos recomiendan tener presente la gravedad del PEP a la hora de decidir la duración del tratamiento de mantenimiento (Addington, 2002). En los casos más graves o en los que se observe una respuesta lenta, la IEPA sugiere que el tratamiento continúe durante 2 años tras la remisión sintomática (International Early Psychosis Association writing group, 2005). En el supuesto de no haberse producido una recuperación completa durante dicho tiempo pero sí se observase un beneficio en el paciente fruto del tratamiento, los ASG deberían mantenerse al menos entre 2 y 5 años, reservando el tratamiento más allá de los 5 años para los pacientes que presenten recaídas frecuentes (International Early Psychosis Association writing group, 2005).

Por último, es también común la utilización de fármacos ansiolíticos, antidepresivos y estabilizadores del humor como tratamiento coadyuvante a los antipsicóticos, en función de la sintomatología concreta de cada paciente. En los últimos años se ha hecho, a la par, especial hincapié en la investigación de fármacos capaces de mejorar el rendimiento cognitivo —frecuentemente afectado en los pacientes con psicosis— por su estrecha vinculación al pronóstico funcional, aunque por el momento no existe ningún fármaco que haya sido aprobado para tal fin (J.A. Lieberman et al., 2007).

1.1.4.2 Intervenciones psicosociales

A pesar de la eficacia de los ASG sobre los síntomas psicóticos, a menudo los pacientes continúan experimentando síntomas residuales incapacitantes. Además, estos

fármacos no han demostrado ofrecer ventajas sobre el funcionamiento de los pacientes en áreas de la vida cotidiana, como el mantenimiento del empleo o las relaciones sociales (J. R. Bustillo, Lauriello, & Keith, 1999). Es por ello por lo que, para mejorar el pronóstico y la calidad de vida, es importante que los programas de intervención estén diseñados para dar respuesta a las necesidades inmediatas de cada paciente (International Early Psychosis Association writing group, 2005). En esta línea, el modelo de estadificación clínica distingue diferentes fases de la enfermedad según la progresión de la misma. Este modelo permitirá no sólo evaluar el punto del curso de la enfermedad en que se encuentran los pacientes, sino también escoger los tratamientos más apropiados y seguros para dicha fase, evaluando su efectividad, con el fin de mejorar el pronóstico y prevenir la progresión a fases posteriores (McGorry, 2010; Piskulic et al., 2015).

Existen diferentes intervenciones de carácter psicosocial que han demostrado ser útiles en el tratamiento de los pacientes con un PEP. En la práctica, estas intervenciones pueden ser útiles en la prevención de recaídas, en el afrontamiento de la enfermedad, la mejora del funcionamiento social y ocupacional, así como de la capacidad de desenvolverse de forma independiente (Lehman et al., 2004), especialmente si se aplican desde las fases tempranas de las psicosis. Estas estrategias se basan en los principios del aprendizaje y la modificación de conducta (Zabala Rabadán & Rapado Castro, 2014) y están especialmente indicadas cuando se detectan casos de mala adherencia, riesgo de suicidio, consumo de tóxicos o problemas en el seno familiar (International Early Psychosis Association writing group, 2005). A continuación se describen las intervenciones psicosociales que han recibido una mayor evidencia científica en cuanto a su efectividad en el tratamiento de los PEPs:

- **La terapia cognitivo-conductual (TCC).** Esta terapia es útil como complemento del tratamiento farmacológico en los episodios agudos, con el objetivo de promover la participación activa del paciente en el tratamiento, reducir el riesgo de recaídas y mejorar su funcionamiento. Además, la TCC resulta eficaz para reducir la intensidad de los delirios y las alucinaciones en los pacientes resistentes al tratamiento, mostrándoles las inconsistencias e irracionalidades de su sistema de creencias; posibilitando la generación de explicaciones alternativas a sus síntomas; y ayudándoles a que atribuyan las alucinaciones a fuentes internas (Dickerson, 2000; Lehman et al., 2004). Esta terapia persigue la normalización de la experiencia

psicótica, de cara a vencer el estigma y disminuir el sentimiento de malestar asociado a los síntomas, proporcionando al paciente estrategias para sobrellevar la enfermedad (Dickerson, 2000). No obstante, sus efectos en los PEPs no parecen perdurar en ausencia de un tratamiento continuado (H. J. Jackson et al., 2008; Tarrier et al., 2004).

- **El entrenamiento en habilidades sociales.** Este entrenamiento fue concebido para que los pacientes pudieran adquirir las habilidades sociales e instrumentales necesarias para hacer frente a las demandas de la vida en comunidad y del autocuidado. Su objetivo es que los pacientes puedan mejorar su funcionamiento social y solventar los problemas cotidianos que pudieran acaecer en los diferentes ámbitos de sus vidas, como por ejemplo las relaciones interpersonales, el ocio o el trabajo (J. Bustillo et al., 2001).
- **La terapia familiar.** La terapia familiar posibilita no sólo afianzar las metas establecidas en la terapia individual, sino también abordar las necesidades de la propia familia y modificar su funcionamiento, dotándoles de esperanza y cierta sensación de control (Zabala Rabadán & Rapado Castro, 2014). Es una herramienta que proporciona a las familias información sobre la enfermedad, consejo, estrategias de resolución de problemas, apoyo emocional, y un entrenamiento en la identificación de señales de potenciales recaídas, en la mejora de la comunicación y en el de manejo del estrés (NICE, 2014; Zabala Rabadán & Rapado Castro, 2014). Está especialmente indicada cuando se observan recaídas frecuentes o una recuperación más lenta (International Early Psychosis Association writing group, 2005), ya que ha demostrado ser efectiva en la prevención de recaídas y rehospitalizaciones (J. Bustillo et al., 2001). Dado que los PEPs se hallan en un momento vital en el que el grado de interacción con sus familias de origen es mayor, es probable que el efecto de la terapia familiar sea más fuerte en estas etapas iniciales que en fases posteriores de la enfermedad (Killackey, 2009).
- **La rehabilitación cognitiva.** Su objetivo es abordar los déficits cognitivos inherentes a las psicosis, observables desde las fases iniciales de la enfermedad e incluso antes del debut de la misma (Caspi et al., 2003; Fuller et al., 2002). El perfil de afectación en los PEPs parece ser similar al detectado en pacientes con una mayor cronicidad (Zabala Rabadán & Balanzá-Martínez, 2014; Zabala Rabadán & Bustillo Iceta, 2014), por lo que no parece ser consecuencia de la medicación, la

cronicidad o la institucionalización (Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt, & Andreasen, 1999). Algunos de los dominios cognitivos más alterados son la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, el aprendizaje y memoria verbal, o el funcionamiento ejecutivo (Bilder et al., 2000; Brekke, Kay, Lee, & Green, 2005; Brune, Abdel-Hamid, Lehmkamper, & Sonntag, 2007; Nuechterlein et al., 2004). Mediante la planificación de una intervención rehabilitadora individualizada en estos dominios se perseguirá lograr unos resultados duraderos y generalizables al resto de áreas de la vida del paciente (Medalia & Choi, 2009; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011), por la estrecha vinculación entre los déficits cognitivos y el pronóstico funcional (M. F. Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000). Existen dos tipos de programas de rehabilitación cognitiva, los que mejoran la cognición mediante la práctica repetida de ejercicios para entrenar las áreas deficitarias y aquellos que enseñan a compensar el deterioro (Piskulic et al., 2015; Zabala Rabadán & Penadés Rubio, 2014). En los pacientes con un trastorno psicótico debería priorizarse este último tipo de rehabilitación cognitiva, centrándose en el entrenamiento de habilidades alternativas y en la aportación de estrategias de compensación del deterioro (Eack, Greenwald, Hogarty, & Keshavan, 2010; Eack, Hogarty, et al., 2010; McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, & Mueser, 2007; Zabala Rabadán & Penadés Rubio, 2014). Dada la mayor plasticidad neuronal durante las fases tempranas de la enfermedad, ha sido propuesto que los beneficios de la rehabilitación cognitiva podrían ser mayores en esta etapa (Wykes et al., 2009). Los estudios llevados a cabo en PEPs sugieren que la rehabilitación cognitiva tiene consecuencias beneficiosas no sólo en varios de los dominios cognitivos afectados sino también en el pronóstico funcional y en las relaciones sociales de estos pacientes (Eack, Hogarty, Greenwald, Hogarty, & Keshavan, 2007; Ueland & Rund, 2004, 2005; Wykes et al., 2007; Zabala Rabadán & Penadés Rubio, 2014). Asimismo, estudios que han empleado resonancia magnética estructural para medir el efecto a nivel cerebral de la rehabilitación cognitiva apreciaron un efecto neuroprotector sobre la pérdida de sustancia gris de las áreas cerebrales comprometidas en las alteraciones cognitivas (Zabala Rabadán & Penadés Rubio, 2014).

- **Los programas de empleo con apoyo.** Dado que el PEP habitualmente sucede en un período de desarrollo vocacional, es frecuente que muchos pacientes no puedan

completar sus estudios o encontrar/mantener un trabajo estable (Killackey, 2009) viéndose obligados a reexaminar sus metas (Bradford et al., 2003). Por este motivo, resulta clave la implementación de programas específicos para que estos pacientes puedan no sólo completar su formación, sino también recibir oportunidades de acceso al empleo, promoviendo su inserción en el mercado laboral y el mantenimiento de un empleo remunerado sin ser discriminados por su condición psíquica. El programa de este tipo que dispone de una mayor evidencia empírica y que dispone de un gran potencial en el abordaje del desarrollo vocacional de los pacientes con un PEP es el programa de Inserción y Apoyo Laboral Individualizado —*Individual Placement and Support*, IPS— (Drake, Bond, & Becker, 2012; Killackey, Jackson, & McGorry, 2008). Estudios llevados a cabo durante las fases iniciales de la enfermedad han referido haber logrado tasas de empleo y educación del 85% con este programa (Killackey, Jackson, et al., 2008; Nuechterlein et al., 2008).

Para que estos programas minimicen, en cierto modo, las recaídas, la progresiva discapacidad de los pacientes, maximizando su funcionalidad, y sus efectos perduren en el tiempo, algunos expertos recomiendan su implementación durante el período de 5 años posterior al PEP (período crítico) (Bertelsen et al., 2007; Harris et al., 2005; Nordentoft et al., 2002).

1.1.5 Pronóstico de un primer episodio psicótico

Pese a la eficacia de los antipsicóticos modernos y a su perfil más benigno de efectos extrapiramidales, el fracaso terapéutico continúa produciéndose hasta en un 30% de las psicosis (Fellows et al., 2003). En pacientes cumplidores tratados con dosis terapéuticas la falta de respuesta puede ser el resultado tanto de los procesos bioquímicos encargados de la transformación de la dosis del fármaco en la concentración final en el lugar de acción (farmacocinética) (Abdel-Rahman & Kauffman, 2004), como de los mecanismos bioquímicos que traducen esa concentración final en el efecto del fármaco (farmacodinamia) (Waldman, 2010).

Existe evidencia que indica que la ausencia de mejoría tras las dos primeras semanas de la instauración del tratamiento antipsicótico parece ser un predictor fiable de la posterior falta de respuesta clínica del paciente (Chang, Lane, Yang, & Huang, 2006; Kemp

et al., 2011; Leucht, Busch, Kissling, & Kane, 2007). Además, algunos autores han advertido que los pacientes que en el comienzo de la enfermedad presentan mayor severidad clínica, pobre conciencia de enfermedad y de las consecuencias de la misma, y una peor respuesta al tratamiento farmacológico no sólo serán más proclives al abandono de la medicación, sino que también exhibirán, con mayor probabilidad, un peor curso clínico y un funcionamiento social deficitario (J. A. Lieberman, 2002; Mintz, Dobson, & Romney, 2003). Por el contrario, el que un paciente muestre una buena respuesta inicial al tratamiento será un buen predictor de una menor tasa de recaídas y de un mejor pronóstico (Birchwood, 2002). Varios investigadores han sugerido que esto está también ligado al país de residencia: los pacientes con esquizofrenia que habitan en países en vías de desarrollo parecen presentar tasas de remisión significativamente más altas y un mejor pronóstico en términos de funcionamiento social y laboral que los pacientes procedentes de países occidentales industrializados (G. Harrison et al., 2001; Isaac, Chand, & Murthy, 2007). En cualquier caso, no cabe duda de que el cumplimiento terapéutico resulta el factor pronóstico más relevante a la hora de estimar el curso evolutivo que seguirá un paciente desde el momento de su debut (Segarra Echebarría et al., 2014). El tratamiento continuado con antipsicóticos reducirá el riesgo de estos pacientes de sufrir una recaída (Bradford et al., 2003).

Aunque los pacientes con un PEP suelen presentar tasas de respuesta y remisión sintomática superiores a las de los pacientes crónicos (J. A. Lieberman et al., 1998; May et al., 1981; D. G. Robinson et al., 1999; Sheitman et al., 1997), también sufren un mayor número de recaídas fruto de una pobre adherencia al tratamiento (Crow, MacMillan, Johnson, & Johnstone, 1986; Gitlin et al., 2001; Kane et al., 1983; D. Robinson et al., 1999; Tohen et al., 1992). La interrupción voluntaria del tratamiento es frecuente entre los pacientes con un PEP tras la mejoría inicial de los síntomas (J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003), aunque en la mayoría de los casos viene motivada por una escasa conciencia de enfermedad o la aparición de efectos adversos. Esta decisión de abandonar la medicación puede poner en peligro la recuperación del paciente, ya que, según algunos autores, el porcentaje de tiempo vivido con síntomas psicóticos activos durante los dos años posteriores al debut de la enfermedad parece ser el mejor predictor de pronóstico a largo plazo (G. Harrison et al., 2001). En este sentido, períodos más largos de psicosis sin tratar han sido asociados a un peor curso y a una mayor discapacidad 15 años después del PEP (G. Harrison et al., 2001).

Las tasas de adherencia en pacientes con un PEP del espectro de la esquizofrenia durante el primer año de intervención indican que el 41% de los pacientes exhibe un buen cumplimiento, mientras que el 20% muestra un cumplimiento parcial, y el 39% un claro incumplimiento (Coldham, Addington, & Addington, 2002). Los pacientes con un mal cumplimiento parecen ser más jóvenes, con un debut temprano, mayor presencia de síntomas positivos y de recaídas, frecuente consumo de alcohol y cannabis, y una escasa conciencia de enfermedad (Coldham et al., 2002). Asimismo, el incumplimiento frecuentemente parece estar asociado a una peor calidad de vida y a una menor probabilidad de rodearse de familiares involucrados en el tratamiento de los pacientes (Coldham et al., 2002).

En un amplio estudio internacional en el que se realizó un seguimiento durante 25 años a pacientes con psicosis, los autores clasificaron a los pacientes en función de su debut (agudo/insidioso), curso de la enfermedad (simple/episódico) y pronóstico (bueno/malo) (G. Harrison et al., 2001). El 26% del total de pacientes presentó un pronóstico pobre, frente a un 74% con buen pronóstico. En términos generales, el haber padecido un curso episódico de la enfermedad estaba vinculado a un mejor pronóstico que el de aquellos con un curso simple. Concretamente, entre los pacientes que presentaban un mejor pronóstico, el 6% había presentado un debut agudo y un curso simple; el 39% un inicio agudo y un curso episódico; el 8% un inicio insidioso y un curso simple; y el 21% un inicio insidioso y un curso episódico. En cuanto a los pacientes con un peor pronóstico, un 8% había tenido un inicio agudo de la enfermedad y un curso simple; un 5% un inicio agudo y un curso episódico; un 11% un inicio insidioso y un curso simple; y un último 3% un inicio insidioso y un curso episódico (G. Harrison et al., 2001).

Por otra parte, en un metaanálisis posterior de 37 estudios de PEPs que englobó un total de 4.100 pacientes a los que se les había realizado un seguimiento medio de $35,1 \pm 6$ meses (Menezes, Arenovich, & Zipursky, 2006), los autores observaron una elevada heterogeneidad en las categorías empleadas para clasificar el pronóstico de los pacientes. Las categorías más frecuentemente empleadas fueron buen y mal pronóstico. El 42% de los pacientes reclutados en los estudios que habían empleado estas dos categorías presentaba un buen pronóstico y el 27% un pronóstico pobre. Entre los predictores asociados a un mejor pronóstico se encontraba la combinación del tratamiento farmacológico con intervenciones psicosociales y pertenecer a un país en vías de desarrollo.

Sin embargo, más allá del curso de la enfermedad, el pronóstico de estos pacientes en cuanto a salud y calidad de vida tampoco es halagüeño. Por un lado, se estima que únicamente en torno al 20 o 30% de los pacientes será capaz de llevar una vida independiente, mantener un trabajo y tener relaciones interpersonales satisfactorias (Grebbe & Cancro, 1989). A este papel limitante de la psicosis habría que añadir el alto riesgo de padecer una mala salud física (NICE, 2014) y una menor expectativa de vida que aquellos individuos no afectados por la enfermedad. Ha sido señalado que los pacientes que desarrollarán una esquizofrenia tendrán una probabilidad 2,9 veces mayor que la población general de morir como resultado de causas naturales, fundamentalmente fruto de dolencias cardiovasculares (Ruschena et al., 1998). Como complemento a las patologías médicas concurrentes que pueden sufrir (diabetes, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares,...), estos pacientes a menudo presentan una serie de factores de riesgo adicionales prevenibles relacionados con su estilo de vida que no harán más que exacerbar el problema preexistente y reducir su esperanza de vida, como es el caso del elevado consumo de tabaco, tóxicos o alcohol, el sedentarismo y los hábitos alimenticios inadecuados (entre un 40% y un 62% de los pacientes con esquizofrenia son obesos o padecen sobrepeso) (T. J. Lambert, Velakoulis, & Pantelis, 2003).

Finalmente, otro factor que contribuye a explicar la alta mortalidad detectada en los pacientes con psicosis es el suicidio. Los pacientes con esquizofrenia tendrán una probabilidad nueve veces superior a la de los individuos de la población general de cometer suicidio (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009), incluso en ausencia de sintomatología depresiva destacable, como resultado de síntomas psicóticos como pueden ser las alucinaciones o la paranoia (Bradford et al., 2003). Este riesgo será también mayor que el de los pacientes con trastornos afectivos (Sartorius et al., 1987). Aunque las tasas de suicidio en los pacientes con esquizofrenia varían entre estudios (Caldwell & Gottesman, 1990), se estima que entre un 20 y un 40% de estos pacientes llevará a cabo alguna tentativa de suicidio en su vida (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009; Modestin, Zarro, & Waldvogel, 1992), de los cuales únicamente morirá en torno al 10% (Miles, 1977). Por su parte, los suicidios resultan 2,7 veces más habituales en pacientes con un PEP que en pacientes crónicos, siendo el riesgo especialmente elevado durante el primer año de la enfermedad (S. Brown, 1997; Nordentoft et al., 2004). Entre los factores de riesgo se encuentra ser joven; varón (se han detectado

tasas más elevadas de suicidio en hombres que en mujeres (Seeman, 1986)); haber sufrido diversas recaídas y un deterioro significativo a nivel funcional; tener conciencia real de las consecuencias de la enfermedad (el deterioro que implica, el estigma,...); padecer depresión y experimentar sentimientos de desesperanza (pérdida de fe en su futuro, en el tratamiento, y que se produzca un choque entre la realidad y las expectativas y el plan de vida que el paciente tenía antes de desarrollar la enfermedad) (Caldwell & Gottesman, 1990). El establecer un tratamiento antipsicótico adecuado resultará, por tanto, una importante medida preventiva de los suicidios en los pacientes con un PEP (Bradford et al., 2003).

1.2 LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS

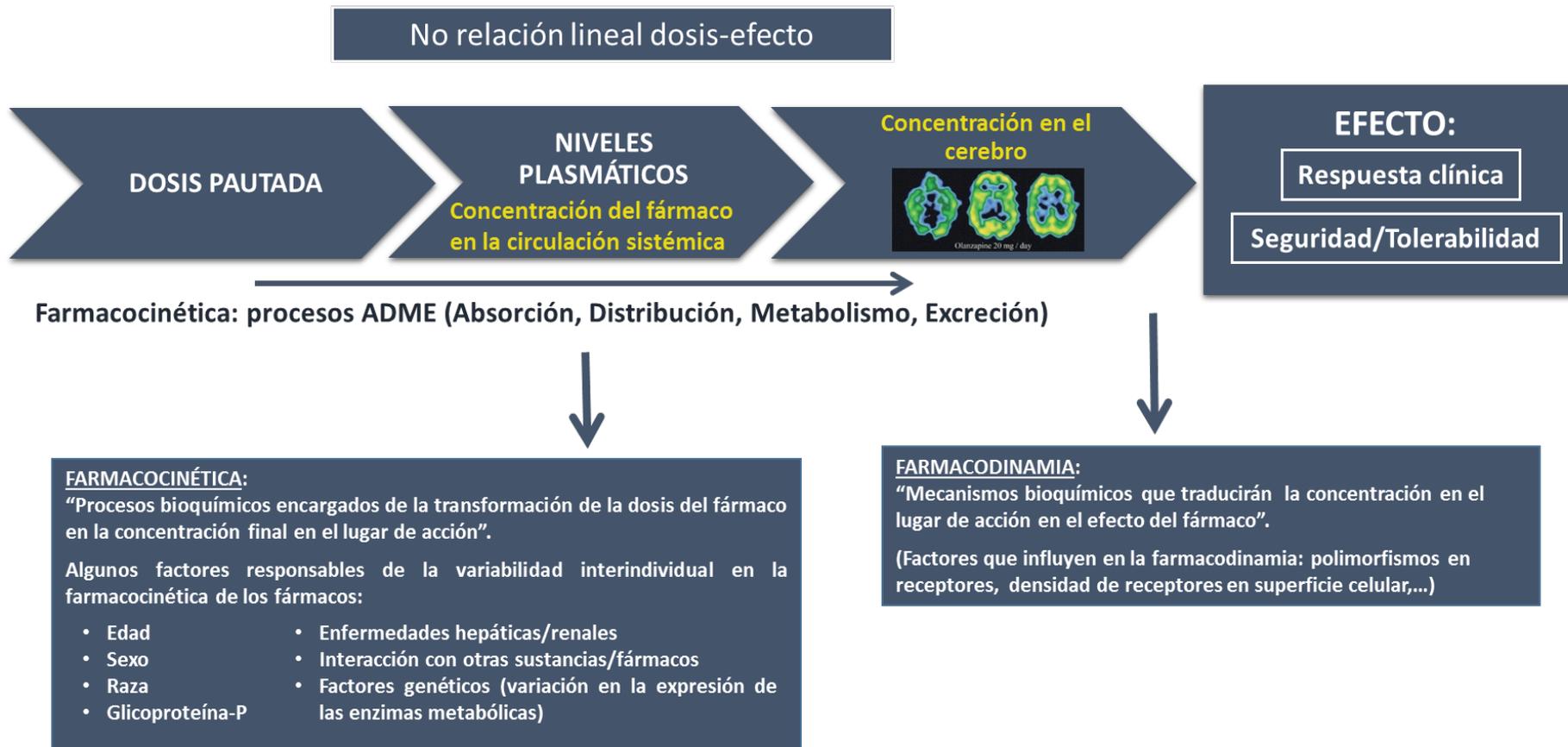
Teniendo en cuenta que, como ha sido mencionado anteriormente, el abandono de la medicación antipsicótica es para algunos autores el mejor indicador de una recaída a corto plazo (Birchwood, 2002), las tasas de incumplimiento terapéutico observadas desde los inicios de la enfermedad resultan alarmantes (Segarra Echebarría et al., 2014). Es por ello que uno de los principales retos del tratamiento de pacientes con un PEP es lograr que no se produzca el abandono de la medicación antipsicótica (J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003), con vistas a mejorar su pronóstico clínico y funcional. En este aspecto, y considerando que los clínicos no siempre son capaces de predecir de forma fiable la adherencia de sus pacientes (Byerly et al., 2007; Sajatovic, Velligan, Weiden, Valenstein, & Ogedegbe, 2010), la monitorización terapéutica de fármacos (MTF —en inglés *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM—) ha sido propuesta como una herramienta biológica objetiva para medir el cumplimiento de los pacientes.

La MTF constituye un acercamiento a la medicina personalizada (Wallerstedt & Lindh, 2015), pues supone la medición de las concentraciones de un determinado fármaco y de sus metabolitos, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones clínicas sobre un determinado paciente. Dicha medición acostumbra a efectuarse en muestras de suero o plasma, sin que parezca existir un consenso sobre cuál de los dos medios es mejor (Hiemke et al., 2011). Por el contrario, la cuantificación de las concentraciones empleando muestras de saliva no parece ser un método tan eficaz, pese a tratarse de un método menos invasivo (Aman et al., 2007; Aps & Martens, 2005; Kaufman & Lamster, 2002), ya que únicamente permite detectar la porción del fármaco libre (no ligado a proteínas) que correspondería

como máximo al 10% de la concentración total (Hiemke et al., 2011). Por su parte, otros medios como el líquido cefalorraquídeo, la orina, el cabello, las lágrimas o la leche materna no han sido validados con este fin (Hiemke et al., 2011).

El poder conocer la concentración de un fármaco, de manera individualizada, resulta especialmente relevante debido a la elevada variabilidad existente en la farmacocinética interindividual, fruto no sólo de las particularidades genéticas en el metabolismo de los fármacos, sino también de otros factores como la edad, el género, la presencia de enfermedades concomitantes o la interacción con otros psicofármacos prescritos (Bengtsson, 2004; Brosen, 1996; Hiemke, 2008a, 2008b; Jaquenoud Sirot et al., 2009; Jaquenoud Sirot, van der Velden, Rentsch, Eap, & Baumann, 2006; Klotz, 2009; G. Zhang, Jr, & Bartlett, 2008) (ver figura 1.1). La gran variabilidad interindividual observada en las concentraciones plasmáticas de pacientes tratados con la misma dosis, la mayor correlación entre la ocupación de receptores y las concentraciones plasmáticas que con la dosis prescrita (Hiemke et al., 2004), y el efecto dispar que una misma dosis es capaz de provocar en distintos pacientes, han llevado a algunos autores a sugerir que los niveles plasmáticos del fármaco podrían ser un indicador más preciso del efecto terapéutico que la dosis. Según este planteamiento, mediante la identificación de las concentraciones plasmáticas asociadas a una mayor respuesta y tolerabilidad, la MTF podría contribuir a determinar la dosis óptima con menor riesgo de toxicidad para cada paciente, adaptando el tratamiento a sus características individuales (Bishara et al., 2013; Hiemke et al., 2011). Con todo, la utilidad de la monitorización de antipsicóticos en la estimación de la respuesta clínica de los pacientes o la severidad de los efectos adversos es aún motivo de debate, encontrando, como se podrá ver más adelante, un número muy reducido de estudios al respecto en la literatura y ofreciendo éstos resultados contradictorios y poco concluyentes (Bishara et al., 2013; P. S. Chen et al., 2004; Lopez & Kane, 2013; Mauri et al., 2007; Sparshatt, Taylor, Patel, & Kapur, 2009, 2010).

Figura 1.1 Proceso seguido por los fármacos desde su ingesta



En cualquier caso, lo que parece evidente es que, para que la MTF resulte útil, ésta deberá estar adecuadamente integrada en el tratamiento de los pacientes (Hiemke et al., 2011). Este es un punto difícil, ya que, a pesar de que la MTF ha formado parte de la práctica clínica en psiquiatría desde 1970 (Asberg, Cronholm, Sjoqvist, & Tuck, 1970), no es considerada un procedimiento rutinario y es frecuentemente infrutilizada (Conca et al., 2011; Medori, Mannaert, & Grunder, 2006; Taylor, Paton, & Kapur, 2015; Zernig et al., 2004), salvo en el caso de algunos fármacos concretos que requieren controles estrictos para prevenir la toxicidad (como puede ser la clozapina, ciertos estabilizadores del humor como el litio, la carbamazepina o el ácido valproico, y algunos antidepresivos tricíclicos como la clomipramina, la imipramina o la nortriptilina (Conca et al., 2011; Hiemke et al., 2011)). Al mismo tiempo, estudios sistemáticos han demostrado que el uso inadecuado de la monitorización terapéutica de fármacos está muy extendido (Hiemke et al., 2011). Ante ello, y con el objetivo primordial de mejorar la práctica que de esta herramienta se hace en psiquiatría, el grupo multidisciplinar de expertos en monitorización terapéutica de fármacos llamado *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP), compuesto por psiquiatras, farmacólogos, bioquímicos, químicos y otros profesionales procedentes de hospitales e instituciones académicas y no académicas de Alemania, Austria, Suiza e Italia, lleva más de una década elaborando diversas guías que ha ido actualizando para incorporar los últimos conocimientos surgidos en la literatura de este campo (Baumann et al., 2004; Hiemke et al., 2011). Estas guías no sólo han sido aceptadas por un gran número de laboratorios y profesionales clínicos, sino que han sido traducidas al francés (Baumann et al., 2006) y al alemán (Hiemke, Baumann, Laux, & Kuss, 2005), y son frecuentemente citadas en la literatura científica.

Tanto las guías de referencia de la AGNP como otras guías de expertos publicadas (Hiemke et al., 2011; Taylor et al., 2015) parecen coincidir en una serie de aspectos que, antes de la recogida de cualquier muestra, han de ser tomados en consideración para garantizar la obtención de resultados fiables. En los próximos **10 puntos** se detallarán dichas cuestiones (consultar la **tabla 1.1** en busca de un resumen):

Tabla 1.1 Resumen de las indicaciones de la AGNP para el correcto uso de la monitorización terapéutica de fármacos

1. Existencia de un motivo justificado.
2. Extracción tras alcanzar el estado estacionario del fármaco.
3. Respetar el intervalo dosis-extracción recomendado para cada formulación.
4. Recogida de información adicional relevante (datos sociodemográficos, dosis, medicación...).
5. Utilización de un método analítico correctamente validado.
6. Consultar los rangos terapéuticos recomendados para cada fármaco (compaginarlo con observaciones clínicas).
7. Monitorización de metabolitos activos.
8. Considerar posibles interacciones con fármacos/sustancias inhibidoras o inductoras enzimáticas.
9. Considerar posibles particularidades genéticas.
10. Considerar la posible influencia de la glicoproteína-P.

1. **Motivo.** Únicamente debe solicitarse el análisis con una razón muy clara y evidencia de que el resultado proporcionará respuesta a dicha pregunta (Hiemke et al., 2011). Las situaciones en las que las guías de referencia recomiendan efectuar la MTF son:

- En caso de cambio de la fórmula oral de un fármaco a una depot, o viceversa.
- A modo de comprobación de haber pautado una dosis adecuada tras el inicio del tratamiento farmacológico o la modificación de la dosis. Esto resulta especialmente recomendable con fármacos cuyos rangos terapéuticos sean estrechos y bien definidos.
- Por razones de seguridad cuando se prescriban fármacos que así lo exijan por protocolo (litio, clozapina, ácido valproico,...).
- Ante sospecha de falta de adherencia o ausencia de mejora con las dosis recomendadas de un fármaco. La MTF serviría como comprobación objetiva de que el fármaco se hallara o no en la concentración óptima en el organismo.
- Cuando se observen conjuntamente efectos adversos y respuesta clínica en un paciente tratado con dosis dentro del rango recomendado para un determinado fármaco. La MTF podría servir para clarificar si los efectos

adversos fueran el resultado de concentraciones plasmáticas supratrapéuticas (Hiemke et al., 2011).

- A fin de prevenir la pérdida de eficacia del fármaco o una posible intoxicación cuando el paciente esté siendo comedicado con fármacos inductores o inhibidores enzimáticos.
- Como prevención de futuras recaídas y hospitalizaciones durante el seguimiento de los pacientes. Algunos autores han referido que las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de clozapina son capaces de predecir las recaídas (Gaertner, Gaertner, Vonthein, & Dietz, 2001; Ulrich et al., 2003) y hospitalizaciones de los pacientes con esquizofrenia (Stieffenhofer et al., 2011).
- En caso de prescripción de un fármaco sustrato de la isoenzima CYP1A2 (i.e., olanzapina, clozapina,...) a un paciente fumador.
- Cuando se detecten particularidades genéticas que pudieran influir en el metabolismo del fármaco.
- Si el paciente padece alguna enfermedad comórbida que pudiera tener repercusión a nivel farmacocinético (p. ej. insuficiencia renal o hepática, enfermedades cardiovasculares...).
- A fin de garantizar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de grupos especiales de pacientes (mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y adolescentes, ancianos e individuos con discapacidad intelectual (Hiemke et al., 2011)).
- A modo de garantizar la adherencia de pacientes en el contexto forense, con el fin de disminuir el riesgo de que se desencadenen conductas violentas (Topiwala & Fazel, 2011).
- Ante sospecha de que un paciente estuviera automedicándose con una versión del fármaco que pudiera no cumplir con los estándares de pureza, aumentando, consiguientemente, el riesgo de sufrir interacciones (Hiemke et al., 2011).

2. **Estado estacionario del fármaco.** La medición de las concentraciones de plasma únicamente es útil cuando el fármaco ha alcanzado el estado estacionario o

situación de equilibrio (Hiemke et al., 2011; Taylor et al., 2015). Es decir, cuando, tras la administración repetida de dicho fármaco, en cada intervalo de administración la cantidad eliminada del mismo es igual a la cantidad que alcanza la circulación sistémica, repitiéndose los mismos valores con cada dosis administrada (Carcas Sansuán & García Vega, 2003). Esto sucede tras aproximadamente 4 o 5 vidas medias desde el comienzo del tratamiento o la modificación de la dosis prescrita (Carcas Sansuán & García Vega, 2003; Hiemke et al., 2011; Taylor et al., 2015).

- 3. Elección del momento adecuado para la extracción.** A la hora de efectuar la extracción es fundamental tener presente la hora exacta en que se administró la última dosis y el tiempo transcurrido desde entonces. Cuando se trata de medicación administrada por vía oral, suele ser recomendable realizar las extracciones sanguíneas a primera hora de la mañana, entre 11 y 13 horas tras la toma nocturna (Verdura Vizcaíno, Ballesteros Sanz, & Sanz-Fuentenebro, 2012). En caso de haber prescrito que la medicación sea tomada en una única dosis diaria por la mañana, las guías de expertos recomiendan efectuar la extracción 24 horas tras la última toma, justo antes de la siguiente dosis (Hiemke et al., 2011). Por último, en lo que respecta a los pacientes tratados con formulaciones depot, la extracción debería realizarse al final del periodo interdosis; esto es, justo antes de la administración de la siguiente inyección (Hiemke et al., 2011). Los expertos advierten que recoger las muestras fuera del intervalo horario recomendado podría inducir a confusión a la hora de interpretar los resultados de los análisis más que servir como fuente de información (Taylor et al., 2015), desperdiciando recursos de forma innecesaria (P. Chen et al., 2003).
- 4. Datos importantes a recoger.** En el momento de la obtención de la muestra es fundamental recabar una serie de datos que servirán de ayuda a la hora de interpretar los posteriores resultados del laboratorio. Entre ellos destacan: el código del paciente; sus datos sociodemográficos; el diagnóstico clínico; la medicación y la dosis prescrita; la hora exacta de la última dosis y de la extracción; la razón para llevar a cabo la monitorización; y, finalmente, un breve resumen del estado del paciente (severidad de la enfermedad, mejoría clínica, y presencia y gravedad de efectos adversos) (Hiemke et al., 2011).

5. **Método analítico a emplear.** Los expertos recomiendan la utilización de aquellos métodos de laboratorio que hayan sido correctamente validados y que cumplan los siguientes seis parámetros fundamentales: precisión, exactitud, selectividad, sensibilidad, reproducibilidad, y estabilidad (Hiemke et al., 2011). En este sentido, la cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS, por sus siglas en inglés *High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*) es considerada la técnica analítica líder para la cuantificación de niveles de antipsicóticos (Sampedro et al., 2012).

6. **Rangos terapéuticos recomendados.** La MTF asume que existe una ventana terapéutica —o rango terapéutico en las concentraciones plasmáticas—, dentro de la cual se produce una máxima respuesta a los psicofármacos, a la vez que se minimiza el riesgo de experimentar efectos adversos (Hiemke et al., 2011). Siguiendo esta idea, las concentraciones plasmáticas de los pacientes pueden ser clasificadas como *subterapéuticas* (concentraciones inferiores al nivel mínimo eficaz requerido para producir una respuesta en el paciente, aumentando el riesgo de sufrir una recaída), *terapéuticas* (aquellas situadas entre la concentración mínima eficaz y la concentración máxima segura para el paciente. Estas concentraciones estarían asociadas a una mayor probabilidad de respuesta clínica o remisión sintomática), o *supraterapéuticas* (concentraciones superiores al intervalo seguro y eficaz, y que, por lo tanto, aumentarían el riesgo de provocar toxicidad en los pacientes) (Hiemke et al., 2011; Taylor et al., 2015; Verdura Vizcaíno et al., 2012). Por ello, a la hora de interpretar los resultados de las determinaciones plasmáticas, es preciso consultar las guías de referencia de MTF en busca de los rangos terapéuticos recomendados para cada fármaco analizado. En la **tabla 1.2** pueden consultarse los rangos terapéuticos para los ASG más comúnmente prescritos en psiquiatría.

Tabla 1.2 Nivel de recomendación para el uso de la MTF, rangos terapéuticos y niveles de alerta en las concentraciones para los principales ASG

| <u>Antipsicótico</u> | <u>Nivel recomendación^a</u> | <u>Concentración terapéutica (Respuesta clínica)</u> | <u>Niveles de alerta (Efectos adversos)^b</u> | <u>Metabolito</u> |
|----------------------|--|---|--|----------------------|
| Amisulprida | 1 | <ul style="list-style-type: none"> • 200-500 ng/ml (Sparshatt et al., 2009) • Recomendado: 200-320 ng/ml. | <ul style="list-style-type: none"> • >640 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) • Efectos extrapiramidales: >320 ng/ml. | |
| Aripiprazol | 2 | <ul style="list-style-type: none"> • 150-210 ng/ml (Sparshatt et al., 2010) • 150-500 ng/ml (Hiemke et al., 2011) | <ul style="list-style-type: none"> • >300 ng/ml • Efectos adversos ligeros: 210-249 ng/ml (Kirschbaum, Muller, et al., 2008) • 1000 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) | Dehidroaripiprazol |
| Clozapina | 1 | <ul style="list-style-type: none"> • 200-420 ng/ml (Olesen, 1998; Spina, Avenoso, Facciola, Scordo, et al., 2000) • 350-500 ng/ml (Taylor et al., 2015) • 250-700 ng/ml (www.clozapinacomoopcion.es) | <ul style="list-style-type: none"> • >700 ng/ml menor mejoría (Liu et al., 1996). • Taylor et al. recomiendan administrar anticonvulsivo si niveles >500-600 ng/ml (Taylor et al., 2015). • Niveles ≈1000 ng/ml toxicidad manifiesta. 1000 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) • Concentración >350 ng/ml desde inicio posible toxicidad innecesaria. | Norclozapina |
| Olanzapina | 1 | <ul style="list-style-type: none"> • 20-80 ng/ml (Hiemke et al., 2011) | <ul style="list-style-type: none"> • >80 ng/ml efectos adversos (Rao, Hiemke, Grasmader, & Baumann, 2001). • >100 ng/ml toxicidad severa. • >160 ng/ml algún caso de muerte registrado (Rao et al., 2001). • 150 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) | N-Desmetilolanzapina |
| Paliperidona | 2 | <ul style="list-style-type: none"> • 20-52 ng/ml (Nazirizadeh et al., 2010) • 20-60 ng/ml (Hiemke et al., 2011) | <ul style="list-style-type: none"> • >60 ng/ml. • 120 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) | |

| <u>Antipsicótico</u> | <u>Nivel recomendación^a</u> | <u>Concentración terapéutica (Respuesta clínica)</u> | <u>Niveles de alerta (Efectos adversos)^b</u> | <u>Metabolito</u> |
|---|--|--|---|-------------------|
| Quetiapina | 2 | <ul style="list-style-type: none"> • 27-387 ng /ml (Sparshatt, Taylor, Patel, & Kapur, 2011) • 100-500 ng/ml (Hiemke et al., 2011) | <ul style="list-style-type: none"> • 1000 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) | Norquetiapina |
| Risperidona (Fracción activa = RSP + 9-OH-RSP)* | 2 | <ul style="list-style-type: none"> • 20-60 ng/ml (recomendada) (Baumann et al., 2004) | <ul style="list-style-type: none"> • >74ng/ml efectos adversos parkinsonianos. • 120 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) | 9-OH-Risperidona |
| Ziprasidona | 2 | <ul style="list-style-type: none"> • 50-130 ng/ml (Vogel et al., 2009) • 50-200 ng/ml (Hiemke et al., 2011) | <ul style="list-style-type: none"> • 400 ng/ml nivel de alerta laboratorio (Hiemke et al., 2011) | |

^a La AGNP diferencia 4 niveles de recomendación para el uso de la MTF: 1 = Altamente recomendado; 2 = Recomendado; 3 = Útil; 4 = Potencialmente útil (Hiemke et al., 2011).

^b En la mayoría de casos, niveles de alerta basados en mediciones de niveles plasmáticos e informes de toxicidad. En otros, definidos arbitrariamente como el doble del límite superior del intervalo terapéutico (Hiemke et al., 2011).

* RSP = risperidona; 9-OH-RSP = 9-hidroxi-risperidona (metabolito de la risperidona).

En caso de no existir un rango terapéutico aceptado para un fármaco concreto, los niveles plasmáticos únicamente podrían emplearse para comprobar el cumplimiento terapéutico del paciente o detectar una posible toxicidad (Taylor et al., 2015). No obstante, los rangos terapéuticos propuestos en las guías de expertos no son necesariamente aplicables a todos los pacientes, y son tan sólo orientativos. Determinados pacientes podrían exhibir una buena respuesta clínica con concentraciones fuera del intervalo terapéutico, o incluso tolerar bien concentraciones elevadas del fármaco sin precisar un ajuste de la dosis (Taylor et al., 2015). Por este motivo, las guías de referencia recomiendan compaginar los resultados de las determinaciones plasmáticas con las observaciones clínicas de dicho paciente (Taylor et al., 2015), sin perder de vista el objetivo último de la MTF: la identificación de la concentración óptima para cada paciente (Bengtsson, 2004; Preskorn, 2009).

7. **Monitorización de los metabolitos.** En el caso de algunos psicofármacos, como sucede con la risperidona, los metabolitos derivados del compuesto original contribuyen de forma activa a producir el efecto clínico global del fármaco. En tales casos, la monitorización terapéutica debería incluir la cuantificación de dichos metabolitos (Hiemke et al., 2011). Otros fármacos, en cambio, darán lugar a metabolitos farmacológicamente inactivos que no contribuirán al efecto clínico global del compuesto.

8. **Interacción con otros fármacos.** Como se ha mencionado anteriormente, uno de los factores que tiene el potencial de alterar la farmacocinética de los pacientes y que aumenta el riesgo de que se produzcan interacciones es la administración concomitante de fármacos o sustancias que posean propiedades inhibitoras o inductoras a nivel enzimático (Hiemke et al., 2011). Los inhibidores e inductores más potentes son todos aquellos fármacos o sustancias que sean sustrato de la misma isoenzima y que compitan por ella para ser metabolizados (Spina & de Leon, 2007, 2014). En esta línea, los sistemas involucrados en la mayoría de interacciones que se producen con los ASG a nivel metabólico son el citocromo P450 (CYP 450) —máximo responsable del metabolismo de la mayoría de ASG—, y, en menor medida, el sistema uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) (Cozza, Armstrong, & Oesterheld, 2003). La inducción enzimática es una respuesta

adaptativa que protege a las células ante agentes xenobióticos (Spina & de Leon, 2007). Como resultado de la coadministración de inductores enzimáticos, generalmente se produce una disminución de la concentración del compuesto original, lo que podría conducir a la exacerbación de los síntomas psicóticos. Esto es distinto en los profármacos (compuestos inactivos que necesitan de la biotransformación para crear metabolitos activos), en los que la inducción enzimática produciría un aumento de la actividad farmacológica o de la toxicidad del fármaco (Spina & de Leon, 2007). Por el contrario, los fármacos o sustancias inhibidoras enzimáticas suelen ocasionar un aumento de las concentraciones del ASG objeto de estudio, que podría provocar efectos adversos no deseados que repercutieran en el cumplimiento terapéutico del paciente (Bergemann, Frick, Parzer, & Kopitz, 2004). La discontinuación de dicho inhibidor tiende a desencadenar una disminución de las concentraciones, que podrá llevar consigo una pérdida de eficacia del tratamiento antipsicótico (Spina & de Leon, 2014). Por ello, los expertos recomiendan revisar la dosis del ASG prescrito en caso de iniciar o discontinuar el tratamiento con un inhibidor enzimático. Así, pese a que, en algunas ocasiones, las interacciones entre los compuestos son beneficiosas (aumento de la eficacia del fármaco o reducción del riesgo de experimentar efectos adversos), en otras podrán resultar perjudiciales para el paciente (disminución de la eficacia o aumento de la toxicidad) (E. Spina & D. Italiano, 2015), por lo que las concentraciones deberían ser estrechamente monitorizadas para efectuar los ajustes pertinentes en la dosis prescrita.

9. **Considerar posibles particularidades genéticas.** En ausencia de fármacos que pudieran explicar una disminución o aumento de los niveles plasmáticos, el observar concentraciones inexplicablemente altas o bajas, inconsistentes con la dosis prescrita, podría ser un indicio de que el paciente presentara un perfil metabólico anormal. Las enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos —especialmente las isoenzimas CYP— presentan una elevada variabilidad genética (polimorfismos) que influirá en la forma en que los pacientes metabolizan y responden al fármaco prescrito. En este aspecto, existen cuatro fenotipos posibles en función del número de alelos funcionales que posea el paciente (ver **tabla 1.3**): 1) *metabolizadores pobres*; 2) *metabolizadores intermedios*; 3) *metabolizadores extensivos*; y 4) *metabolizadores ultrarrápidos*.

Tabla 1.3 Fenotipos metabolizadores según el número de alelos funcionales

| FENOTIPO | NÚMERO DE ALELOS FUNCIONALES | CONSECUENCIA |
|---|--|---|
| Metabolizador pobre (lento) | 2 alelos no funcionales (alelos sin actividad enzimática funcional). | <ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones plasmáticas más elevadas de lo normal. • Posibilidad de experimentar efectos adversos. • No producción de metabolitos farmacológicamente activos (Hiemke et al., 2011). |
| Metabolizador intermedio | 1 alelo inactivo y 1 normal; o 2 alelos con actividad reducida. | <ul style="list-style-type: none"> • Procesamiento de los fármacos más lento que los metabolizadores extensivos. |
| Metabolizador extensivo (normal) | 2 alelos activos (actividad enzimática normal). | <ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo correcto en el tiempo esperado. |
| Metabolizador ultrarrápido | Más de 2 copias de alelos activos. | <ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo de los fármacos demasiado rápido. • Posibilidad de no alcanzar rangos terapéuticos y requerir dosis más elevadas. |

Conocer el fenotipo de los pacientes podría proporcionar al clínico información adicional para ayudarle a elegir el fármaco y la dosis adecuados para cada paciente, disminuyendo la probabilidad de que aparezcan efectos adversos (fruto de concentraciones supratrapéuticas del fármaco) o una ausencia de respuesta (producto de la presencia de concentraciones subterapéuticas) (de Leon, Susce, et al., 2005). La MTF supone, pues, un buen complemento al genotipado, ya que, además de servir para identificar a metabolizadores poco corrientes, aporta información de hasta qué punto el fenotipo del paciente producirá una alteración en las concentraciones del fármaco en el plasma, aspecto que el genotipado no es capaz de predecir por si mismo (J. Y. Park et al., 2006; P. W. Park, Seo, Ahn, Kim, & Park, 2009; Steimer et al., 2005).

10. **Glicoproteína-P.** La actividad farmacológica de un psicofármaco depende de su disponibilidad en el cerebro. Sin embargo, para que el fármaco pueda llegar hasta allí y producir el efecto buscado, primero deberá atravesar, mediante difusión pasiva, dos barreras que separan al cerebro de la sangre, y cuya función es protegerlo contra agentes químicos potencialmente dañinos: la barrera hematoencefálica y la barrera hematocefalorraquídea (de Lange, 2004). El paso de estas barreras está regulado por varios transportadores de eflujo, entre los cuales destaca el papel de la Glicoproteína-P (Pgp). La Pgp es una proteína transportadora,

codificada por el gen MDR-1 (*Multiple Drug Resistance-1*), y perteneciente a la superfamilia de proteínas que utilizan la energía de hidrólisis del nucleótido Adenosín Trifosfato (ATP) para llevar a cabo su función de transporte (superfamilia ABC, por sus siglas en inglés *ATP Binding Cassette*) (Kirschbaum, Henken, Hiemke, & Schmitt, 2008). La Pgp está presente en diversos órganos y actúa como mecanismo de defensa ante agentes xenobióticos, impidiendo que estos penetren en las células, interfiriendo en la farmacocinética de los fármacos (Ayrton & Morgan, 2001; J. H. Lin, 2003) y favoreciendo su eliminación. Muchos de los antipsicóticos frecuentemente pautados en la actualidad –como la olanzapina y la risperidona– son lipofílicos (lo que facilita que el fármaco libre, no ligado a proteínas plasmáticas, pueda atravesar las células endoteliales y la barrera hematoencefálica), y, al mismo tiempo, son sustrato de la Glicoproteína-P (J. H. Lin & Yamazaki, 2003). La Pgp se encuentra también presente en la barrera hematoencefálica, interceptando los fármacos lipofílicos cuando tratan de atravesar la membrana lipídica, y limitando su acceso al Sistema Nervioso Central (SNC) (Bauer, Hartz, Fricker, & Miller, 2005; Demeule et al., 2002; Higgins & Gottesman, 1992; Loscher & Potschka, 2005; Sasongko et al., 2005), reduciendo su efecto clínico (Ayrton & Morgan, 2001). Experimentos con ratones *knock-out* carentes de Pgp funcional en la barrera hematoencefálica han descrito la presencia de niveles del fármaco en cerebro al menos 20 veces superiores que los observados en ratones *wild type* con Pgp no manipulada (Linnet & Ejsing, 2008). Por consiguiente, la concentración del fármaco en el cerebro estará determinada por la diferencia entre la cantidad del fármaco que atraviesa la barrera mediante procesos de entrada (difusión pasiva y absorción activa) y la cantidad del fármaco que la Pgp expulsa al exterior mediante procesos de extrusión (J. H. Lin & Yamazaki, 2003). El efecto provocado por la Pgp será especialmente relevante cuando los fármacos sean administrados en dosis orales bajas, ya que, a dosis altas su actividad puede llegar a ser saturada (J. H. Lin, Chiba, & Baillie, 1999). Cuando fármacos sustratos de la Pgp sean administrados junto con inhibidores o inductores de la misma, las consecuencias farmacocinéticas serán similares a las observadas en la inhibición o inducción de las isoenzimas CYP (J. H. Lin & Yamazaki, 2003). La inhibición de la Pgp aumentará la distribución en los tejidos y la exposición sistémica de los sustratos de la Pgp, mientras que la inducción provocará el efecto contrario (J. H. Lin, 2003; Schinkel & Jonker, 2003). A su vez, la actividad de la Pgp parece estar estrechamente ligada a la de la

isoenzima CYP3A4 (por sustratos compartidos), defendiendo ambas al organismo, de forma coordinada, ante agentes xenobióticos (González Álvarez, Cabrera Pérez, & Bermejo Sanz, 2015), y resultando difícil discernir la contribución de cada una de ellas en las interacciones de los fármacos (J. H. Lin & Yamazaki, 2003). Igualmente, ha sido señalado que la existencia de polimorfismos genéticos en la Pgp tendrá la misma relevancia clínica que las enzimas metabolizadoras a la hora de explicar la variabilidad farmacocinética de los pacientes (Ayrton & Morgan, 2001; Hiemke et al., 2011); no obstante, y a pesar de la importancia que está cobrando esta teoría, la investigación a este respecto es aún limitada.

Con todo, para garantizar el beneficio clínico de la monitorización es necesario hacer un uso apropiado de la información disponible y realizar una correcta interpretación de las concentraciones detectadas. Mientras que niveles plasmáticos iguales a cero son indicativos de una clara ausencia de cumplimiento en los días previos a la extracción, niveles superiores a cero podrían apuntar tanto a un cumplimiento errático, como a un cumplimiento total, o a un no cumplimiento permanente camuflado por la reciente toma de alguna dosis (Taylor et al., 2015). Dada la complejidad de dicha interpretación y las numerosas variables implicadas en la farmacocinética de los pacientes, la MTF precisa de un trabajo multidisciplinar y de la estrecha comunicación entre los clínicos y el personal del laboratorio (Hiemke et al., 2011). Como se ha podido apreciar, a la hora de interpretar los resultados es necesario considerar no sólo si las concentraciones plasmáticas se encuentran dentro del rango terapéutico, sino también si éstas son consistentes con la dosis prescrita (Hiemke et al., 2011). Asimismo, será fundamental tener en cuenta si, en el momento de la obtención de la muestra, el fármaco estaba siendo administrado en una única dosis diaria o en varias a lo largo del día (Hiemke et al., 2011). El hallar concentraciones desproporcionadas con respecto a la dosis prescrita constituye una señal de alerta de la existencia de factores individuales que pudieran estar alterando la farmacocinética del medicamento administrado. La obtención de muestras en distintos puntos del seguimiento aportará al clínico evidencia de la constancia del paciente en la toma de la medicación y ayudará a conocer su perfil metabólico (Hiemke et al., 2011).

En los próximos subapartados se profundizará en las características de dos de los ASG más frecuentemente prescritos: la olanzapina y la risperidona. Además, se hará

referencia a los principales resultados encontrados en los estudios de MTF disponibles hasta la fecha de los que estos dos ASG han sido objeto.

1.2.1 Olanzapina

1.2.1.1 Características generales

La olanzapina es un ASG derivado de tienobenzodiazepina, indicado en el tratamiento agudo y de mantenimiento en la esquizofrenia y otras psicosis, en las cuales existe un predominio de síntomas positivos y/o negativos. Este fármaco resulta también efectivo en la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos de los pacientes con un trastorno bipolar (Bhana, Foster, Olney, & Plosker, 2001; Cipriani, Rendell, & Geddes, 2009; García, 2013).

Según estudios publicados, la eficacia de la olanzapina ha demostrado ser superior a la del haloperidol en términos de reducción de síntomas negativos (C. M. Beasley, Jr., Sanger, et al., 1996; C. M. Beasley, Jr., Tollefson, et al., 1996) y prevención de recaídas (Tran, Beasley, & Street, 1996), presentando, a su vez, mayores tasas de retención de pacientes que otros antipsicóticos convencionales (J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003). Conforme a los resultados de una revisión sistemática publicada hace unos años, su eficacia también parece ser ligeramente mayor que la de otros ASG, como el aripiprazol, la quetiapina, la risperidona o la ziprasidona, en lo que respecta al estado mental general de los pacientes y a su adherencia (Komossa, Rummel-Kluge, et al., 2010).

La olanzapina ha sido comercializada como un ASG con una menor propensión a causar efectos extrapiramidales, discinesia tardía y agranulocitosis que los antipsicóticos típicos (C. M. Beasley et al., 1999; C. M. Beasley, Jr., Sanger, et al., 1996; F. Bymaster et al., 1999; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; Mauri et al., 2005), lo cual contribuye a una mejor adherencia de los pacientes (Montes, Ciudad, Gascon, & Gomez, 2003). A su vez, en comparación con otros ASG, Komossa et al. detectaron que la olanzapina estaba asociada a una incidencia de efectos secundarios extrapiramidales ligeramente superior a la de la quetiapina, pero menor que la de la risperidona o la ziprasidona (Komossa, Rummel-Kluge, et al., 2010). En cuanto a los niveles de prolactina, algunos autores han sugerido que la olanzapina podría aumentarlos en mayor medida que el aripiprazol, la clozapina y la

quetiapina, pero menos que la risperidona (Komossa, Rummel-Kluge, et al., 2010) o el haloperidol (J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003). Con todo, al igual que sucede con la clozapina, el tratamiento con olanzapina ha sido frecuentemente asociado a un incremento sustancial del peso en comparación con otros antipsicóticos de primera y segunda generación (Buchanan et al., 2010; Duggan et al., 2005; M. Lambert et al., 2005; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003), hecho que ocasionalmente puede derivar en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, anomalías metabólicas y problemas cardiovasculares, en una magnitud similar a la observada con clozapina (Allison et al., 1999; Citrome, 2007; Haddad & Sharma, 2007; Kantrowitz & Citrome, 2008; Melkersson, Hulting, & Brismar, 2000; Newcomer, 2005, 2007; Newcomer & Haupt, 2006; Russell & Mackell, 2001). Este riesgo de la olanzapina, pese a su eficacia demostrada, ha llevado a suscitar algunas reservas en cuanto a su uso como fármaco de primera elección en pacientes con un PEP (Buchanan et al., 2010). Efectos adversos adicionales a menudo descritos en pacientes tratados con olanzapina son sedación, mareo, edema periférico, hipotensión ortostática, sequedad de boca, aumento del apetito, ansiedad, cefalea y aumento de la actividad enzimática (Baptista, Kin, Beaulieu, & de Baptista, 2002; Casey, 1997; Flanagan, 2008; Fulton & Goa, 1997; Haddad & Sharma, 2007; Kantrowitz & Citrome, 2008; Nemeroff, 1997; Virkkunen, Wahlbeck, Rissanen, Naukkarinen, & Franssila-Kallunki, 2002).

La estructura química y el perfil de unión a receptores de la olanzapina es similar al de la clozapina (C. M. Beasley, Jr., Tollefson, et al., 1996). Estudios *in vitro* han demostrado que la olanzapina presenta una gran afinidad por los receptores dopaminérgicos D₁, D₂, y D₄, los serotoninérgicos del subtipo 5-HT₂ y 5-HT₆, el muscarínico M₁, el adrenérgico α_1 y el histamínico H₁ (F. Bymaster et al., 1999; F. P. Bymaster et al., 1997; Richelson, 1999). Estas propiedades anti-alfa1-adrenérgicas y antihistaminérgicas relativamente potentes parecen ser las responsables del efecto sedante de la olanzapina (Bergemann et al., 2004; Fulton & Goa, 1997; Richelson, 1999). *In vivo*, la olanzapina actúa con especial fuerza sobre el receptor dopaminérgico D₂ y el serotoninérgico 5-HT_{2A}, mientras que presenta menor actividad sobre el dopaminérgico D₁ y el muscarínico M₁ (F. Bymaster et al., 1999). Su efecto sobre los receptores D₂ ha sido comparado con el que provoca el tratamiento con risperidona y los antipsicóticos clásicos, 25-50 veces superior al de la clozapina (Nordstrom et al., 1995; R. Zipursky et al., 1997).

Tras su administración oral, la olanzapina es absorbida con relativa lentitud por el sistema digestivo (Perry, Lund, Sanger, & Beasley, 2001), sin que la ingesta de alimentos parezca tener ningún efecto sobre la misma (Ereshefsky, 1996). Tras el metabolismo hepático de primer paso, su biodisponibilidad es de aproximadamente el 60% (Mauri et al., 2007). La olanzapina se adhiere a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida $\alpha 1$ (Callaghan, Bergstrom, Ptak, & Beasley, 1999).

La concentración plasmática máxima es alcanzada transcurridas 3-8 horas desde la toma (Callaghan et al., 1999; B. Green, 1999), y el estado estacionario tras una semana de tratamiento (Bishara et al., 2013; Mauri et al., 2005). La vida media de eliminación de la olanzapina en adultos sanos es de unas 33 horas (con una variabilidad interindividual de 21-54h) (Callaghan et al., 1999; Ereshefsky, 1996), lo cual hace posible su administración en dosis únicas diarias cada 24 horas.

La olanzapina es metabolizada de forma extensa a nivel hepático involucrando una serie de reacciones metabólicas como la hidroxilación, la N-glucuronidación, la N-oxidación y la N-dealquilación, aunque ninguno de los metabolitos resultantes de su biotransformación parece ser clínicamente activo (De Vane & Markowitz, 2000; Kassahun et al., 1997; Stahl, 2014). Los principales metabolitos circulantes son la 4'-N-desmetilolanzapina y el 10-N-glucurónido, aunque éste último no atraviesa la barrera hematoencefálica (Feiden, 1999; Sweetman, 2009). La isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 es responsable de alrededor del 50-60% del metabolismo de la olanzapina (de Leon, Armstrong, & Cozza, 2005; Spina & de Leon, 2007), siendo la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A4 (UGT1A4) la segunda enzima más importante (Botts et al., 2008; de Leon, 2003). Vías de metabolización menores son la enzima hepática flavin monooxigenasa 3 (FMO3) (Callaghan et al., 1999; Kassahun et al., 1997), y la isoenzima CYP2D6 (Callaghan et al., 1999).

1.2.1.2 Estudios de Monitorización Terapéutica de olanzapina

En los próximos subapartados se hará un recorrido por los principales estudios que han valorado la relación dosis-concentración-efecto de la olanzapina, revisando la evidencia disponible hasta la fecha a favor y en contra de la utilidad de la monitorización terapéutica de este ASG en las psicosis.

1.2.1.2.1 Dosis – niveles plasmáticos

Los estudios disponibles en la literatura que han analizado la relación entre la dosis prescrita de olanzapina y los niveles en plasma del fármaco han incluido únicamente muestras de pacientes crónicos con esquizofrenia, no encontrando datos en PEPs.

En uno de estos estudios de pacientes crónicos, Olesen y Linnet encontraron tan sólo una correlación débil (inferior a 0,5) entre la dosis y los niveles de olanzapina, debido a la gran variabilidad interindividual que existía en las concentraciones plasmáticas de pacientes tratados con la misma dosis (Olesen & Linnet, 1999).

Unos años más tarde, Bergemann et al., en cambio, sí hallaron una correlación lineal positiva y significativa entre la dosis media diaria de olanzapina y la concentración media detectada en el plasma ($r = 0,64$; $p < 0,001$) (Bergemann et al., 2004). Mauri et al. obtuvieron unos resultados similares entre la dosis y los niveles plasmáticos de olanzapina ($r = 0,42$; $p < 0,01$), aunque observaron una variabilidad interindividual considerable en las concentraciones de olanzapina, las cuales oscilaron entre los 5 y los 120 ng/ml (Mauri et al., 2005).

Al año siguiente, en un estudio llevado a cabo por Citrome et al., tras dividir a los sujetos en 3 grupos distintos en función de su dosis (10, 20 o 40 mg/día), los autores comprobaron que los niveles plasmáticos de olanzapina aumentaban de forma proporcional a la dosis administrada (Citrome et al., 2009). No obstante, como resultado de la elevada variabilidad en las concentraciones dentro de los grupos de pacientes tratados con una misma dosis, se observó cierto solapamiento en los intervalos de concentraciones entre los 3 grupos de dosis.

A su vez, Patel et al., en un estudio en el que analizaron muestras de olanzapina remitidas a lo largo de una década a un servicio de MTF del Reino Unido e Irlanda, hallaron que la concentración plasmática media de olanzapina aumentaba a medida que se iba incrementando la dosis (Patel et al., 2011). Los pacientes que recibían dosis más altas de olanzapina tenían una probabilidad mayor de presentar niveles plasmáticos iguales o superiores a 60 ng/ml. Sin embargo, al igual que lo observado en estudios previos, los pacientes mostraban una amplia variabilidad en los niveles del fármaco. La magnitud de dichas variaciones fue superior a la esperable por simples variaciones pico-valle.

Por último, en una revisión sistemática relativamente reciente, Bishara et al. encontraron también una relación lineal directa entre la dosis media prescrita de olanzapina y la concentración plasmática media detectada (R^2 ajustado = 84.40%; $p < 0.05$) (Bishara et al., 2013). Los autores observaron que una dosis media de 10 mg/día de olanzapina estaba asociada a una concentración media en plasma de 20 ng/ml, mientras que con una dosis media diaria de 20 mg/día se observaban niveles plasmáticos de 40 ng/ml.

Podría concluirse tras la revisión de los artículos de este subapartado que, a pesar de que la olanzapina parece mostrar una farmacocinética lineal proporcional a la dosis pautaada, los datos referentes a la amplia variabilidad interindividual existente en las concentraciones plasmáticas de pacientes tratados con una misma dosis parecen sugerir que la dosis podría no ser siempre un buen predictor de la concentración de olanzapina en plasma.

1.2.1.2.2 Dosis – ocupación de receptores

Algunos autores han señalado que la ocupación de receptores D_2 en el lóbulo temporal fruto del tratamiento con dosis terapéuticas de olanzapina es similar a la de aquellos pacientes tratados con haloperidol, risperidona, clozapina o amisulprida. En cambio, en áreas como el tálamo y, especialmente, en el cuerpo estriado, el índice de unión a receptores D_2 inducido por la olanzapina y otros ASG es inferior al observado como consecuencia del tratamiento con haloperidol (Bernardo et al., 2001; Xiberas et al., 2001).

Entre los estudios que han valorado la relación entre la dosis de olanzapina y la ocupación de receptores en pacientes con un PEP se encuentra los trabajos de Lavalaye et al., de Haan et al. o Zipursky et al (de Haan et al., 2003; Lavalaye et al., 1999; R. B. Zipursky, Christensen, et al., 2005). Lavalaye et al. compararon mediante tomografía computarizada de emisión monofotónica —*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT— la ocupación de receptores D_2 de pacientes con un PEP tratados con olanzapina o risperidona, y detectaron que ambos fármacos producían una ocupación estriatal elevada, dependiente de la dosis administrada (Lavalaye et al., 1999). Cuando se estudiaron los subgrupos específicos de pacientes tratados con las dosis más frecuentemente prescritas de cada fármaco (15 mg/día de olanzapina o 4 mg/día de risperidona), pudo apreciarse una ocupación significativamente menor en los pacientes tratados con 15 mg/día de olanzapina (62%) que los tratados con 4 mg/día de risperidona

(79%). Con todo, la variabilidad en la ocupación de receptores D₂ entre pacientes tratados con una misma dosis fue sustancial.

En el estudio doble ciego de de Haan et al. (de Haan et al., 2003), 24 sujetos que cumplían criterios de una esquizofrenia de inicio reciente fueron asignados a recibir una única dosis diaria de 7,5 mg/día de olanzapina o 2,5 mg/día de haloperidol. Tras 6 semanas de tratamiento, la SPECT reveló que los sujetos tratados con olanzapina presentaban una ocupación media de los receptores D₂ significativamente inferior a la de los pacientes tratados con haloperidol [51% (36%-67%) vs. 65,5% (45%-75%)]. En este caso también se observó una variabilidad interindividual importante en la ocupación de receptores de los pacientes, a pesar de haber sido tratados con dosis fijas de los fármacos. Merece la pena mencionar que, en dicho estudio, los sujetos con una ocupación entre el 60% y el 70% de los receptores D₂ presentaron una puntuación total más elevada en la Escala de Bienestar Subjetivo Durante el Tratamiento con Neurolépticos —*The Subjective Well-Being Under Neuroleptic Treatment Scale*, SWN— que la de aquellos con una ocupación superior al 70% o inferior al 60% de los receptores. Considerando que sólo un tercio de los pacientes tratados con 7,5 mg/día de olanzapina alcanzaron una ocupación del 60% de los receptores D₂, mientras que más de la mitad de los pacientes presentaron una ocupación del 45% o inferior a este porcentaje, los autores señalaron que los pacientes con esquizofrenia de inicio reciente que hayan sido tratados previamente con antipsicóticos probablemente necesitarán ser tratados con dosis de olanzapina superiores a dicha dosis para alcanzar la ocupación óptima de receptores.

Zipursky et al (R. B. Zipursky, Christensen, et al., 2005), en otro estudio doble ciego en el que se empleó tomografía por emisión de positrones —*Positron Emission Tomography*, PET—, aleatorizaron a 18 pacientes con un PEP a recibir una única dosis diaria de 5 mg/día de olanzapina o de 2 mg/día de haloperidol durante dos semanas, período tras el cual realizaron la primera medición de la ocupación de receptores D₂. Posteriormente, el equipo tuvo la posibilidad de efectuar un incremento gradual de la dosis inicial de los pacientes en dos ocasiones (en la segunda semana de tratamiento, hasta un máximo de 7,5-10 mg/día de olanzapina o 4-6 mg/día de haloperidol; y en la sexta semana, hasta un máximo de 20 mg/día en ambos fármacos). Transcurridas entre 10 y 12 semanas desde el inicio del tratamiento, los autores efectuaron una segunda medición de la ocupación de receptores D₂. Al contrastar los resultados de ambas mediciones, los autores

observaron que, en la primera, los pacientes tratados con olanzapina presentaban una ocupación media significativamente menor que la de aquellos que recibían haloperidol [63,4% (53%-73%) vs. 73% (61%-82%)]. En la segunda medición, por el contrario, no se pudieron detectar diferencias significativas en la ocupación de ambos fármacos [olanzapina 72% (62%-77%), haloperidol 78,7% (64%-89%)], superando en ambos el 70% de los receptores D₂. Los pacientes que presentaron una ocupación de al menos el 70% de los receptores D₂ presentaban una mayor probabilidad de responder al tratamiento (mejora del 20% en la puntuación total de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo —*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS—), independientemente del fármaco administrado. Antes estos resultados, los autores concluyeron que, a pesar de que la olanzapina actúa sobre otros receptores sobre los que no actúa el haloperidol —como el serotoninérgico 5-HT₂, el muscarínico M₁ o el histamínico H₁—, los pacientes tratados con uno u otro fármaco parecen requerir alcanzar niveles similares de ocupación de los receptores dopaminérgicos D₂ para alcanzar el efecto antipsicótico. En cambio, los autores no pudieron observar ninguna relación entre la ocupación de los receptores y la incidencia de efectos extrapiramidales o el aumento de los niveles de prolactina.

Por otra parte, en lo que respecta a los estudios con pacientes de mayor cronicidad que han valorado la relación entre la dosis de olanzapina y la ocupación de receptores, Kapur et al. hallaron empleando PET que, bajo cualquier dosis —incluso con la menor generalmente prescrita a pacientes adultos (5 mg/d)—, la olanzapina provocaba prácticamente la saturación de los receptores 5-HT₂. Esto es, todos los pacientes tratados con olanzapina, independientemente de su dosis, mostraban una ocupación superior al 90% de los receptores 5-HT₂ (Kapur et al., 1998). Sin embargo, en cuanto a los receptores D₂, los mismos autores observaron que la ocupación aumentaba a la par que lo hacía la dosis de olanzapina administrada (Kapur et al., 1998). Así, dosis de 5 mg/día estaban asociadas a un promedio de ocupación del 55% de los receptores D₂; dosis de 10 mg/día, a una ocupación del 73%; dosis de 15 mg/día al 75%; y dosis de 20 mg/día a alrededor del 83% de los receptores. El único paciente que recibió una dosis de 40 mg/día exhibió una tasa de ocupación de receptores D₂ del 88%.

No obstante, debe señalarse que estudios con animales han hallado que los niveles plasmáticos de olanzapina en estado estacionario parecen correlacionar mejor con las concentraciones en cerebro y en otros tejidos que la dosis pautaada (Aravagiri, Teper, & Marder, 1999). Por ello, la guía de la AGNP refiere que las concentraciones plasmáticas

podrían servir como un marcador sustitutivo válido de las concentraciones del fármaco en cerebro (Hiemke et al., 2011).

1.2.1.2.3 Dosis – efecto del fármaco (respuesta clínica/toxicidad)

En el presente subapartado se recoge la evidencia encontrada en la literatura relativa a la relación entre la dosis de olanzapina administrada y su efecto en los pacientes; es decir, se hará referencia a la asociación entre la dosis y la respuesta clínica o la toxicidad del fármaco.

Dosis – respuesta clínica

Aunque los estudios llevados a cabo con pacientes con un PEP no abundan, varios autores han manifestado que dosis de olanzapina de aproximadamente 10 mg/día resultan efectivas para tratar a gran parte de estos pacientes (Apiquian et al., 2003; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; Sanger et al., 1999). El estudio CAFE (*Comparison of Atypicals in First Episode of Psychosis*) confirmó este aspecto y, en él, McEvoy et al. observaron que el 64% de los pacientes con un PEP tratados con una dosis media de olanzapina de 11,7 mg/día (DE = 5,3) respondía clínicamente al tratamiento (puntuación ≤ 3 en todos los ítems de la PANSS, y una puntuación ≤ 3 en la subescala de severidad de la Escala de Impresión Clínica Global —*Clinical Global Impression Scale*, CGI—) (McEvoy et al., 2007).

En lo referente a los datos hallados con muestras de pacientes con una mayor cronicidad puede concluirse que existe evidencia encontrada acerca de la relación entre la dosis de olanzapina y la respuesta clínica al fármaco, y que la mayor parte de los datos apuntan hacia la ausencia de una relación clara entre estas variables. En uno de los primeros estudios llevados a cabo con este fármaco por la compañía Eli Lilly —fabricante de la olanzapina— durante la década de los 90, en el que 335 pacientes fueron aleatorizados a recibir diferentes dosis de olanzapina, haloperidol o placebo, el equipo investigador observó un patrón de incremento significativo en la mejoría clínica de los pacientes a medida que la dosis de olanzapina aumentaba. Esta mejoría fue observada tanto en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica —*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS— (en la puntuación total y en sus diferentes subescalas), como en la Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos —*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, SANS— y el CGI (en la subescala de mejoría clínica global y en la de gravedad de la enfermedad) (FID-

MC-HGAD Study team, 1995). Sin embargo, salvo por este estudio financiado por la propia compañía desarrolladora del fármaco, la evidencia parece señalar que no existe una relación directa entre la dosis de olanzapina prescrita a un paciente y la respuesta de éste al fármaco. En esta línea, Kinon et al. (Kinon et al., 2008), al aleatorizar una muestra de 599 pacientes a recibir 3 dosis fijas distintas de olanzapina (10, 20 o 40 mg/día), observaron que los pacientes de los 3 grupos presentaban una mejoría clínica estadísticamente significativa (cambio medio en la puntuación total de la PANSS), sin que fuera posible detectar diferencias en la respuesta de los pacientes en función de la dosis administrada.

Igualmente, en la revisión sistemática de Bishara et al., los autores concluyeron que la dosis de olanzapina no era un buen predictor de la respuesta clínica al fármaco (Bishara et al., 2013). En concreto, la mejoría clínica resultó prácticamente similar en los pacientes que recibían dosis iguales a 10 mg/día y los que tomaban dosis más elevadas. Dosis superiores a 10 mg/día no produjeron más que un beneficio terapéutico marginal. Por este motivo, Bishara et al. recomendaron emplear dosis de 10-15 mg/día, relegando la prescripción de dosis superiores a 15 mg/día para casos en los que se observe una respuesta insuficiente o se detecten niveles plasmáticos inferiores a 20 ng/ml con las dosis recomendadas. Con todo, las diferencias entre los distintos estudios incluidos en la revisión —en cuanto al diseño, tipo de pacientes incluidos, su gravedad, o las escalas empleadas para medir la respuesta— pudieron ser, en cierto modo, responsables de no observar una relación entre la dosis y la respuesta clínica.

Así, parece ser que, aunque no parece existir una relación directa clara entre la dosis prescrita de olanzapina y la respuesta al fármaco, tanto en los PEPs como en los pacientes con una historia más larga de episodios previos, dosis en torno a los 10-15 mg/día parecen ser suficientes para tratar los síntomas psicóticos. La administración de dosis superiores a éstas no parece proporcionar un mayor beneficio terapéutico.

Dosis – toxicidad (efectos adversos)

Al igual que en el caso anterior, los estudios llevados a cabo con PEPs en este sentido son escasos. Un ejemplo de ello es el estudio CAFE, en el que McEvoy et al. detectaron que el 80% de los PEPs a los que se les había recetado olanzapina ganaron por lo menos un 7% de su peso basal 52 semanas tras el inicio del tratamiento con dicho fármaco (McEvoy et al., 2007).

La evidencia aportada por los estudios que han valorado la asociación entre la dosis de olanzapina y la aparición de efectos adversos en pacientes crónicos resulta, sin embargo, algo más abundante y parece apuntar hacia la existencia de una relación directa entre dichas variables. En el estudio de la farmacéutica Lilly mencionado en el subapartado previo, sus responsables observaron que el grupo de pacientes tratados con las dosis más altas de olanzapina ($15 \pm 2,5$ mg/día) presentaban con mayor frecuencia efectos secundarios derivados del tratamiento (estreñimiento, sequedad de boca, mareo, astenia o acatisia) que los pacientes tratados con dosis bajas ($5 \pm 2,5$ mg/día) o medias ($10 \pm 2,5$ mg/día) (F1D-MC-HGAD Study team, 1995).

Otro ejemplo de ello son los datos aportados por Kapur et al. (Kapur et al., 1998). Estos autores observaron que los pacientes que recibían dosis superiores a 20 mg/día, además de presentar una ocupación que superaba el 80% de los receptores D₂, experimentaban una elevación en los niveles de prolactina y una mayor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales.

En esta misma línea, en un estudio posterior de Kinon et al., los pacientes tratados con dosis de 40 mg/día de olanzapina experimentaban un aumento significativo del peso y los niveles de prolactina en comparación con aquellos que tenían prescritas dosis de 10 mg/día (Kinon et al., 2008). Citrome et al. observaron los mismos resultados respecto a la ganancia de peso cuando compararon al grupo de pacientes que recibía una dosis de 10 mg/día frente al grupo que recibía 40 mg/día: cuanto mayor era la dosis de olanzapina administrada, mayor era el incremento en el peso de los pacientes (Citrome et al., 2009).

Esta información sugiere, por tanto, que la utilización de dosis de olanzapina superiores a las recomendadas podría contribuir, en parte, a que se produjeran efectos secundarios, tales como hiperprolactinemia, efectos extrapiramidales o incrementos en el peso de los pacientes.

1.2.1.2.4 Niveles plasmáticos de olanzapina – efecto (respuesta clínica/toxicidad)

El contenido del presente subapartado permitirá comprobar que existen muy pocos estudios que han analizado la relación concentración-efecto en los pacientes tratados con olanzapina, y todos ellos han empleado muestras de pacientes crónicos, no encontrando estudios en PEPs. Además, los autores de dichos trabajos no parecen haber llegado a una

conclusión definitiva acerca de la utilidad de la MTF en la valoración de la respuesta de un paciente o la aparición de efectos adversos. En los próximos párrafos se profundizará en los datos de los escasos estudios que han tratado de analizar dicha asociación en pacientes crónicos. En la **tabla 1.4** se puede consultar un resumen de los principales resultados de dichos trabajos.

Niveles – respuesta clínica

A pesar de que algunos estudios no han hallado ninguna relación significativa entre los niveles plasmáticos de olanzapina de los pacientes crónicos y la mejoría clínica (Citrome et al., 2009; Nozawa et al., 2008), otros autores, por el contrario, han encontrado evidencia a favor de tal asociación.

En el primer trabajo en el que se aportó información a este respecto, Perry et al. observaron una relación significativa entre las concentraciones de olanzapina en plasma y la respuesta clínica (disminución $\geq 20\%$ en la puntuación total de la BPRS) (Perry, Sanger, & Beasley, 1997). Estos autores, además, fijaron la concentración de olanzapina de 9,3 ng/ml como umbral de la respuesta clínica. Sin embargo, el estudio contó con la considerable limitación de que las muestras de plasma fueron obtenidas 24 horas tras la administración de la dosis, cuando la mayoría de los estudios en este campo habitualmente recogen las muestras 12 horas tras la toma de la medicación, tal y como sugieren las directrices de la AGNP.

En cambio, en un estudio posterior de los mismos autores en el que se analizó un conjunto de datos de concentraciones plasmáticas de olanzapina perteneciente al ensayo doble-ciego Norteamericano de olanzapina (en inglés conocido como *the North American double-blind olanzapine trial*), Perry et al. no encontraron ninguna relación significativa entre los niveles plasmáticos de olanzapina (muestras recabadas 12 horas tras la última dosis) y los cambios en la gravedad de la síntomas. No obstante, los autores señalaron que una concentración de olanzapina de 23,2 ng/ml podría ser un buen predictor de la respuesta terapéutica (reducción $\geq 20\%$ en la puntuación total de la BPRS y, además, una puntuación al final del estudio ≤ 3 en el CGI o una puntuación total en la BPRS ≤ 35) (Perry et al., 2001).

Tabla 1.4 Resumen trabajos niveles-efecto (respuesta/toxicidad) de la olanzapina

| Autores | Muestra pacientes | Duración | Dosis | Intervalo dosis-extrac. | Criterio respuesta clínica | Relación niveles-respuesta clínica | Relación niveles-toxicidad (efectos adversos) |
|------------------------------|---|--|--|--------------------------------|---|--|---|
| Perry et al. (1997) | 79 agudos con SZ (61 ♂, 18 ♀) | 6 semanas | Fijas: • 1 mg/día (n= 40). • 10 mg/día (n=39). | 24 horas | ≥ 20% BPRS total | <ul style="list-style-type: none"> • Relación significativa niveles OLZ y respuesta clínica. • Proponen punto de corte 9,3 ng/ml como umbral de respuesta. | |
| Perry et al. (2001) | 84 agudos con SZ (71 ♂, 13 ♀) | 6 semanas | Fijas, 3 grupos: • Bajas: 2,5-7,5 mg/día (n= 23). • Medias: 7,5-12,5 mg/día (n=30). • Altas: 12,5-17,5 mg/día (n=31). | 12 horas | ≥ 20% BPRS total y CGI ≤ 3 o BPRS ≤ 35. | <ul style="list-style-type: none"> • No asociación niveles OLZ y respuesta clínica. • Proponen 23,2 ng/ml como predictor de respuesta. | |
| Lane et al. (2002) | 13 con SZ (chinos) (4 ♂, 9 ♀) | 6 semanas | Dosis media: • Semana 2: 10 ± 0,0 mg/día • Semana 4: 13,8 ± 5,1 mg/día • Semana 6: 14,6 ± 4,8 mg/día | 12-15 horas | ≥ 50% MADRS total | <ul style="list-style-type: none"> • Correlación niveles OLZ y respuesta clínica. • Concentración ≥36 ng/ml predictor de respuesta. | |
| Skogh et al. (2002) | 194 pacientes psiquiátricos (Dx desconocido) (111 ♂, 83 ♀) | No referida (Datos de un servicio gratuito de MTF) | 2,5–40 mg/día | 13,5 horas (rango, 10-24) | ————— | | <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con efectos adversos niveles 22% más elevados (43% en monoterapia) —no escala, formulario “sí” o “no” y descripción del clínico—. |
| Fellows et al. (2003) | 53 espectro SZ (40 ♂, 13 ♀) | 6 semanas | 5-30 mg/día (Naturalista) | 13,5 horas | ≥ 20% PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • Correlación positiva (modesta) entre 23 ng/ml y respuesta clínica. • Proponen 23 ng/ml como marcador de respuesta. | <ul style="list-style-type: none"> • No relación niveles OLZ y puntuaciones efectos adversos (Escala SAS, BARS y AIMS). |

| Autores | Muestra pacientes | Duración | Dosis | Intervalo dosis-extrac. | Criterio respuesta clínica | Relación niveles-respuesta clínica | Relación niveles-toxicidad (efectos adversos) |
|------------------------------|---|---------------------------|---|---|---------------------------------|---|---|
| Mauri et al. (2005) | 54 agudos con SZ (38 ♂, 16 ♀) | 2 semanas | Dosis media: 15,3 ± 5,5 mg/día | 12 horas | % mejora en PANSS, BPRS y HRSD) | <ul style="list-style-type: none"> • Asociación curvilínea niveles OLZ y respuesta clínica. • Respuesta: 20-50 ng/ml. | <ul style="list-style-type: none"> • No asociación niveles OLZ y gravedad SEP o anticolinérgicos (escala EPSE y cuestionario de SEP y efectos anticolinérgicos). |
| Perry et al. (2005) | 39 agudos con SZ, SzA o SzF (31 ♂, 8 ♀) | 6 semanas | Dosis media: 12,5 ± 3,1 mg/día (6,1-17,1 mg/día) | 24 horas | ————— | | <ul style="list-style-type: none"> • Con niveles >20,6 ng/ml mayor probabilidad de incrementar ≥7% del peso basal. |
| Nozawa et al. (2008) | 51 crónicos con SZ (34 ♂, 17 ♀) | 38 ± 42 (4 - 144 semanas) | Dosis media: 15,7 ± 5,3 mg/día (5-20 mg/día) | 9 horas | Mejora en BPRS | <ul style="list-style-type: none"> • No relación niveles OLZ y respuesta clínica. • Correlación significativa niveles OLZ y mejora ítems <i>susplicacia, alucinaciones y embotamiento afectivo</i> de BPRS. | |
| Citrome et al. (2009) | 380 con SZ y SzA (256 ♂, 115 ♀) | 8 semanas | Fijas, 3 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/día (n=133). • 20 mg/día (n=125). • 40 mg/día (n=122). | Intervalo variable. Horas no especificadas. | ≥ 20% PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • No correlación entre niveles OLZ y respuesta clínica. | <ul style="list-style-type: none"> • Correlación positiva entre niveles OLZ y niveles prolactina. • Niveles OLZ no asociados a cambios en peso. |

Muestra, SZ = esquizofrenia; SzA = esquizoafectivo; SzF= esquizofreniforme. **Niveles**, OLZ = olanzapina. **Escalas**, *Respuesta*: PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS, Brief Psychotic Rating Scale; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression Scale; *Efectos adversos*: EPSE, Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects; SAS, Simpson Angus Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects; AIMS, Abnormal Involuntary Movements Scale; BARS, Barnes Akathisia Rating Scale. SEP = síntomas extrapiramidales.

Asociación
 No asociación
 Punto de corte propuesto
 No valorado en el estudio

También Fellows et al., por medio de curvas ROC —*Receiver Operating Characteristic*, o curva de la Característica Operativa del Receptor—, identificaron un punto de corte similar en las concentraciones plasmáticas de olanzapina (23 ng/ml – muestras recogidas 13,5 horas tras la toma) como marcador de respuesta clínica al tratamiento (reducción $\geq 20\%$ en la PANSS) (Fellows et al., 2003). No obstante, a pesar de que la asociación encontrada entre la concentración de 23 ng/ml y la respuesta clínica fue positiva, también fue muy modesta. La desviación de la curva ROC hacia la izquierda de la línea de identidad fue pequeña, identificando, como máximo, un 20% más de respondedores que de no respondedores. Por este motivo, Fellows et al. recomendaron el uso de la MTF únicamente a modo de complemento de la evaluación clínica.

En otro estudio, Mauri et al. hallaron una correlación significativa curvilínea entre los niveles de olanzapina y el porcentaje de mejora clínica (escala PANSS, BPRS y la de Hamilton de Depresión —*Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD*—) (Mauri et al., 2005). Ante estos datos, los autores refirieron que la eficacia clínica de la olanzapina podría estar asociada aproximadamente a concentraciones en plasma comprendidas entre los 20 y los 50 ng/ml.

Finalmente, Lane et al. detectaron una asociación entre los niveles plasmáticos de olanzapina y la respuesta clínica en los síntomas de depresión (descenso $\geq 50\%$ en la puntuación total de la Escala de Depresión Montgomery–Åsberg —*Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*—). Estos autores mantuvieron que una concentración de olanzapina en plasma igual o superior a 36 ng/ml (muestra extraída 12-15 horas tras la última dosis) era capaz de predecir la respuesta clínica de los síntomas del estado de ánimo (Lane et al., 2002).

Niveles – toxicidad (efectos adversos)

El volumen de estudios que ha analizado la asociación entre los niveles plasmáticos de olanzapina de pacientes crónicos y la severidad de los efectos adversos es aún menor que el que existe para la respuesta clínica. Además, la información que aportan dichos trabajos es, cuando menos, confusa.

Entre los estudios que han proporcionado evidencia a favor de la asociación niveles-efectos secundarios es posible encontrar el de Skogh et al. En dicho trabajo, Skogh y su equipo repararon en que la mediana de los niveles plasmáticos de olanzapina en los

pacientes que referían sufrir efectos secundarios derivados del tratamiento era un 22% superior a la de aquellos que no experimentaban efectos adversos (Skogh, Reis, Dahl, Lundmark, & Bengtsson, 2002). Esta diferencia en la concentración mediana aumentó hasta un 43% en los pacientes en monoterapia con olanzapina.

Por su parte, Perry et al. hallaron que las concentraciones de olanzapina superiores a 20,6 ng/ml estaban asociadas a producir, con una mayor probabilidad, incrementos clínicamente significativos en el peso corporal ($\geq 7\%$ del peso basal de los pacientes) (Perry et al., 2005).

En contraste a estos hallazgos, Fellows et al. no hallaron ninguna correlación significativa entre los niveles de olanzapina en plasma y las puntuaciones de efectos secundarios (puntuación total en la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales —*Abnormal Involuntary Movements Scale*, AIMS—; la Escala Simpson Angus de Efectos Secundarios Extrapiramidales —*Simpson Angus Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects*, SAS—, y la Escala de Acatisia de Barnes —*Barnes Akathisia Rating Scale*, BARS—) (Fellows et al., 2003).

Del mismo modo, tampoco en el estudio de Mauri et al. se observó evidencia de la existencia de una correlación entre los niveles plasmáticos de olanzapina y la severidad de efectos extrapiramidales o anticolinérgicos (evaluados mediante un cuestionario de efectos secundarios extrapiramidales y anticolinérgicos; y la puntuación total en la Escala de Evaluación de Efectos Secundarios Extrapiramidales —*Rating Scale for Extrapyrarnidal Side Effects*, EPSE—) (Mauri et al., 2005).

Por último, en el estudio más reciente del que se tiene constancia que haya valorado la relación entre los niveles plasmáticos de olanzapina y los efectos adversos, Citrome et al. no encontraron ninguna asociación entre las concentraciones de olanzapina y los cambios en el peso corporal; sin embargo, el aumento en los niveles plasmáticos sí estuvo ligado a un incremento en los niveles de prolactina (Citrome et al., 2009).

1.2.1.2.5 Variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina

A la luz de la amplia variabilidad interindividual frecuentemente observada entre las concentraciones plasmáticas de pacientes tratados con una misma dosis de olanzapina, diversos estudios han tratado de dar explicación a este fenómeno, investigando las causas

subyacentes a dichas variaciones. Los trabajos en este área han tenido un mayor éxito que aquellos que han investigado la relación dosis-concentración-efecto, pues en contraposición a la confusa información evidenciada en los apartados anteriores, los autores han alcanzado cierto grado de acuerdo en lo que respecta a las variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina.

En este aspecto, los autores parecen coincidir en que, ante una misma dosis, las concentraciones de olanzapina en plasma son más altas y la vida media del fármaco es considerablemente más larga en los pacientes de más edad (Callaghan et al., 1999; Ereshefsky, 1996), en las mujeres (Bigos et al., 2008; Kelly, Conley, & Tamminga, 1999; Patel et al., 2011; Seeman, 2004; Skogh et al., 2002) y en los no fumadores (Bergemann et al., 2004; Bigos et al., 2008; Botts et al., 2008; Callaghan et al., 1999; Citrome et al., 2009; Nozawa et al., 2008; Patel et al., 2011; Skogh et al., 2002) que en los pacientes de menor edad, los hombres y los fumadores. En lo referente a la raza, ha sido señalado que los pacientes afroamericanos tienden a exhibir concentraciones más bajas de olanzapina y un aclaramiento aparentemente más rápido que el observado en otras razas (Bigos et al., 2008; Citrome et al., 2009).

Con respecto a la interacción de la olanzapina con otros agentes que pudieran afectar su vida media, todas aquellas sustancias o fármacos con el potencial de inhibir o inducir las isoenzimas CYP o UGT involucradas en el metabolismo de la olanzapina alterarán, en mayor o menor medida, las concentraciones de este ASG en plasma, pudiendo reducir su eficacia o producir efectos secundarios. En este sentido, es especialmente notable la influencia de los agentes inductores o inhibidores de la CYP1A2 y de la UGT1A4. Los inhibidores de estas enzimas —como la fluvoxamina o la cafeína— reducirán el metabolismo de la olanzapina aumentando sus concentraciones en plasma (Bergemann et al., 2004; de Leon, 2004; de Leon, Armstrong, et al., 2005; Gurpegui, Aguilar, Martínez-Ortega, Diaz, & de Leon, 2004; Spina & de Leon, 2007); mientras que los inductores —como el tabaco o la carbamazepina— potenciarán el metabolismo del fármaco reduciendo sus niveles en el organismo (Bergemann et al., 2004; Botts et al., 2008; Olesen & Linnet, 1999). En la **tabla 1.5** se recogen las principales interacciones que han sido descritas con la olanzapina, como consecuencia de la coadministración de fármacos sustrato del sistema enzimático UGT, así como de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6.

Tabla 1.5 Interacciones farmacocinéticas descritas con olanzapina

| Tipo | Nombre | Mecanismo | Estudio | Efecto observado |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|---|
| <u>Antibióticos</u> | Ciprofloxacín | Potente inhibidor CYP1A2 | (Markowitz & DeVane, 1999) | Incremento significativo en concentraciones de olanzapina. (Concentraciones de olanzapina el doble de altas cuando se administró ciprofloxacín). |
| <u>Antidepresivos</u> | Fluvoxamina | Potente inhibición CYP1A2; débil inhibición CYP2D6 | (de Jong, Hoogenboom, van Troostwijk, & de Haan, 2001; Hiemke et al., 2002; Weigmann et al., 2001) | Disminución del aclaramiento de la olanzapina. Niveles de olanzapina aproximadamente el doble de altos en pacientes comedificados con fluvoxamina. |
| | Paroxetina | Inhibición CYP2D6 | (Gex-Fabry, Balant-Gorgia, & Balant, 2003) | Ligero aumento de niveles de olanzapina (32%). CYP2D6 papel menor en el metabolismo de la olanzapina. |
| | | | (Botts et al., 2008) | No efecto en los niveles de olanzapina. |
| Venlafaxina | Débil inhibición CYP2D6 | (Gex-Fabry et al., 2003) | Incremento del 27% en los niveles plasmáticos de olanzapina. | |
| <u>Antirretrovirales</u> | Ritonavir | Inducción CYP1A2 y/o UGT | (Penzak et al., 2002) | Reducción de la exposición sistémica a la olanzapina (descenso de sus concentraciones plasmáticas), pudiendo afectar a la respuesta de los pacientes. |
| <u>Eutimizantes</u> | Carbamazepina | Potente inducción CYP1A2 y UGT | (Licht, Olesen, Friis, & Laustsen, 2000; Linnet & Olesen, 2002; Lucas, Gilfillan, & Bergstrom, 1998; Olesen & Linnet, 1999; Skogh et al., 2002) | Estimulación de la biotransformación de la olanzapina, disminuyendo sus concentraciones en plasma (30-70%). |
| <u>Tabaco</u> | | Inducción CYP1A2 y UGT | (Bergemann et al., 2004; Bigos, Pollock, Stankevich, & Bies, 2009; Botts et al., 2008; Callaghan et al., 1999; Citrome et al., 2009; Nozawa et al., 2008; Patel et al., 2011; Penzak et al., 2002; Skogh et al., 2002) | Aumento del metabolismo de la olanzapina, favoreciendo su eliminación. Disminución de las concentraciones plasmáticas en los pacientes fumadores. |
| <u>Xantinas</u> | Cafeína | Inhibición CYP1A2 | (de Leon, 2004; Gurpegui et al., 2004) | Disminución del metabolismo de la olanzapina y aumento de sus concentraciones en plasma. |

*C_{max} = concentración plasmática máxima

Sin embargo, el tratamiento concomitante con otros fármacos frecuentemente empleados en psiquiatría como son los antidepresivos imipramina (Callaghan et al., 1997), duloxetina (Santoro et al., 2010), sertralina (Weigmann et al., 2001), citalopram (Botts et al., 2008) o mirtazapina (Zoccali et al., 2003) no parece producir cambios significativos en la farmacocinética de la olanzapina. Igualmente, los datos referentes al efecto de la fluoxetina sobre las concentraciones de olanzapina indican que éste es nulo o, en todo caso, mínimo y clínicamente irrelevante (Botts et al., 2008; Gossen, de Suray, Vandenhende, Onkelinx, & Gangji, 2002), debido al menor papel de la CYP2D6 en el metabolismo de este ASG. Algo similar sucede con la paroxetina, otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, cuyo efecto sobre la farmacocinética de la olanzapina no parece estar claro (Botts et al., 2008; Gex-Fabry et al., 2003).

Las concentraciones de olanzapina tampoco parecen verse modificadas de manera reseñable como consecuencia del tratamiento coadyuvante con ciertos eutimizantes como el ácido valproico (Gex-Fabry et al., 2003), el litio (Demmole, Onkelinx, & Muller-Oerlinghausen, 1995; Mauri et al., 2007), la lamotrigina (Jann et al., 2006; Sidhu et al., 2006), la oxcarbamazepina (Botts et al., 2008; Muscatello et al., 2005) o el topiramato (Migliardi et al., 2007; Tiihonen et al., 2005).

El tratamiento coadyuvante con benzodiazepinas suele ser bien tolerado (Spina & de Leon, 2007) y no se han referido interacciones farmacocinéticas entre éstas y la olanzapina (Shiloh, Stryjer, Weizman, & Nutt, 2006). Sin embargo, el diazepam podría potenciar la hipotensión ortostática en pacientes tratados simultáneamente con ambos fármacos, pese a no alterar sus concentraciones de olanzapina en plasma (Callaghan et al., 1999).

Otros fármacos para los cuales no se han descrito efectos significativos sobre la farmacocinética de la olanzapina son el anticoagulante warfarina (J. F. Maya et al., 1997), el antiparkinsoniano biperideno (Callaghan et al., 1999; Mauri et al., 2007) o la xantina aminofilina —empleada en casos de asma y broncoespasmo— (Macias et al., 1998).

Por último, un factor responsable de la variabilidad interindividual en las concentraciones de olanzapina, que está cobrando cada vez mayor interés, es la existencia de polimorfismos genéticos. Los polimorfismos genéticos son la razón de encontrar enzimas con una capacidad metabólica diferente entre los distintos individuos. En cuanto al fármaco que nos ocupa, han sido identificados varios polimorfismos en las enzimas CYP1A2, la UGT1A4, la UGT2B10 o la FMO3 aparentemente implicados en la formación de los distintos metabolitos de

la olanzapina (Soderberg & Dahl, 2013). En el caso de la CYP1A2, pese a que no se sabe exactamente hasta qué punto los polimorfismos serán responsables de la variabilidad interindividual en la actividad metabólica (Nakajima et al., 1999), existen datos que indican que el alelo CYP1A2*1F podría estar asociado a una inducción enzimática aumentada y a un aclaramiento mayor de los sustratos de la CYP1A2; en tanto que el alelo CYP1A2*1C estaría ligado a una menor inducción enzimática (Laika, Leucht, Heres, Schneider, & Steimer, 2010; The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee, 2007). Los polimorfismos en la isoenzima CYP2D6, por el contrario, no parecen tener una influencia significativa en la farmacocinética de la olanzapina, ya que el aclaramiento de este ASG apenas se ve reducido en personas que presentan una deficiencia en dicha enzima (Gardiner & Begg, 2006; Hagg, Spigset, Lakso, & Dahlqvist, 2001; T. R. Moore, Hill, & Panguluri, 2014; Soderberg & Dahl, 2013). Por otro lado, polimorfismos en el gen transportador ABCB1 han sido asociados a una menor actividad de la Pgp. Este descenso en la actividad de la Pgp ocasionaría que sus sustratos atravesaran con mayor facilidad la barrera hematoencefálica, lo cual produciría un aumento de las concentraciones del fármaco a nivel del SNC, pudiendo repercutir en una mayor respuesta al tratamiento o en la incidencia de efectos adversos. Concretamente, existe evidencia que señala que la presencia de un alelo T en el polimorfismo C3435T podría estar asociada a una mayor reducción de los síntomas positivos (Y. C. Lin, Ellingrod, Bishop, & Miller, 2006) y el alelo 2677T a una mayor respuesta al tratamiento con olanzapina (Bozina et al., 2008).

Es posible concluir, por tanto, que para que la olanzapina pueda producir los efectos deseados, ésta deberá encontrarse en la concentración adecuada en el organismo, lo cual, como se ha podido apreciar a lo largo de este apartado, no será únicamente reflejo de la dosis administrada. La evidencia acerca de la influencia en la farmacocinética de la olanzapina de los factores a los que se ha hecho referencia en estos párrafos es sólida. Consecuentemente, y debido a su potencial efecto en la eficacia y seguridad de la olanzapina, resulta fundamental que el clínico los tenga en consideración a la hora de prescribir el fármaco, de cara a garantizar la salud y el buen pronóstico de los pacientes. Esta medida será especialmente importante en el caso de los PEPs, dado su curso breve de la enfermedad y la todavía reducida exposición al tratamiento antipsicótico.

1.2.2 Risperidona

1.2.2.1 Características generales

La risperidona es un ASG derivado del benzisoxazol, empleado en el tratamiento a corto y largo plazo de la esquizofrenia, y de los episodios maníacos agudos asociados al trastorno bipolar (Fernández, 2014; Mauri et al., 2007; Stahl, 2014). Aunque ha sido documentado que resulta eficaz en el tratamiento tanto de los síntomas positivos como de los negativos (Carman, Peuskens, & Vangeneugden, 1995; Marder & Meibach, 1994; Rabinowitz & Davidson, 2001), la mejora de los síntomas negativos parece ser más lenta (Mauri et al., 2001).

Generalmente, se trata de un fármaco bien tolerado que provoca una menor incidencia de efectos adversos que el haloperidol (Claus et al., 1992; Chouinard et al., 1993; R. A. Emsley, 1999; Grant & Fitton, 1994; Peuskens, 1995) por lo que algunos autores lo han propuesto como uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento de los PEPs (J. P. Zhang et al., 2013). No obstante, en diversos estudios ha sido descrita una serie de efectos adversos que, con mayor o menor frecuencia, los pacientes tratados con risperidona pueden presentar. Estos efectos adversos incluyen disfunción sexual, hiperprolactinemia, salivación, ansiedad, cefaleas, náuseas, aumento de peso, efectos extrapiramidales (acatisia, parkinsonismo, distonía, parpadeo y discinesia tardía), somnolencia o insomnio (David, Taylor, Kinon, & Breier, 2000; Fernández, 2014; Lane et al., 2000; Markianos, Hatzimanolis, & Lykouras, 1999; McEvoy et al., 2007; Schooler et al., 2005; Yoshimura, Ueda, & Nakamura, 2001).

La risperidona actúa como un potente antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y de los dopaminérgicos D₂, así como también muestra afinidad por los adrenerreceptores α_1 y α_2 (Leysen et al., 1988; Leysen et al., 1992; Odou, Levron, Luyckx, Brunet, & Robert, 2000; Schotte et al., 1996). Su afinidad por los receptores histamínicos H₁, y los dopaminérgicos D₃ y D₄, en cambio, es menor (Ereshefsky & Lacombe, 1993; Leysen et al., 1988).

Este ASG se encuentra disponible tanto en comprimidos orales, como en solución líquida y formulación intramuscular de acción prolongada (*—Risperidone Long Acting Injection, RLAI—*). Tras la administración oral, la risperidona es rápidamente absorbida, alcanzando su concentración máxima en plasma tras aproximadamente 1 hora (Mauri et al., 2007; Odou et al., 2000). Los alimentos disminuyen ligeramente su tasa de absorción, pero no

parecen tener efecto sobre su biodisponibilidad (Odou et al., 2000). La biodisponibilidad oral tras la absorción oscila entre un 70 y un 85%, y el estado estacionario del fármaco es alcanzado tras 24 horas (Heykants et al., 1994; Mauri et al., 2007).

La risperidona intramuscular ha demostrado una eficacia y seguridad similares a las de la risperidona oral (Chue et al., 2005; Kane et al., 2003). Sin embargo, dado que ésta no está expuesta al metabolismo de primer paso y produce una liberación lenta pero constante del fármaco (Eerdekens, van Hove, Remmerie, & Mannaert, 2004), tiende a producir menos fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que la fórmula oral, resultando en unos niveles más estables (Eerdekens et al., 2004; T. S. Harrison & Goa, 2004; G. J. Remington & Adams, 1995). La administración por vía intramuscular posee, a su vez, la ventaja de facilitar el cumplimiento de los pacientes en la toma de la medicación, reduciendo la tasa de recaídas y hospitalizaciones (Kane et al., 1998). La formulación depot es liberada en el organismo durante un periodo de 8 a 9 semanas, logrando mantener los niveles terapéuticos entre 4 y 6 semanas tras la inyección (T. S. Harrison & Goa, 2004). Si estas inyecciones son administradas de forma regular, el nivel estacionario se alcanzará aproximadamente tras la cuarta inyección, 6 semanas después del comienzo del tratamiento.

Aunque existen vías metabólicas menores, como la deshidroxilación alicíclica, la N-desalquilación oxidativa y la 7-hidroxilación (Lostia et al., 2009; Mannens et al., 1993; Mauri et al., 2007), la principal vía metabólica de la risperidona es la 9-hidroxilación. Ésta tiene lugar en el hígado y es catalizada por la isoenzima CYP2D6 (Prior & Baker, 2003; Scordo et al., 1999) y, en menor medida, por la CYP3A4 (Fang, Bourin, & Baker, 1999), dando lugar a su principal metabolito activo, la 9-hidroxi-risperidona (9-OH-risperidona, comercializada de forma independiente como paliperidona) (Knegtering et al., 2005; Mauri et al., 2007; Plesnicar, Zalar, Breskvar, & Dolzan, 2006; L. Wang et al., 2007). El estado estacionario de la 9-OH-risperidona será alcanzado tras 4 o 5 días del inicio de la administración oral regular (Aichhorn et al., 2005; Fernández, 2014).

A pesar de que ha sido demostrado que la risperidona y la 9-OH-risperidona no tienen la misma potencia y toxicidad (de Leon, Wynn, & Sandson, 2010), las dos contribuyen al efecto antipsicótico del fármaco, representando la suma de ambas concentraciones la fracción activa o *active moiety* (Baldessarini, 1996; Rely & Heylen, 1996; Remmerie et al., 2003; van Beijsterveldt et al., 1994; Yasui-Furukori et al., 2004). Por esta razón, la actividad de la

risperidona deberá ser considerada conjuntamente con la de la 9-OH-risperidona a la hora de monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco (Lostia et al., 2009).

Estudios in vivo han concluido que existen diferencias en las concentraciones de risperidona y de 9-OH-risperidona entre el cerebro y el plasma (van Beijsterveldt et al., 1994). En plasma, la mayoría de los pacientes en tratamiento con risperidona oral exhibirán concentraciones de 9-OH-risperidona muy superiores a las del compuesto original, representando éstas en torno al 90% del active moiety (Aravagiri, Marder, Nuechterlein, & Gitlin, 2003; Bowskill, Handley, Fisher, Flanagan, & Patel, 2012; de Leon et al., 2010; Olesen et al., 1998). Los niveles de risperidona, en cambio, presentarán una mayor variabilidad, no siendo posible su detección en aproximadamente un 20% de las muestras analizadas (Aravagiri et al., 2003; Bowskill et al., 2012). En el caso de los pacientes tratados con risperidona intramuscular, los resultados tenderán a invertirse: los niveles de 9-OH-risperidona y del active moiety resultarán significativamente más bajos que los de aquellos pacientes que reciben risperidona oral, quizás como resultado de la falta de exposición al metabolismo de primer paso (Eerdeken et al., 2004; Nesvag, Hendset, Refsum, & Tanum, 2006; Nesvag & Tanum, 2005).

Con respecto a las concentraciones en cerebro, algunos autores han descrito una menor penetración en el SNC tanto de la risperidona como de la 9-OH-risperidona, con respecto a otros antipsicóticos. Uno de los factores responsables de este fenómeno parece ser la Pgp (Doran et al., 2005; Ejsing, Pedersen, & Linnet, 2005), ya que estudios con ratones *knockout* carentes de dicha proteína han hallado concentraciones de risperidona y de 9-OH-risperidona en cerebro significativamente superiores a las de los ratones control (Ambudkar, Kim, & Sauna, 2006; Dean, Rzhetsky, & Allikmets, 2001; J. H. Lin, 2003; Linnet & Ejsing, 2008; Schinkel, 1999; Schinkel & Jonker, 2003; Thuerauf & Fromm, 2006).

A su vez, parecen existir diferencias entre la risperidona y la 9-OH-risperidona en su grado de afinidad por esta proteína, dado que la presencia del compuesto original en el cerebro acostumbra a ser mayor que la del metabolito. En este aspecto, estudios in vitro han señalado que la menor presencia del metabolito en el cerebro podría ser el resultado de que la 9-OH-risperidona fuera un inhibidor más débil de la Pgp que la propia risperidona (J.-S. Wang, Zhu, Markowitz, Donovan, & DeVane, 2006; Zhu et al., 2007), dificultando su paso a través de la barrera hematoencefálica y su llegada al lugar de acción (de Leon et al., 2010). La capacidad de la risperidona para inhibir la Pgp, por el contrario, parece ser entre 3,8 y 2,2 veces superior a la de la 9-OH-risperidona (Zhu et al., 2007). Todo ello, podría implicar una menor contribución de

la 9-OH-risperidona a la actividad in vivo, ejerciendo, por consiguiente, un menor efecto farmacológico que la risperidona (Barnhill, Susce, Diaz, & de Leon, 2005; Nesvag et al., 2006).

Estudios de neuroimagen también han puesto de manifiesto la mayor potencia de la risperidona frente a la 9-OH-risperidona a nivel cerebral (Arakawa et al., 2008; Kapur, Remington, Zipursky, Wilson, & Houle, 1995; van Beijsterveldt et al., 1994), exhibiendo el compuesto original una vida media más larga en el cerebro que la que posee en plasma, especialmente en áreas como el córtex frontal o el estriado, en las que la densidad de receptores 5-HT₂ y D₂ es mayor (Heykants et al., 1994).

Como ha podido apreciarse, pese a que tanto la risperidona como la 9-OH-risperidona contribuyen a la actividad farmacológica total de este ASG, las dos difieren entre sí en determinados aspectos como la vida media, la potencia farmacológica, el efecto clínico o la toxicidad (de Leon et al., 2010). Este hecho, sumado a las diferencias entre los pacientes en la farmacocinética del fármaco y a los todavía escasos datos existentes para comparar los perfiles de ambos compuestos, ha hecho que en ocasiones exista un abismo entre la toma de la dosis y el efecto final del fármaco. En esta línea, los estudios de monitorización terapéutica de risperidona han tratado de arrojar algo de luz en el proceso que sigue el antipsicótico en cada paciente desde su ingestión, de cara a optimizar el tratamiento.

1.2.2.2 Estudios de Monitorización Terapéutica de risperidona

Los próximos subapartados pretenden ser un resumen de los principales resultados de todos aquellos estudios que han tratado de esclarecer la relación entre la dosis de risperidona, sus concentraciones en plasma y el efecto del fármaco.

1.2.2.2.1 Dosis – niveles plasmáticos

Tanto en estudios sobre risperidona oral como en los de depot (Aravagiri et al., 2003; Castberg & Spigset, 2005), frecuentemente ha sido referida una amplia variabilidad interindividual en las concentraciones de risperidona y de 9-OH-risperidona en pacientes tratados con una misma dosis (Aravagiri, Yuwiler, & Marder, 1998; Odou et al., 2000). Esto ha dificultado enormemente concluir si verdaderamente existe una relación entre la dosis y los niveles plasmáticos del fármaco, encontrando en la literatura numerosos resultados inconsistentes y contradictorios (Ereshefsky & Lacombe, 1993; Grant & Fitton, 1994; Heykants

et al., 1994; Mauri et al., 2001; Olesen et al., 1998; Price & Hoffman, 1997; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001). Y es que, aunque en algunos estudios ha sido descrita una relación directa entre la dosis y los niveles de risperidona, 9-OH-risperidona y del active moiety en plasma, otros estudios aportan evidencia en contra de la existencia de tal asociación. De cualquier modo, prácticamente la totalidad de los trabajos que han estudiado la relación entre la dosis y los niveles plasmáticos de risperidona han analizado muestras de pacientes con una evolución relativamente larga de la enfermedad. Un ejemplo de los estudios con pacientes crónicos en los que no ha sido posible detectar una asociación entre la dosis prescrita de risperidona y los niveles del fármaco en plasma es el de Lane et al. (Lane et al., 2000). Estos autores señalaron que los pacientes tratados con dosis bajas (3,6 mg/día de media) no diferían de los que recibían dosis más elevadas (6 mg/día) en los niveles de risperidona, 9-OH-risperidona o del active moiety.

Del mismo modo, Mauri et al. (Mauri et al., 2001), Chen et al. (P. S. Chen et al., 2004), Lostia et al. (Lostia et al., 2009) y Bowskill et al. (Bowskill et al., 2012) tampoco encontraron una asociación entre la dosis y los niveles de risperidona, 9-OH-risperidona, o del active moiety. Sin embargo, Bowskill et al. refirieron haber observado únicamente concentraciones del active moiety más altas en los pacientes que estaban siendo tratados con dosis iguales o superiores a 6 mg/día (Bowskill et al., 2012).

Otros autores, en cambio, han referido haber hallado una relación entre la dosis y los niveles plasmáticos de risperidona, que varía en su intensidad. Entre ellos, en el único estudio disponible en la literatura que ha valorado la relación entre estas variables en PEPs, Verma et al. (Verma, Tan, Chan, & Chong, 2005) encontraron una asociación entre la dosis pautaada en la semana 12 —momento en el que los autores recogieron la única extracción sanguínea del estudio— y los niveles plasmáticos de 9-OH-risperidona ($r = 0,46$; $p = 0,046$). Sin embargo, no fue posible observar ninguna relación entre la dosis y los niveles de risperidona o del active moiety. Por ello, los autores incidieron en la necesidad de monitorizar también los niveles del metabolito activo.

Los restantes estudios que han hallado una asociación positiva entre la dosis de risperidona y los niveles en plasma han incluido muestras de pacientes con una evolución más larga de la enfermedad. Un ejemplo de estos es el estudio de Olesen y Linnet (Olesen & Linnet, 1997). Estos dos autores encontraron una correlación positiva entre la dosis y los niveles del active moiety, pero ésta fue únicamente débil, como resultado de la amplia dispersión observada

en las concentraciones plasmáticas de pacientes tratados con la misma dosis. También Riedel et al. (Riedel et al., 2005), Remington et al. (G. Remington et al., 2006) y Odou et al. (2000) encontraron una correlación positiva significativa entre la dosis y los niveles del active moiety; sin embargo, Odou et al. advirtieron que, en sus pacientes, ésta dependía estrechamente del tipo de medicación administrada.

En otro artículo, Heykants et al. (Heykants et al., 1994) señalaron que no sólo las concentraciones del active moiety aumentaban de forma proporcional a la dosis administrada, sino que sucedía lo propio con los niveles de risperidona. Del mismo modo, Yoshimura et al. (Yoshimura et al., 2001) hallaron una correlación positiva significativa tanto de los niveles plasmáticos de risperidona, como de los de 9-OH-risperidona y del active moiety con la dosis prescrita.

Por último, en dos estudios de Aravagiri et al. (Aravagiri et al., 2003; Aravagiri et al., 1998), los autores encontraron, una vez más, una relación positiva significativa entre la dosis y los niveles de 9-OH-risperidona y del active moiety. Sin embargo, la relación de la dosis con las concentraciones de risperidona fue tan sólo débil.

1.2.2.2 Dosis – ocupación de receptores

Al igual que en el apartado anterior, en la revisión de la literatura científica únicamente ha sido posible encontrar un trabajo que haya analizado la relación entre la dosis de risperidona y la ocupación de receptores en los PEPs. En dicho estudio, Lavalaye et al. detectaron mediante SPECT que, a pesar de la considerable variabilidad observada en la ocupación de receptores D₂ de los pacientes con un PEP tratados con la misma dosis, en términos generales, esta ocupación dependía de la dosis prescrita. Al considerar las dosis más frecuentemente prescritas de los dos fármacos por ellos analizados (15 mg/día de olanzapina y 4 mg/día de risperidona), los pacientes tratados con 4 mg/día de risperidona presentaban una mayor ocupación estriatal de los receptores D₂ que la de aquellos que recibían 15 mg/día de olanzapina (79% vs. 62%).

Sin embargo, esta evidencia parece coincidir con la hallada en pacientes crónicos, en los que también ha sido referido que la ocupación de receptores parece, en cierto modo, depender de la dosis administrada. Algunos autores han encontrado que, generalmente, dosis orales de 3 mg/día suponen una ocupación de entre el 70 y el 80% de los receptores estriatales D₂, con una presencia mínima de efectos extrapiramidales (Farde et al., 1992; Karlsson et al., 1995);

mientras que una proporción significativa de los pacientes tratados con dosis de 6 mg/día presenta una ocupación suficiente como para desarrollar efectos extrapiramidales (Farde et al., 1992; S Nyberg, Eriksson, Oxenstierna, Halldin, & Farde, 1996). En lo que respecta a las dosis de risperidona intramuscular, se ha señalado que con dosis de 50-75 mg cada 14 días, la ocupación en pacientes crónicos tiende a exceder el 65% de los receptores; en tanto que dosis de 25 mg conllevan una ocupación del 54% al final del intervalo entre inyecciones (G. Remington et al., 2006).

Con todo, esta relación entre la dosis y la ocupación de receptores no siempre se cumple, pues también ha sido observada una considerable variabilidad en la ocupación de receptores de pacientes crónicos tratados con una misma dosis (Kapur, Zipursky, & Remington, 1999; S. Nyberg, Eriksson, Oxenstierna, Halldin, & Farde, 1999). Ante ello, algunos investigadores han sugerido que los niveles plasmáticos podrían corresponderse de forma más directa con la ocupación del fármaco en el cerebro que la propia dosis (Hiemke et al., 2004; van Beijsterveldt et al., 1994). En esta línea, los resultados de estudios con modelos animales apuntan hacia la existencia de una correlación entre los niveles plasmáticos del active moiety y la ocupación de receptores dopaminérgicos D₂ en el SNC (Sumiyoshi et al., 1994). Por otro lado, en un estudio con humanos, Remington et al. (G. Remington et al., 2006) detectaron que concentraciones plasmáticas de 20 ng/ml del active moiety estaban asociadas a una ocupación del 65% de los receptores D₂ en la PET, mientras que concentraciones de 60 ng/ml representaban el 84% de la ocupación.

La variación entre la ocupación de receptores y las concentraciones plasmáticas parece ser, por tanto, menor que la que existe con la dosis (Hiemke et al., 2004); sin embargo, dado que la farmacocinética de la risperidona y de su metabolito varían en función del tejido estudiado (Aravagiri & Marder, 2002), tampoco ha resultado siempre posible hallar una correlación entre la concentración plasmática y la cerebral.

1.2.2.2.3 Dosis – efecto del fármaco (respuesta clínica/toxicidad)

La relación entre la dosis prescrita de risperidona y el efecto del fármaco en un determinado paciente tampoco ha quedado del todo clara, debido a la presencia de resultados contrapuestos entre estudios. A continuación se resumen los principales datos de los estudios que han analizado la relación entre la dosis de risperidona y la respuesta o la toxicidad observada en los pacientes.

Dosis – respuesta clínica

El primer estudio que evaluó la relación entre la dosis y la respuesta clínica en pacientes con un PEP es el de Kopala et al. (Kopala, Good, & Honer, 1997). Estos autores observaron que los pacientes que habían sido tratados con dosis entre 2 y 4 mg/día presentaban una mayor mejoría clínica que los pacientes que habían recibido dosis entre 5 y los 8 mg/día en las tres subescalas de la PANSS (positiva, negativa y psicopatología general). Además, el 91% de los pacientes que recibía dosis entre 2 y 4 mg/día alcanzó una reducción en la PANSS total igual o superior al 20%, hecho que sólo sucedió en el 27% de los casos en el grupo que recibía las dosis más altas.

Unos años más tarde, Emsley et al. (R. A. Emsley, 1999) observaron que, en los PEPs, dosis de risperidona menores o iguales a 6 mg/día eran más efectivas que dosis superiores a 6 mg/día (respuesta clínica definida como una reducción $\geq 50\%$ en la PANSS total). Por este motivo, también estos autores recomendaron emplear siempre la dosis mínima eficaz, y señalaron que dosis de 3 mg/día o incluso inferiores podían ser adecuadas para tratar a la mayoría de los pacientes con un PEP.

De forma similar, Kontaxakis et al. (Kontaxakis, Havaki-Kontaxaki, Stamouli, & Christodoulou, 2000) identificaron la dosis de 2,7 mg/día (DE = 0,89) de risperidona como la más efectiva en pacientes con un PEP nunca antes expuestos al tratamiento con antipsicóticos. Los autores alcanzaron dicha conclusión debido a que, con ella, los pacientes experimentaban al menos una reducción del 20% en la PANSS total sin la aparición de efectos extrapiramidales.

Por su parte, Merlo et al. (Merlo et al., 2002) compararon la eficacia clínica de dos dosis distintas de risperidona (2 mg/día y 4 mg/día) tras 8 semanas de seguimiento, y encontraron que ambas resultaban comparables en términos de reducción de síntomas (cambios en la BPRS total, en sus distintas subescalas, en la escala SANS, en la subescala de gravedad del CGI y en las puntuaciones de la escala de evaluación del funcionamiento social y ocupacional —*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*, SOFAS—), y en el tiempo transcurrido hasta que se produjo la remisión sintomática.

A su vez, Huq et al. (Huq, 2004) no encontraron diferencias en la eficacia clínica de dosis bajas de risperidona (1-4 mg/día) y dosis altas (5-8 mg/día) en pacientes con un PEP. Las denominadas dosis bajas bastaron para producir la mejoría de los síntomas psicóticos (evaluada con las distintas subescalas de la PANSS y el cómputo total de la escala), ya observable desde el

tercer día de tratamiento. Los autores señalaron que la administración de una dosis de 3,5 mg/día podía ser efectiva y bien tolerada en estos pacientes.

Por otro lado, el estudio CAFE (McEvoy et al., 2007) proporcionó evidencia de que una dosis de aproximadamente 2 mg/día de risperidona podía ser efectiva para muchos de los pacientes con un PEP. Concretamente, los autores detectaron que el 65% de los pacientes respondía al tratamiento (puntuación ≤ 3 en todos los ítems de la PANSS y una puntuación ≤ 3 en la subescala de severidad del CGI) con una dosis media de 2,4 mg/día (DE = 1), similar a la propuesta por Kontaxakis et al. (Kontaxakis et al., 2000).

Casi un lustro más tarde, McGorry et al. (McGorry et al., 2011) confirmaron que dosis bajas de risperidona (2-4 mg/día) resultaban una elección efectiva para tratar a aquellos pacientes que nunca antes habían sido expuestos a los antipsicóticos. Los autores observaron que, al final del estudio, el 62% de los pacientes respondía al tratamiento con estas dosis (mejoría en el CGI, en la BPRS total, y en sus distintas subescalas). Dentro de dicho rango, incluso la dosis de 2 mg/día resultaba efectiva en la reducción de la sintomatología aguda de los pacientes con un PEP, relegando las dosis de 4 mg/día para los casos en los que no se apreciaba una respuesta rápida a dosis bajas.

Finalmente, en otro estudio con PEPs de Verma et al. (Verma et al., 2005), en el que, en función de la respuesta observada, la dosis de risperidona fue gradualmente incrementada hasta alcanzar una dosis final de 1-3 mg/día, no fue posible hallar ninguna asociación entre la dosis prescrita y la respuesta clínica de los pacientes (porcentaje de mejora en la PANSS total) tras 12 semanas de tratamiento.

Evidencia similar a la proporcionada por Verma et al. ha sido también hallada en estudios de pacientes crónicos con esquizofrenia. Autores como Anderson et al. no detectaron ninguna asociación entre la dosis prescrita de risperidona y la respuesta clínica (porcentaje de mejora en la PANSS total) (C Anderson, True, Ereshefsky, & Miller, 1994). Tampoco Lane et al. (Lane et al., 2000) encontraron diferencias entre la respuesta clínica (porcentaje de mejora en la PANSS total y en sus diferentes subescalas) de los pacientes tratados con dosis bajas (3,6 mg/día de media) y los que recibían dosis más altas (6 mg/día). Un año más tarde, Yoshimura et al. (Yoshimura et al., 2001) hallaron resultados similares al emplear la escala BPRS, no siendo posible detectar una asociación entre la dosis y la mejoría de los pacientes en dicha escala.

Contradiciendo esta evidencia negativa, existen también estudios con pacientes crónicos que aportan datos a favor de la relación entre la dosis de risperidona y la respuesta clínica de los pacientes. Mientras que Chen et al. (P. S. Chen et al., 2004) encontraron una correlación positiva entre la dosis y la respuesta clínica (puntuación total en la escala BPRS), otros autores han hallado una tendencia hacia una relación curvilínea entre la dosis y la respuesta (Chouinard et al., 1993; Marder & Meibach, 1994; Muller-Spahn, 1992), coincidiendo la mayoría de los estudios en que la máxima eficacia antipsicótica parece producirse con dosis de 6 mg/día de risperidona en los pacientes con una evolución más larga de la enfermedad (C Anderson et al., 1994; Chouinard et al., 1993; Marder & Meibach, 1994).

Así, la revisión de la literatura parece coincidir en que dosis de risperidona inferiores a las tradicionalmente prescritas en pacientes con una evolución crónica parecen ser suficientes para provocar el efecto antipsicótico buscado en los pacientes con un PEP.

Dosis – toxicidad (efectos adversos)

Aunque las dosis de risperidona habitualmente recomendadas para los pacientes con psicosis se sitúan entre los 4 y los 6 mg/día (25-50 mg cada 14 días, en el caso de la formulación depot) (Janssen et al., 1988; G. Remington et al., 2006), los estudios sugieren que los pacientes con un PEP podrían beneficiarse de la administración de una dosis aún menor, por su mayor sensibilidad a los efectos del tratamiento antipsicótico (Chakos, Mayerhoff, Loebel, Alvir, & Lieberman, 1992; McGorry et al., 2011). Dado que la prevalencia de los efectos extrapiramidales derivados del tratamiento con risperidona parece aumentar de forma proporcional a la dosis administrada (Balant-Gorgia, Gex-Fabry, Genet, & Balant, 1999; Chouinard et al., 1993; Marder & Meibach, 1994; Muller-Spahn, 1992), la reducción de la dosis prescrita disminuiría el riesgo de estos pacientes de sufrir efectos extrapiramidales (McGorry et al., 2011). La prescripción de dosis excesivamente altas, en cambio, podría ir en detrimento de la eficacia del fármaco (Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations, 1998; Lane & Chang, 1999), pues, además de no aportar un mayor beneficio clínico, supondría un aumento del riesgo de desarrollar efectos extrapiramidales.

En este sentido, ha sido propuesto que un rango de dosis de 2 a 4 mg/día de risperidona podría bastar y ofrecer mejores resultados que dosis más elevadas en este colectivo de pacientes (R. A. Emsley, 1999; Kopala et al., 1997). Por ejemplo, en el estudio de Kopala et al. (Kopala et al., 1997), ningún PEP con una dosis entre los 2 y los 4 mg/día desarrolló acatisia u otros

efectos extrapiramidales (medidos con la Escala de Evaluación de Síntomas Extrapiramidales —*Extrapyramidal Symptom Rating Scale*, ESRS—). Sin embargo, el 32% de los pacientes en tratamiento con dosis de 5-8 mg/día, desarrolló una leve acatisia y el 17% una rigidez parkinsoniana leve.

A su vez, Emsley et al. (R. A. Emsley, 1999) encontraron que las dosis de risperidona iguales o inferiores a 6 mg/día eran mejor toleradas y provocaban menos efectos extrapiramidales en los PEPs (evaluados con la escala ESRS) que las dosis superiores a 6 mg/día. Por este motivo, los autores recomendaron emplear siempre la dosis mínima eficaz del fármaco para cada paciente.

Igualmente, Merlo et al. (Merlo et al., 2002), tras la administración a pacientes con un PEP de dosis de 2 o 4 mg/día, no detectaron diferencias entre las dosis en los efectos adversos derivados del tratamiento (puntuaciones en la escala UKU, la escala de acatisia de Barnes, y la escala SAS). Sin embargo, la ejecución de los pacientes en la tarea computarizada de evaluación de la función motora fina —medida sensible a los efectos extrapiramidales— reveló la existencia de una menor afectación motora en el grupo que había sido tratado con las dosis más bajas de risperidona. Con todo, los pacientes presentaron, por lo general, tasas bajas de efectos extrapiramidales en la muestra total, pese a que se detectaron algunos casos de distonía, quizás como resultado del tratamiento coadyuvante con antipsicóticos típicos a modo de sedante.

McGorry et al. (McGorry et al., 2011), por su parte, también refirieron que los pacientes con un PEP que fueron tratados en su estudio con dosis de 4 mg/día apenas exhibieron efectos extrapiramidales. El efecto secundario más común fue una leve rigidez, aunque también observaron algún caso de acatisia leve y temblor.

No obstante, no todos los trabajos de la literatura han podido hallar una asociación entre la dosis y la incidencia de efectos adversos. Se puede citar a modo de ejemplo el estudio de Huq et al. (Huq, 2004), en el cual los pacientes con un PEP tratados con dosis de 1-4 mg/día no difirieron de aquellos que recibían dosis más elevadas (5-8 mg/día) en las puntuaciones de la escala AIMS y en las de la escala de Evaluación de los Efectos Cinéticos Anormales —*Targeting Abnormal Kinetic Effects Scale*, TAKE—.

Habrá que tener presente, por tanto, que, debido a las diferencias entre sujetos en la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos, no será posible apreciar en todos los casos una relación directa entre la dosis y los efectos secundarios.

1.2.2.2.4 Relación entre los niveles plasmáticos de risperidona, su metabolito y la fracción activa

Como hemos visto al principio de este apartado, las concentraciones de 9-OH-risperidona tienden a ser más altas en plasma que las de risperidona, siendo estas últimas las que varían de forma más significativa (Aravagiri et al., 2003). La responsable de los pocos casos en los que las concentraciones de risperidona resultan inusualmente elevadas suele ser la disposición farmacocinética y metabólica del paciente (Aravagiri et al., 2003). Dada la complejidad de este ASG, por la presencia de un metabolito activo y la considerable variabilidad entre pacientes en las concentraciones de ambos compuestos, el determinar los niveles de ambos y su asociación con el active moiety permitirá conocer la contribución específica de cada uno de ellos a la fracción activa del fármaco, que tiende a permanecer relativamente estable.

Pese a ello, en la práctica pocos estudios han calculado la correlación entre los distintos niveles del fármaco. Entre aquellos trabajos que sí han evaluado este aspecto, a excepción de Aravagiri et al. (Aravagiri et al., 2003) quienes no pudieron encontrar en pacientes crónicos ninguna asociación entre los niveles de risperidona y los de 9-OH-risperidona, en varios estudios los autores parecen coincidir en la existencia de una correlación positiva significativa entre los niveles de risperidona y los de su metabolito, la 9-OH-risperidona (Lostia et al., 2009; Mauri et al., 2001; Riedel et al., 2005; Verma et al., 2005; L. Wang et al., 2007). Merece la pena reseñar, especialmente, el estudio de Verma et al. (Verma et al., 2005), por ser el único que ha evaluado la relación entre los niveles del compuesto original y los de su metabolito activo en una muestra de PEPs. La correlación detectada por Verma et al. entre las concentraciones de risperidona y las de 9-OH-risperidona fue también positiva y muy significativa ($r = 0,66$; $p = 0,002$). Por otro lado, en un estudio cronológicamente posterior con pacientes de mayor cronicidad, Lostia et al. (Lostia et al., 2009) hallaron que tanto los niveles de risperidona como los de 9-OH-risperidona correlacionaban de forma positiva con los niveles del active moiety.

No obstante, el cálculo de tales correlaciones entre los niveles de ambos compuestos y el active moiety, de forma exclusiva, puede resultar insuficiente y pasar por alto posibles variaciones interindividuales en el procesamiento del fármaco, que pudieran provocar un descenso de su efectividad o un aumento de la toxicidad. Ante ello, ha sido sugerido que la ratio risperidona/9-OH-risperidona podría brindar información adicional de gran utilidad, pues su resultado constituye un índice de actividad metabólica de la isoenzima CYP2D6 (Bork, Rogers,

Wedlund, & de Leon, 1999; de Leon et al., 2010; Zhou, 2016). Los pacientes considerados metabolizadores pobres tenderán a presentar ratios más altas que los metabolizadores extensivos y, especialmente, que los ultrarrápidos (Scordo et al., 1999; Zhou, 2016). Esta ratio es relativamente estable y varía sólo mínimamente con los cambios en la dosis. Sin embargo, podrá verse afectada por la coadministración de otros fármacos sustrato de la isoenzima CYP2D6.

1.2.2.2.5 Niveles plasmáticos de risperidona – efecto (respuesta clínica/toxicidad)

Tal y como ha quedado patente en los subapartados previos, la dosis difícilmente podrá ser un referente que permita estimar sin error las concentraciones que presentará un determinado paciente y, mucho menos, predecir su respuesta o la incidencia de efectos adversos, debido a los numerosos factores —en ocasiones poco controlables— capaces de alterar la farmacocinética de la risperidona (ver siguiente apartado “*Variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona*”). Aunque, en este aspecto, ha sido sugerido que los niveles plasmáticos de risperidona podrían ser más representativos del efecto del fármaco que la dosis pautaada (C Anderson et al., 1994; Darby et al., 1997), y pese a que existe un mayor número de estudios que ha analizado dicha asociación con la risperidona que con la olanzapina, tampoco en este caso ha sido posible demostrar que exista una clara relación entre los niveles y la respuesta clínica o toxicidad del fármaco, debido al gran volumen de datos contradictorios entre estudios. En la **tabla 1.6** puede apreciarse un resumen de los resultados de todos los trabajos disponibles en la literatura que han valorado la relación entre las concentraciones de risperidona en plasma y el efecto del fármaco en los pacientes estudiados. Ante todo, es preciso señalar que, entre los estudios que han evaluado la relación entre los niveles plasmáticos de risperidona y el efecto terapéutico, únicamente un trabajo ha incluido una muestra de PEPs (Verma et al., 2005), habiendo incluido todos los demás muestras de pacientes con mayor cronicidad.

Tabla 1.6 Resumen trabajos niveles-efecto (respuesta clínica/toxicidad) de la risperidona

| (Autores, año) | Muestra pacientes | Duración | Dosis | Intervalo dosis-extrac. | Criterio respuesta clínica | Relación niveles-respuesta clínica | Relación niveles-toxicidad (efectos adversos) |
|---|---|---------------|--|-------------------------|--|---|---|
| Anderson et al. (1994) | 253 agudos con SZ (? ♂, ? ♀) | 8 semanas | Fijas (pacientes aleatorizados a recibir 2, 6, 10 o 16 mg/día) | Desconocido | % mejora en PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • Relación lineal niveles 9-OH-RSP y respuesta clínica. • No relación niveles RSP y respuesta clínica. | <ul style="list-style-type: none"> • No asociación niveles RSP y puntuación escala ESRS. |
| Bondolfi et al. (1998) | 21 crónicos con SZ (? ♂, ? ♀) | 8 semanas | 6,4 mg/día (media) | 12 horas | ≥ 20% PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • R y NR no difirieron en niveles (RSP, 9-OH, AM). • Niveles no asociados a respuesta clínica. | |
| Olesen et al. (1998) | 42 con psicosis (SZ, SzA, PA) (25 ♂, 17 ♀) | ≥ 1 semana | 6 mg/día (mediana) | ≈ 12 horas | — | | <ul style="list-style-type: none"> • No correlación niveles AM y severidad ef. adversos (UKU). |
| Lee et al. (1999) | 20 con SZ (? ♂, ? ♀) | 8 semanas | 3,75 (media fin semana 2); 5,5 (media fin sem. 8) | Desconocido | % mejora en PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • No asociación niveles AM y respuesta clínica. | |
| Lane et al. (2000) | 30 agudos con SZ (chinos) (17 ♂, 13 ♀) | 6 semanas | 5 mg/día | 11-12 horas | ≥ 20% PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • No relación niveles y % de cambio en PANSS total o en sus subescalas. | <ul style="list-style-type: none"> • No relación niveles (RSP, 9-OH, AM) y severidad efectos adversos (ESRS y UKU). |
| Odou et al. (2000) | 50 (psicosis o retraso mental) (29 ♂, 21 ♀) | Retrospectivo | 6,2 mg/día (media) | Desconocido | R, CGI ₂ < 4 NR, CGI ₂ = 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Relación curvilínea: niveles AM y respuesta clínica. (Proponen rango de respuesta clínica 25-80 ng/ml). | <ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos superaban beneficio clínico con niveles AM >150 ng/ml. |
| Mauri et al. (2001) | 24 crónicos con SZ (7 ♂, 17 ♀) | 12 meses | 2-9 mg/día | 12 horas | % mejora en PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • Relación curvilínea: niveles AM y respuesta clínica. (mayor mejora 15-30 ng/ml) | <ul style="list-style-type: none"> • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP) y efectos extrapiramidales o anticolinérgicos. |
| Spina, Avenoso, Facciola, Salemi et al. (2001) | 42 con SZ (30 ♂, 12 ♀) | 6 semanas | 4-9 mg/día | ≈ 12 horas | ≥ 20% PANSS total | <ul style="list-style-type: none"> • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) y % mejora PANSS total • No relación AM y % mejora subescalas PANSS. | <ul style="list-style-type: none"> • Asociación niveles (RSP, 9-OH, AM) e incidencia de SEP (escala SAS). • Síntomas parkinsonianos significativos asociados a niveles más altos (RSP, 9-OH, AM). |

| (Autores, año) | Muestra pacientes | Duración | Dosis | Intervalo dosis-extrac. | Criterio respuesta clínica | Relación niveles-respuesta clínica | Relación niveles-toxicidad (efectos adversos) |
|------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|--|----------------------------|--|--|
| Yoshimura et al. (2001) | 20 agudos con SZ (12 ♂, 8 ♀) | 2 semanas | 3-8 mg/día | ≈ 12 horas | % mejora sínt. + y -BPRS | | • Correlación significativa niveles AM y SEP (escala SAS). |
| P. S. Chen et al. (2004) | 10 con SZ (4 ♂, 6 ♀) | 12 meses | 4,5 mg/día (media) | 12 horas | Puntuaciones BPRS total | • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) y BPRS total o EEAG. | • No asociación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) y puntuaciones escala SAS. |
| Kakihara et al. (2005) | 136 con SZ (58 ♂, 78 ♀) | 2 semanas | 1-8 mg/día (media = 3,8) | Desconocido. Extrac. 7 a.m. | ≥ 50% PANSS + | • No relación niveles AM y % mejora PANSS + o -. | • Correlación positiva significativa niveles AM y puntuaciones en escala SAS. |
| Riedel et al. (2005) | 82 del espectro SZ (43 ♂, 39 ♀) | 6 semanas | 4,3 mg/día (media) | Desconocido. Extrac. antes desayuno y de dosis matinal | ≥ 30% PANSS total | • NR concentraciones AM significativamente más altas que los R, pese a no diferencias en dosis, edad o peso. | • No relación niveles AM y puntuaciones en escala SAS. |
| Verma et al. (2005) | 19 con un PEP (10 ♂, 9 ♀) | 12 semanas | 1,47 mg/día (media) | 12 horas | % mejora PANSS total | • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) y respuesta clínica. | • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) e incidencia de efectos extrapiramidales. |
| L. Wang et al. (2007) | 118 con SZ (chinos) (40 ♂, 78 ♀) | 8 semanas | 2-8 mg/día (media = 4) | ≈ 12 horas | % mejora BPRS total | • No asociación niveles AM y % mejora BPRS. | • No asociación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) y niveles prolactina. |
| Lostia et al. (2009) | 15 con PA o espectro SZ (10 ♂, 5 ♀) | 3 semanas | 4-6 mg/día | Desconocido | Mejora en PANSS y BPRS | • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP) y puntuaciones PANSS, BPRS, o CGI. | • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP) y puntuaciones escala NRS. |
| Yasui-Furukori et al. (2010) | 51 agudos con SZ (23 ♂, 28 ♀) | 4 semanas | 6 mg/día | 12 horas | ≥ 50% BPRS total | • No relación niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM, ratio RSP/9-OH-RSP) y respuesta clínica. | • Correlación significativa niveles (9-OH-RSP, AM) y efectos secundarios psíquicos (UKU). • Niveles (RSP, 9-OH-RSP, AM) asociados a puntuación UKU total. |

Muestra, SZ = esquizofrenia; SzA = esquizoafectivo; PA = psicosis afectivas; PEP = primer episodio psicótico. **Niveles**, RSP = risperidona; 9-OH-RSP = 9-hidroxi-risperidona; AM = active moiety. **Respuesta**, R = respondedores; NR = no respondedores. **Escala**, **Respuesta**: PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS, Brief Psychotic Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression Scale; CGI₂, ítem de mejoría global del CGI; EEAG, Escala de Evaluación de la Actividad Global; **Efectos adversos**: ESRs, Extrapiramidal Symptoms Rating Scale; UKU, Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale; SAS, Simpson Angus Rating Scale for Extrapiramidal Side Effects; NRS, Simpson Angus Neurological Rating Scale for extrapyramidal effects. **SEP** = síntomas extrapiramidales.

■ Asociación ■ No asociación ■ No valorado en el estudio

Niveles – respuesta clínica

En lo que respecta a la respuesta clínica a este ASG, mientras que varios autores no han sido capaces de encontrar ningún tipo de asociación niveles-respuesta (Bondolfi et al., 1998; P. S. Chen et al., 2004; Kakihara et al., 2005; Lane et al., 2000; Lee et al., 1999; Lostia et al., 2009; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001; L. Wang et al., 2007) (entre ellos, el único estudio que ha evaluado dicha relación en PEPs (Verma et al., 2005)), otros han aportado evidencia a favor de la misma. En el primer estudio en el que se hallaron datos a favor de tal asociación, Anderson et al. (C Anderson et al., 1994) detectaron una relación lineal significativa entre los niveles plasmáticos de 9-OH-risperidona y el porcentaje de mejora en la PANSS total de los pacientes que completaron el seguimiento de 8 semanas. Sin embargo, estos autores no encontraron asociación alguna entre las concentraciones plasmáticas del compuesto original y el porcentaje de cambio en la PANSS total, ante lo cual sugirieron que la 9-OH-risperidona podría ser la fracción activa correspondiente a la respuesta clínica.

Unos años más tarde, Odou et al. (Odou et al., 2000) encontraron una relación curvilínea entre los niveles del active moiety y la respuesta clínica de los pacientes (puntuación <4 en el ítem de mejoría global del CGI). Estos autores propusieron que el rango de concentraciones de 25-80 ng/ml estaría asociado a una óptima respuesta sin la presencia de efectos adversos. En cambio, cuando las concentraciones del active moiety se hallaban por debajo de este límite, la respuesta era menor o prácticamente inexistente, presentando los no respondedores concentraciones del active moiety más bajas que los respondedores. Del mismo modo, cuando los pacientes exhibían concentraciones superiores a 80 ng/ml, la respuesta comenzaba a disminuir, a la par que aumentaba la toxicidad del fármaco. Con todo, los propios autores señalaron que la utilización de escalas clínicas como la PANSS o la BPRS, habría permitido refinar el rango terapéutico de concentraciones por ellos propuesto.

Mauri et al. (Mauri et al., 2001), empleando una de esas escalas, también detectaron una relación curvilínea entre los niveles del active moiety y la mejoría clínica de los pacientes (porcentaje de mejora en la puntuación total de la PANSS). Sin embargo, en su estudio, los sujetos que experimentaron una mayor mejoría clínica exhibían concentraciones plasmáticas comprendidas entre los 15 y los 30 ng/ml.

Contrariamente, en el trabajo de Riedel et al. (Riedel et al., 2005), los pacientes no respondedores presentaban niveles plasmáticos del active moiety significativamente más altos que aquellos pacientes que respondían al tratamiento (reducción $\geq 30\%$ en la PANSS total), a pesar de ser tratados con las mismas dosis de risperidona, y no existiendo diferencias entre ellos en la edad o el peso.

En contraste, Yasui-Furukori et al. (Yasui-Furukori et al., 2010) observaron que las concentraciones del active moiety de los pacientes que no respondían al tratamiento eran significativamente más bajas que las de los respondedores (reducción $\geq 50\%$ en la BPRS total). Los autores hallaron una correlación positiva significativa entre las concentraciones de risperidona y la mejora tanto en la BPRS total, como en los síntomas positivos y en los cognitivos evaluados en dicha escala. Las concentraciones de 9-OH-risperidona y del active moiety correlacionaron también de forma positiva con la mejora tanto en la BPRS total como en los síntomas de ansiedad y depresión evaluados por la BPRS.

Niveles – toxicidad (efectos adversos)

En lo referente a la relación entre las concentraciones en plasma de este ASG y la aparición de toxicidad, la información disponible en la literatura es igual de discordante, tal y como puede apreciarse en la **tabla 1.6**. También en este caso los autores han empleado escalas muy diversas para valorar la incidencia y severidad de los efectos adversos derivados de la exposición al fármaco (ejemplos de ello son la Escala de Síntomas Extrapiramidales —*Extrapyramidal Symptoms Rating Scale*, ESRS—; la Escala de Efectos Secundarios —*Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale*, UKU—; la escala SAS; o la Escala Neurológica Simpson Angus de Efectos Extrapiramidales —*Simpson Angus Neurological Rating Scale for extrapyramidal effects*, NRS—). Así, a pesar de que es posible hallar numerosos estudios que no han encontrado relación alguna entre las concentraciones de risperidona en plasma y la severidad de los efectos adversos (C Anderson et al., 1994; P. S. Chen et al., 2004; Lane et al., 2000; Lostia et al., 2009; Mauri et al., 2001; Olesen et al., 1998; Riedel et al., 2005; L. Wang et al., 2007) —entre ellos, el único estudio disponible en esta línea de investigación que ha analizado PEPs (Verma et al., 2005)—, existe también evidencia científica que señala lo contrario.

El primer trabajo que advirtió acerca del riesgo que concentraciones elevadas de risperidona podían tener de desencadenar tasas más altas de síntomas extrapiramidales data

del año 2000. En él, Odou et al. (Odou et al., 2000) observaron que, cuando los pacientes superaban los 150 ng/ml, los efectos adversos superaban cualquier posible beneficio clínico, siendo, por tanto, recomendable mantener los niveles plasmáticos del active moiety por debajo de dicho umbral.

Posteriormente, en dos estudios llevados a cabo en Japón, Yoshimura et al. (Yoshimura et al., 2001) y Kakihara et al. (Kakihara et al., 2005) detectaron que existía una correlación positiva significativa entre las concentraciones del active moiety y las puntuaciones en efectos secundarios extrapiramidales de la escala SAS.

Por su parte, Spina et al. (Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001) también hallaron que los niveles plasmáticos de risperidona, 9-OH-risperidona y del active moiety correlacionaban de forma positiva con la incidencia de efectos adversos extrapiramidales (puntuación total en la escala SAS). Los pacientes que presentaban concentraciones significativamente más altas en el plasma tendían a desarrollar síntomas parkinsonianos clínicamente significativos, pese a no ser tratados con dosis más elevadas. Por ello, los autores concluyeron que las concentraciones constituían un mejor indicador que la dosis a la hora de discriminar a los pacientes que sufrían síntomas parkinsonianos.

Finalmente, Yasui-Furukori et al. (Yasui-Furukori et al., 2010), al dividir los ítems de la escala UKU en 3 subgrupos diferentes de efectos secundarios (psicológicos, extrapiramidales y autonómicos), encontraron correlaciones positivas significativas entre las concentraciones tanto de 9-OH-risperidona como del active moiety y las puntuaciones en el subgrupo de ítems de efectos secundarios psíquicos. Igualmente, las concentraciones plasmáticas de risperidona, 9-OH-risperidona, y del active moiety estuvieron asociadas de forma significativa a las puntuaciones totales en la UKU.

1.2.2.2.6 Variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona

La amplia variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de risperidona y de 9-OH-risperidona, a la que se ha hecho brevemente mención en los subapartados previos, ha sido atribuida a diversos factores, entre los que destacan: la edad; la afectación de la función renal y hepática; el peso; la administración concomitante de otros fármacos que interaccionen con su metabolismo, reduciendo el metabolismo de primer paso; y las variaciones en la expresión genética de las isoenzimas CYP2D6 y

CYP3A4, de las cuales es sustrato la risperidona (Aichhorn et al., 2005; Balant-Gorgia et al., 1999; Ereshefsky, 1996; Heykants et al., 1994; Olesen et al., 1998; Scordo et al., 1999; Snoeck et al., 1995; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2000; Spina et al., 2002). En los próximos párrafos se ahondará en cómo estos factores afectarán a las concentraciones en plasma de este ASG, pudiendo modificar el efecto inicialmente esperado del fármaco.

Diversos estudios han puesto de manifiesto la repercusión que parece tener la edad en las concentraciones plasmáticas de risperidona (Aichhorn et al., 2005; Feng et al., 2008; Heykants et al., 1994; Mauri et al., 2001; Snoeck et al., 1995). Aichhorn et al. observaron que los pacientes mayores de 40 años exhibían concentraciones plasmáticas del active moiety significativamente más altas que el grupo de pacientes de edades comprendidas entre los 20 y los 40 años (Aichhorn et al., 2005). Esto parece hallarse vinculado a una reducción en el aclaramiento de la 9-OH-risperidona y del active moiety en los pacientes de mayor edad (Aichhorn et al., 2005; Feng et al., 2008; Snoeck et al., 1995), posiblemente debida a la disminución de la funcionalidad hepática y renal. Este descenso en el aclaramiento del fármaco también ha sido observado en los pacientes que sufren enfermedades renales (Heykants et al., 1994; Snoeck et al., 1995). Sin embargo, el género y el consumo de tabaco no parecen tener relevancia a la hora de explicar la variabilidad en las concentraciones de la risperidona, de su metabolito y del active moiety (Aichhorn et al., 2005; Balant-Gorgia et al., 1999; P. S. Chen et al., 2004; Mauri et al., 2001; Verma et al., 2005; L. Wang et al., 2007). Kakiyama et al. no encontraron ninguna relación entre los niveles del active moiety y el consumo de tabaco o de cafeína (Kakiyama et al., 2005), confirmando, así, la falta de implicación de la isoenzima CYP1A2 en el metabolismo de la risperidona (Yoshimura, Ueda, Nakamura, Eto, & Matsushita, 2002). Igualmente, tampoco se observó que los niveles plasmáticos de cotinina (el metabolito de la nicotina) tuvieran ninguna repercusión en los niveles del active moiety (Kakiyama et al., 2005).

Por el contrario, la genética y, más concretamente, las variaciones en la expresión de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4, sí parecen jugar un papel muy relevante en las variabilidad de las concentraciones de este fármaco (Huang et al., 1993; Scordo et al., 1999). En este aspecto, más de 40 tipos de alelos pueden afectar la actividad metabólica de la isoenzima CYP2D6 —principal responsable de la transformación de la risperidona en 9-OH-risperidona—, dando lugar a distintos fenotipos en función de sus diferentes combinaciones (de Leon, Susce, et al., 2005). Entre ellos, se encuentra el fenotipo de los metabolizadores ultrarrápidos, que afecta en torno al 1% de la población caucásica (Dahl,

Johansson, Bertilsson, Ingelman-Sundberg, & Sjoqvist, 1995). Estos sujetos presentarán múltiples copias de un alelo CYP2D6 funcional, necesitando dosis más elevadas de risperidona u otros sustratos de la CYP2D6 para alcanzar las mismas concentraciones (de Leon, Susce, et al., 2005). Otro fenotipo significativo es el de los metabolizadores pobres o lentos, que comprende el 5-10% de los individuos de raza blanca (Alvan, Bechtel, Iselius, & Gundert-Remy, 1990; Benitez, A, & Cobaleda, 1988). Los sujetos con dicho fenotipo poseerán dos alelos CYP2D6 no funcionales y carecerán de actividad CYP2D6 (de Leon, Susce, et al., 2005). Así, la risperidona sufrirá un menor metabolismo a 9-OH-risperidona, por lo que la vida media del compuesto original será mucho más larga (≈ 22 horas) y se observarán picos más elevados en sus concentraciones (Heykants et al., 1994). En ocasiones, este fenotipo ha sido asociado a un incremento en los efectos adversos y a la consiguiente discontinuación del tratamiento. Los metabolizadores extensivos o normales —fenotipo presentado por la mayor parte de la población (Broly et al., 1991)—, en cambio, presentarán 1 o 2 copias funcionales del gen CYP2D6 (de Leon, Susce, et al., 2005), resultando en la formación de grandes cantidades de 9-OH-risperidona y en una vida media del compuesto original relativamente corta (≈ 3.2 horas) (Heykants et al., 1994). Las concentraciones totales del active moiety, por el contrario, no parecen diferir en los metabolizadores extensivos y los lentos (Heykants et al., 1994).

Otro factor responsable de la amplia variabilidad interindividual en la farmacocinética de la risperidona es la administración concomitante o retirada súbita de fármacos inductores o inhibidores de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 (de Leon & Bork, 1997; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2000; Yasui-Furukori et al., 2001). La comedición con fármacos metabolizados por la misma enzima aumentará el riesgo de que se produzcan interacciones medicamentosas (Spina & de Leon, 2007, 2014), lo que podría modificar el perfil cinético de la risperidona y/o de la 9-OH-risperidona, provocando un aumento o disminución de sus concentraciones (Odou et al., 2000). En la **tabla 1.7** se exponen las principales interacciones que han sido descritas con la risperidona, como resultado de la administración concomitante de fármacos sustratos de las isoenzimas CYP2D6 o CYP3A4.

Tabla 1.7 Interacciones farmacocinéticas descritas con risperidona

| Tipo | Nombre | Mecanismo | Estudio | Efecto observado |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|---|--|
| <u>Antibióticos</u> | Rifampicina | Inducción CYP3A4 | (Kim et al., 2008) | Disminución significativa concentraciones risperidona y 9-OH-risperidona. |
| <u>Anticolinérgicos</u> | Biperideno | Desconocido | (Balant-Gorgia et al., 1999) | Aumento significativo concentraciones risperidona y active moiety. Niveles 9-OH-risperidona sin cambios. |
| | | | (Aichhorn et al., 2005) | Incremento 29% niveles 9-OH-risperidona. |
| <u>Antidepresivos</u> | Duloxetina | Potente inhibición CYP2D6 | (Santoro et al., 2010) | Aumento significativo niveles risperidona y modesto del active moiety. Niveles de 9-OH-risperidona sin cambios. |
| | Fluoxetina | Potente inhibición CYP2D6 | (Spina et al., 2002) | Aumento de 2 a 10 veces las concentraciones de risperidona iniciales. Incremento 75% concentraciones active moiety. Niveles 9-OH-risperidona sin cambios. |
| | Fluvoxamina | Inhibición moderada CYP3A4; inhibición ligera CYP2D6 | (D'Arrigo et al., 2005) | Dosis dependiente. Dosis 100 mg/día: ausencia de cambios. Dosis 200 mg/día: duplicación de niveles risperidona e incremento 26% active moiety. Niveles 9-OH-risperidona sin cambios. |
| | Paroxetina | Potente inhibición CYP2D6 | (Spina, Avenoso, Facciola, Scordo, et al., 2001) | Elevación significativa concentraciones risperidona y active moiety. Disminución no significativa niveles 9-OH-risperidona. |
| | | | (Saito, Yasui-Furukori, Nakagami, Furukori, & Kaneko, 2005) | Incremento proporcional a la dosis de los niveles de risperidona y active moiety. Niveles 9-OH-risperidona sin cambios. |
| Sertralina | Ligera a moderada inhibición CYP2D6 | (Spina et al., 2004) | Dosis dependiente. Dosis hasta 100 mg/día: ausencia de cambios niveles risperidona, 9-OH-risperidona y active moiety. Dosis 150 mg/día: incremento significativo niveles active moiety. | |
| <u>Eutimizantes</u> | Carbamazepina | Potente inducción CYP3A4 | (Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2000) | Descenso prominente concentraciones risperidona y 9-OH-risperidona. Reducción 70% niveles active moiety. |
| | | | (Oudou et al., 2000) | Marcada disminución concentraciones 9-OH-risperidona. Disminución no significativa niveles risperidona. |

En cambio, el tratamiento coadyuvante con los antidepresivos venlafaxina, citalopram, amitriptilina, mirtazapina o reboxetina no parece producir cambios clínicamente relevantes en las concentraciones de risperidona y de su metabolito (Amchin, Zarycranski, Taylor, Albano, & Klockowski, 1999; Avenoso et al., 1998; Loonen, Doorschot, Oostelbos, & Sitsen, 1999; Sommers et al., 1997; Spina, Avenoso, Scordo, et al., 2001; Zoccali et al., 2003).

Tampoco se han observado modificaciones significativas en las concentraciones de risperidona y 9-OH-risperidona fruto del tratamiento concomitante con los eutimizantes oxcarbazepina y ácido valproico (Muscatello et al., 2005; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2000). La combinación de risperidona y benzodiazepinas también acostumbra a ser bien tolerada (Spina & de Leon, 2007).

Finalmente, un factor quizás menos conocido, pero que también tiene el potencial de determinar la presencia de mayores o menores concentraciones del fármaco en el cerebro es la diferencia en la funcionalidad de la Pgp. Como consecuencia de este factor, pacientes tratados con una misma dosis podrán experimentar una respuesta diferente o una mayor o menor incidencia de efectos adversos (Moons, De Roo, Claes, & Dom, 2011). De forma específica, el SNP C3435T ha sido asociado a una menor expresión de la Pgp en humanos, lo que podría conllevar una mayor penetración de agentes exógenos en el SNC (Ejsing et al., 2005), y la aparición de efectos adversos. Del mismo modo, determinados fármacos poseen la capacidad de inhibir la actividad de la Pgp, lo que producirá un aumento del riesgo de que el paciente desarrolle efectos adversos al atravesar la barrera hematoencefálica con mayor facilidad. Además, cuando dos fármacos son administrados de forma concomitante, éstos competirán por los lugares de unión a proteínas plasmáticas pudiendo provocar un aumento de la fracción libre del fármaco desplazado en el plasma o los tejidos, aumentando, consiguientemente, su efecto farmacológico (E. Spina & D. Italiano, 2015). No obstante, en ocasiones, diferenciar la contribución de la Pgp de la de las enzimas metabolizadoras en los cambios en la farmacocinética y en el efecto de algunos fármacos no resultará tarea sencilla (Akamine, Yasui-Furukori, Ieiri, & Uno, 2012), ya que algunos fármacos, como la carbamazepina, actuarán sobre ambos sistemas (Giessmann et al., 2004; Lu, Yan, & Wang, 2004; Miceli, Anziano, Robarge, Hansen, & Laurent, 2000; A. Owen, Goldring, Morgan, Park, & Pirmohamed, 2006; Spina & de Leon, 2014; Spina, Pisani, & Perucca, 1996; Ucar et al., 2004).

2 JUSTIFICACIÓN

Tal y como ha sido señalado, el cumplimiento terapéutico es un factor clave que condicionará la eficacia del tratamiento antipsicótico y el pronóstico de los pacientes. La mayor parte de los pacientes con un PEP sufrirá episodios recurrentes dentro de los 5 años posteriores a la interrupción del tratamiento (Bradford et al., 2003; Gitlin et al., 2001), siendo el riesgo de recaída del 40-50% un año después del abandono de la medicación (Bradford et al., 2003). Debido al virtual deterioro que estas recaídas habitualmente llevan consigo, el incumplimiento terapéutico hará peligrar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Además, teniendo en cuenta que, por lo general, el PEP se produce en una edad crítica en términos de desarrollo social y vocacional, las hospitalizaciones, la discapacidad frecuentemente asociada a los trastornos psicóticos y los problemas de salud física añadidos convierten a los trastornos psicóticos en una pesada carga no sólo para los familiares de los pacientes afectados, sino también para las arcas del erario público. Según datos de 2010, los trastornos mentales cuestan a Europa casi 800.000 millones de euros anuales, cifra superior a la que supone la suma del coste del cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes (Gustavsson et al., 2011). Los costes directos —sanitarios y no sanitarios— suponen el 60% de este importe, mientras que el restante 40% es el resultado de los costes indirectos asociados a la pérdida de productividad debida al absentismo o a la incapacidad laboral. En concreto, se estima que los trastornos psicóticos cuestan al año a los europeos 93.927 millones de euros. En España, los datos aportados por un estudio de Oliva-Moreno et al. (Oliva-Moreno, López-Bastida, Osuna-Guerrero, Montejo-González, & Duque-González, 2006) reflejan que sólo los costes de la esquizofrenia —el trastorno psicótico más frecuente— ascendían a alrededor de 1.970,8 millones de euros, de los cuales 1.044,5 millones correspondían a gastos sanitarios directos (esto es, el 2,7% del gasto destinado a la sanidad pública en nuestro país). Según datos más recientes referentes al gasto indirecto relacionado con los días de incapacidad temporal a cargo del Instituto Nacional de la Seguridad Social, el trastorno bipolar supuso en 2011 un coste aproximado de 19.223 millones de euros, mientras que el coste de la esquizofrenia era de 1.557 millones de euros (Vicente-Herrero, Terradillos García, Capdevila Garcia, Ramírez Iñiguez De La Torre, & López-González, 2013). Dada la magnitud de las consecuencias de la enfermedad y que, en la mayoría de los casos se tratará de un problema crónico acompañado de una considerable pérdida de funcionalidad y de un estigma que limitará enormemente la vida de los pacientes, la movilización de recursos y herramientas destinados no sólo al diagnóstico y

tratamiento de las fases iniciales de las psicosis, sino también a la prevención del incumplimiento terapéutico y de las recaídas debería convertirse en una prioridad sociosanitaria en el marco de la salud mental. El objetivo primordial al trabajar con pacientes con un PEP será, por ende, buscar el tratamiento más eficaz, minimizando la incidencia de efectos adversos, con el fin de reducir el riesgo de que se produzca el abandono del tratamiento y la subsiguiente, y casi inevitable, recaída.

Para instaurar el tratamiento más adecuado para cada paciente es preciso poder discriminar, desde el debut de la psicosis, a los pacientes con una mayor probabilidad de sufrir una recaída. Esto podría prevenir el deterioro (Birchwood, Todd, & Jackson, 1998), en cierta manera, evitando que dichos pacientes continúen siendo tratados con fármacos que para ellos resultan poco efectivos (R. Emsley et al., 2006). En esta línea, se ha referido que la monitorización de los niveles plasmáticos tendría la virtud de mejorar el coste-efectividad de la psicofarmacoterapia (Preskorn & Fast, 1991; Touw, Neef, Thomson, & Vinks, 2005). El poder conocer de manera individualizada la concentración del fármaco en el plasma contribuiría a distinguir entre casos de una pobre respuesta al tratamiento fruto de una *pseudo-resistencia* al fármaco (i.e., bajas concentraciones debidas a una mayor actividad metabólica o a un pobre cumplimiento) y casos de *verdadera resistencia* (i.e., concentraciones adecuadas pero una pobre sensibilidad de los receptores) (Mauri et al., 2007).

Así pues, la MTF parece una herramienta tremendamente útil, tanto para comprobar el cumplimiento terapéutico de los pacientes como para detectar posibles interacciones farmacocinéticas con otros psicofármacos y anomalías genéticas a nivel metabólico, ofreciendo una posible explicación a la variabilidad intra e interindividual en la respuesta de los pacientes a antipsicóticos concretos. Sin embargo, resulta sorprendente que, a pesar de que la MTF ha estado presente en la práctica psiquiátrica desde la década de los 70, la investigación científica en este ámbito es muy limitada. Asimismo, el papel de la monitorización de los niveles plasmáticos de ASG a la hora de determinar la respuesta de un paciente o la aparición de efectos adversos ha sido, y aún hoy continúa siendo, objeto de una fuerte controversia. Tal y como se ha podido apreciar en la revisión de los pocos estudios existentes en el campo de la monitorización de los niveles de olanzapina y risperidona, la información de la que se dispone hasta la fecha referente a la relación entre dosis, concentración y efecto resulta altamente contradictoria y carente de consistencia. La falta de consistencia en los resultados publicados podría ser el resultado, en cierto modo, de

las considerables variaciones halladas entre estudios en diversos aspectos metodológicos, como son los criterios de inclusión, la duración de los seguimientos, la dosis administrada, la heterogeneidad de escalas y criterios de respuesta empleados, el número de horas transcurridas desde la última dosis hasta el momento de la extracción sanguínea, y los diferentes procedimientos y técnicas de laboratorio utilizadas para la cuantificación de los niveles plasmáticos. Estas diferencias en el diseño de los estudios dificulta enormemente la extracción de conclusiones firmes sobre la utilidad de la MTF.

Otra cuestión llamativa es que todos los estudios previos de MTF han analizado los ASG de forma individual, sin que ningún trabajo haya categorizado las concentraciones de los fármacos en diferentes rangos (subterapéutico, terapéutico y supraterapéutico) con el fin de poder procesar los datos de forma global y ofrecer una visión más robusta y panorámica de la utilidad de esta práctica en psiquiatría.

Conjuntamente, es preciso señalar que la inmensa mayoría de estudios dentro de esta línea de investigación han incluido principalmente muestras de pacientes crónicos con esquizofrenia, encontrando una ausencia llamativa de trabajos en PEPs. El presente trabajo representa, por consiguiente, el primer intento de investigar este aspecto en los pacientes con un PEP. El estudiar pacientes con un PEP aporta la ventaja de poder evaluar el efecto del tratamiento antipsicótico sobre los síntomas sin la presencia de variables de confusión adicionales (como la cronicidad o la historia previa de tratamiento) que se hallarían en estudios de pacientes con una evolución más larga de la enfermedad. Además, dada la relevancia de la detección y el tratamiento tempranos en los pacientes con un PEP para la mejora del pronóstico y la prevención de su deterioro, parece importante investigar si la MTF resulta útil en las fases iniciales de la enfermedad para ayudar a los profesionales en la toma de decisiones clínicas. En concreto, el presente trabajo evalúa, por un lado, la asociación entre los niveles plasmáticos de ASG y el efecto que estos fármacos tienen en los pacientes con un PEP (en primer lugar, de forma global y, posteriormente, de manera específica, haciendo especial hincapié en dos de los fármacos más frecuentemente prescritos en la práctica clínica de las psicosis: la olanzapina y la risperidona). Por otra parte, este estudio somete a examen la utilidad de la práctica de seleccionar puntos de corte en las concentraciones plasmáticas de los ASG para su empleo como marcadores de la respuesta temprana al tratamiento. Por último, se identificarán en la muestra algunas de las variables responsables de la variabilidad interindividual en la farmacocinética de la olanzapina y la risperidona.

El alto coste económico que la MTF supone —en ocasiones, difícil de afrontar por el sistema sanitario público, especialmente en tiempo de crisis económica—, los recursos que moviliza y la necesidad de integrarla en la práctica clínica y de disponer de los resultados con cierta celeridad para que ésta resulte útil, obligan a plantearse si se trata de una herramienta verdaderamente rentable y ventajosa, cuyo uso esté justificado en la práctica clínica. Considerando la escasez de estudios disponibles en las fases tempranas de la enfermedad y el creciente interés que la medicina personalizada está suscitando en los últimos tiempos, el presente trabajo podría resultar de gran interés clínico tanto para los profesionales del área de los PEPs como para los pacientes aquejados por dicha enfermedad.

En el supuesto de que realmente existiera una asociación entre las concentraciones de los ASG analizados en plasma y el efecto terapéutico, la MTF permitiría establecer un rango terapéutico particular para cada paciente que permitiera guiar su tratamiento. La adecuación del tratamiento antipsicótico a las características individuales de cada paciente mejoraría la eficacia clínica del mismo, minimizando el riesgo de toxicidad y facilitando su cumplimiento; hecho que redundaría en la reducción del número de ingresos hospitalarios, en un ahorro económico para el sistema sociosanitario y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar la utilidad de la monitorización de los niveles plasmáticos de antipsicóticos de segunda generación como herramienta para estimar el efecto temprano del tratamiento antipsicótico (respuesta clínica/toxicidad) en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico.

3.2 Objetivos específicos

1. Describir la respuesta clínica temprana y la toxicidad de los antipsicóticos de segunda generación en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico tras dos meses de tratamiento, y analizar su posible relación con la dosis prescrita.
2. Explorar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de antipsicóticos de segunda generación y la respuesta clínica temprana al tratamiento o la severidad de efectos adversos en los primeros episodios psicóticos.
 - 2.1. En la muestra total de pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica, tras clasificar sus concentraciones en 3 rangos: subterapéutico, terapéutico y supraterapéutico.
 - 2.2. En todos aquellos pacientes cumplidores tratados con los antipsicóticos más frecuentemente prescritos en la muestra: olanzapina o risperidona.
3. Evaluar la utilidad de aplicar, durante las primeras etapas de la enfermedad, los distintos puntos de corte en las concentraciones de antipsicóticos de segunda generación propuestos en la literatura como marcadores de respuesta clínica al tratamiento.
4. Identificar en la muestra de pacientes con un primer episodio psicótico los puntos de corte óptimos en los niveles plasmáticos de olanzapina y risperidona, capaces de discriminar a los pacientes que responderán tempranamente al tratamiento de los que no responderán.
5. Delimitar algunas de las variables demográficas y clínicas responsables de la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de olanzapina y risperidona en los pacientes con una psicosis de inicio reciente.

4 HIPÓTESIS

1. Los pacientes tenderán a experimentar una mejoría clínicamente significativa en el mes 2 con respecto a su sintomatología basal, independientemente del antipsicótico de segunda generación prescrito. Los individuos en tratamiento con dosis elevadas no mostrarán una mejor respuesta clínica, pero sí una mayor severidad de efectos adversos.
2. Al explorar la asociación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica temprana o la severidad de efectos adversos:
 - 2.1. En la muestra total de cumplidores se hallará una asociación entre los rangos de concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica. Los pacientes respondedores tenderán a presentar niveles terapéuticos, mientras que aquellos con una peor respuesta clínica mostrarán niveles subterapéuticos o supraterapéuticos. El rebasar el umbral terapéutico de un fármaco no supondrá mayor beneficio clínico, sino la aparición de efectos adversos.
 - 2.2. Tanto en la submuestra de olanzapina como en la de risperidona, se observará una relación curvilínea entre los niveles plasmáticos y la respuesta clínica. Los pacientes con niveles terapéuticos serán los que exhiban el mayor porcentaje de mejora. Los pacientes con concentraciones supraterapéuticas experimentarán efectos secundarios más severos.
3. Los puntos de corte propuestos en estudios previos como marcadores de la respuesta de pacientes crónicos con esquizofrenia servirán para clasificar a los primeros episodios psicóticos del presente trabajo. La sensibilidad y especificidad de estos puntos será lo suficientemente elevada para discernir correctamente entre los respondedores y los no respondedores al tratamiento.
4. Los puntos de corte en las concentraciones de plasma identificados en el presente trabajo tendrán una mayor especificidad y sensibilidad que aquellos derivados de estudios anteriores, resultando, por tanto, mejores a la hora de clasificar a los pacientes en base a su respuesta clínica.
5. Las variables clínicas y sociodemográficas responsables de las diferencias interindividuales en los niveles plasmáticos variarán según el antipsicótico de segunda generación estudiado. En el caso de la olanzapina, serán la edad, el género, el peso, el consumo de tabaco y la dosis pautaada; en el de la risperidona, la edad.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos analizados en este presente trabajo provienen de un estudio prospectivo, naturalístico y multicéntrico de 12 meses de duración, cuyo principal objetivo es investigar la conciencia de enfermedad, la adherencia al tratamiento y las concentraciones plasmáticas de ASG en pacientes con un PEP. Dicho proyecto, titulado “*Conciencia de enfermedad en primeros episodios psicóticos. Modelos explicativos y valor predictivo en la respuesta terapéutica*”, ha sido financiado en diversas convocatorias por el Departamento de Sanidad y Consumo de Gobierno Vasco —GV2008/111010, GV2011111140—, así como con fondos recaudados por *EITB Maratoia* —BIO09/EM/015—). Con el fin de valorar el efecto temprano de los ASG, en el presente trabajo se exploran los datos de los primeros dos meses de seguimiento de los pacientes reclutados.

5.1 Estimación del tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó con el programa Ene 3.0. Para conseguir una precisión del 5% en la estimación, con un nivel de confianza del 95%, asumiendo que la prevalencia de padecer un trastorno psicótico es del 3,5%, se estimó que la muestra mínima necesaria debía ser de 52 pacientes con un PEP. Considerando un porcentaje esperado de abandonos del 10%, se calculó que la muestra final reclutada debía contener al menos 58 sujetos

5.2 Participantes

Se invitó a participar en el estudio a todos aquellos pacientes con un PEP que fueron admitidos, de forma consecutiva, en la Unidad de Psiquiatría de uno de los tres principales hospitales universitarios de la Comunidad Autónoma Vasca: el Hospital Universitario de Cruces, el Hospital Universitario de Álava o el Hospital Universitario Donostia. El servicio de Psiquiatría de estos tres hospitales proporciona cobertura a una población de aproximadamente 1.300.000 habitantes y supone el 93% de los servicios ofertados a los pacientes con un PEP en el País Vasco.

El periodo de reclutamiento duró 52 meses (inicio en septiembre de 2009 y finalización en diciembre de 2013) y a los pacientes que aceptaron participar se les realizó un seguimiento de 12 meses de duración (visita basal, mes 2, mes 6 y mes 12). Los criterios de inclusión y exclusión aparecen reflejados en la **tabla 5.1**.

Todos los pacientes reclutados recibieron una explicación completa del estudio antes de prestar su consentimiento a la participación en el mismo. El estudio recibió la aprobación a nivel autonómico del Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi.

Tabla 5.1 Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios inclusión | Criterios exclusión |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Edad 18-50 años. • Evolución inferior a 1 año. • Presencia de ≥ 1 síntoma positivo en el momento del reclutamiento. • Consentimiento informado firmado. | <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia. • Retraso mental (CI<70 y mal funcionamiento adaptativo). • Enfermedad orgánica del Sistema Nervioso Central. • Comorbilidad con otros trastornos del Eje I (incluido consumo de tóxicos —excepto consumo esporádico o persistencia de la clínica psicótica tras 15 días de abstinencia—). • Trastorno Generalizado del Desarrollo. • Embarazo y lactancia. |

5.3 Evaluación clínica de los pacientes

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos durante la visita basal y en las sucesivas visitas de seguimiento. Psiquiatras entrenados en el uso de la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV-TR (SCID-I) emitieron el diagnóstico de los pacientes a nivel basal, siendo éste confirmado en los meses 6 y 12 del seguimiento.

Los **síntomas psicóticos** fueron evaluados mediante la adaptación española de la PANSS (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987; Peralta Martín & Cuesta Zorita, 1994). Esta escala heteroadministrada, compuesta por un total de 30 ítems tipo Likert, valora los síntomas positivos (7 ítems) y negativos (7 ítems) de la esquizofrenia, así como diversos síntomas de psicopatología general (16 ítems). Su tiempo de administración es de aproximadamente 30-40 minutos, durante los cuales el clínico entrevista al paciente en busca de información que le permita valorar la presencia y severidad de los síntomas de esquizofrenia en la última semana. El clínico debe asignar a cada uno de dichos síntomas una puntuación que oscila entre 1 y 7, correspondiente a distintos grados de gravedad, siendo el 1 la ausencia total del síntoma y el 7 la gravedad extrema del mismo. Dieciocho del total de los 30 ítems de esta escala fueron adaptados de la BPRS (Overall & Gorham, 1962), mientras que los 12 ítems

restantes proceden del programa para la valoración de la psicopatología de Singh y Kay —*Psychopathology Rating Schedule* (PRS)— (Singh & Kay, 1975).

A raíz de la diversidad de **criterios de respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos** empleados en la literatura con esta escala y la ausencia de un acuerdo sobre cuál resulta más apropiado (Leucht, Correll, & Kane, 2011), en los últimos años, una serie de estudios de sensibilidad y especificidad ha tratado de encontrar el punto de corte óptimo capaz de predecir la respuesta al tratamiento y la remisión de los pacientes. En uno de esos estudios, Schennach-Wolff et al. (Schennach-Wolff et al., 2010) mostró que la mejora del 30% en la PANSS total era un buen predictor de la subsiguiente respuesta al tratamiento y remisión de pacientes con un PEP. Por otro lado, en un estudio de corte naturalista, Jäger et al. (Jäger et al., 2009) también hallaron que el criterio del 30% en la PANSS ofrecía la mejor predicción de la respuesta en el momento del alta de pacientes con esquizofrenia (precisión total: 76%; sensibilidad: 47%; especificidad: 90%). Un año más tarde, Kinon et al. (Kinon et al., 2010) confirmaron que la mejora del 30% en la PANSS durante la segunda semana de tratamiento tenía una precisión predictiva total del 74,2% de la ulterior respuesta en la semana 12 (sensibilidad: 51,4%; especificidad: 87%). Así, a la luz del fuerte apoyo que este criterio de respuesta ha recibido (Jäger et al., 2009; Kinon et al., 2010; Schennach-Wolff et al., 2010), en el presente estudio la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos fue definida como una disminución de al menos el 30% en la puntuación total de la PANSS (i.e. el sumatorio de la subescala positiva, la negativa y la de psicopatología general) desde la visita basal.

Por otra parte, los **síntomas depresivos** fueron medidos por medio de la MADRS (Chamorro, Luque, & Lobo, 2002; Montgomery & Asberg, 1979). La MADRS es una escala heteroaplicada diseñada para evaluar en los adultos la intensidad de los síntomas depresivos y los efectos del tratamiento antidepresivo (Montgomery & Asberg, 1979). Esta escala está compuesta por 10 ítems estilo Likert que evalúan 7 grados de severidad en los distintos síntomas depresivos (representando el 0 la ausencia total del síntoma y el 6 el nivel máximo de gravedad). La puntuación total oscila entre 0 (ausencia de la enfermedad) y 60 puntos (depresión de máxima gravedad), siendo consideradas las puntuaciones inferiores a 10 indicativas de la ausencia de un trastorno depresivo (Levine, Deo, & Mahadevan, 1987).

En el presente trabajo, los pacientes fueron clasificados como respondedores o no respondedores al tratamiento de los **síntomas depresivos** según el **criterio de reducción** de al menos un 50% en la puntuación total de la MADRS, previamente aplicado en esquizofrenia por Lane et al. (Lane et al., 2002) y Tollefson et al. (Tollefson, Sanger, Lu, & Thieme, 1998).

Finalmente, la **gravedad de los efectos adversos** de la medicación antipsicótica fue evaluada empleando la escala UKU (Lingjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker, & Elgen, 1987). La escala UKU fue concebida para su uso tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Está compuesta por 54 ítems que se agrupan en 4 subescalas: 1) efectos secundarios psíquicos, compuesta por 9 ítems (un ejemplo de éstos son las dificultades de concentración, la astenia, la somnolencia y las alteraciones de memoria); 2) efectos secundarios neurológicos o extrapiramidales, formada por 8 ítems (tales como distonía, rigidez, hipercinesia y temblor); 3) autonómicos, de 11 ítems (entre los que se encuentran los trastornos de acomodación, las náuseas, la reducción o el aumento de la salivación, el estreñimiento, y la taquicardia); y 4) otros efectos, que contiene 25 ítems (entre ellos la escala contempla cambios en el peso, alteraciones del ciclo menstrual, disfunciones sexuales y erupciones cutáneas). Los distintos ítems pueden ser valorados de 0 a 3 en función de su gravedad, representando el 3 la mayor severidad.

Al igual que en un estudio previo (Yasui-Furukori et al., 2010), en el presente trabajo se consideró tanto la severidad específica en cada una de las subescalas de la UKU, como la puntuación global en la escala (i.e. la suma de los ítems de las 4 subescalas, así como del ítem de interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento del paciente y del de las consecuencias de los efectos descritos sobre la toma de la medicación).

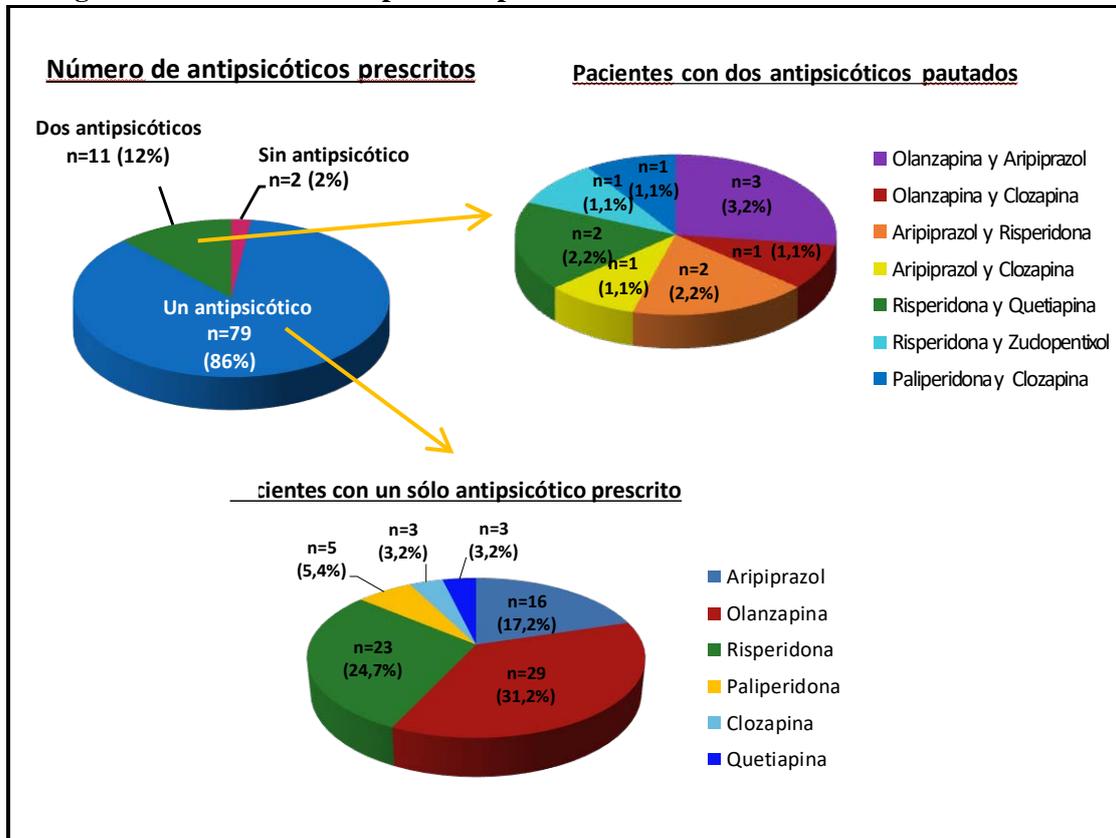
5.4 Tratamiento farmacológico

5.4.1 Muestra general

En el momento en que se realizó la primera extracción de plasma (mes 2), del total de 92 pacientes con un PEP reclutados, 79 (86%) estaban siendo tratados con un único ASG; 11 (12%) tenían prescrito dos antipsicóticos atípicos diferentes; y los restantes 2 (2%) no recibían ningún tratamiento antipsicótico. En la **figura 1.1** puede apreciarse la

distribución de la muestra total de pacientes reclutados según el tratamiento antipsicótico prescrito.

Figura 5.1 Medicación antipsicótica prescrita en la muestra total reclutada de 92 PEPs



Pese a que no se produjo ningún abandono del estudio entre la visita basal y la del mes 2, los análisis de este trabajo se centraron exclusivamente en los datos pertenecientes a aquellos sujetos en tratamiento con un único ASG (monoterapia antipsicótica), de cara a evitar posibles sesgos relativos al efecto de un segundo antipsicótico sobre el efecto terapéutico y la toxicidad. De estos 79 pacientes en monoterapia antipsicótica, únicamente se analizaron los datos de aquellos pacientes para los cuales fue posible detectar niveles plasmáticos en el laboratorio (pacientes cumplidores). Al igual que en estudios previos (Fellows et al., 2003; Nesvag et al., 2006; Waade, Christensen, Rudberg, Refsum, & Hermann, 2009), la falta de cumplimiento fue definida como la ausencia total de niveles plasmáticos del antipsicótico prescrito o la presencia de niveles por debajo del límite de cuantificación —*Lower Limit of Quantitation (LLOQ)*—.

De esta forma, para aquellos análisis en los que se consideró de forma global a todos los pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica, independientemente del ASG

prescrito, se empleó una muestra total de 64 sujetos (69,6%) (**figura 5.2**). Como ha sido mencionado previamente, se tuvo en cuenta únicamente los datos del mes 2.

Los ASG que los pacientes cumplidores tenían prescritos en el mes 2 cuando se efectuó la primera extracción sanguínea se muestran en la **figura 5.3**. En determinados análisis, las dosis fueron transformadas en equivalentes de clorpromazina con el objetivo de poder tratar todos los fármacos de forma global cuando esto fue necesario.

Figura 5.2 Proceso de selección de la muestra empleada para los análisis generales

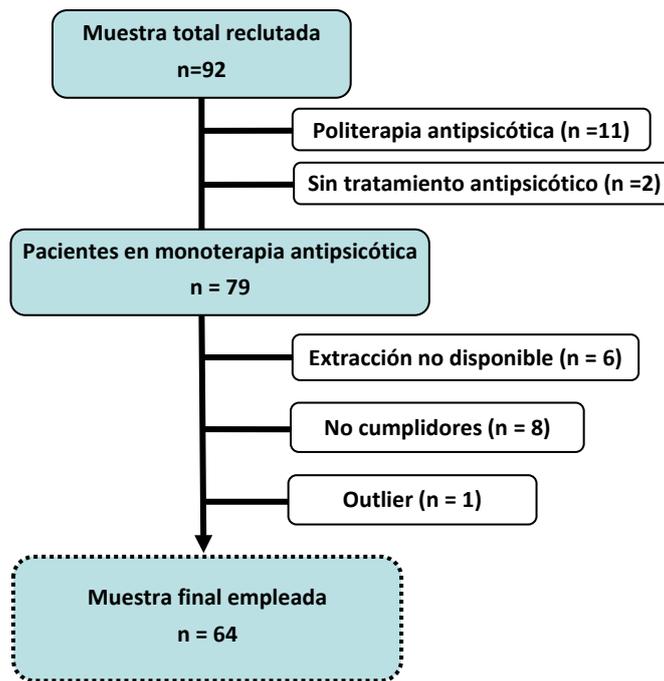
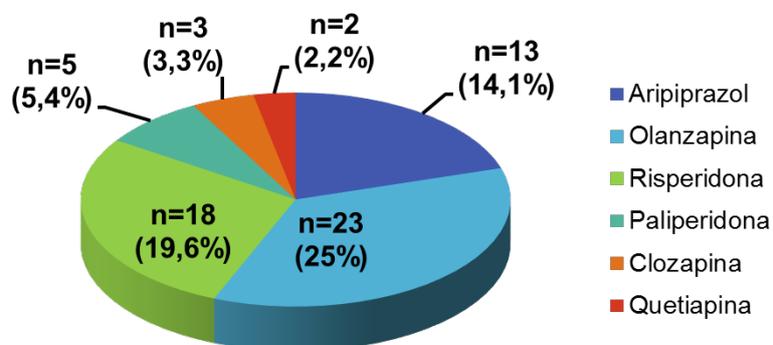


Figura 5.3 ASG prescritos en la muestra global empleada de pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica (n=64)



Dentro de la muestra de 64 pacientes cumplidores tratados con un único ASG, a 22 pacientes (34%) no les fue prescrita ninguna medicación concomitante, mientras que los restantes 42 (66%) fueron tratados simultáneamente con otros fármacos. Concretamente, 13 pacientes (20,3%) recibieron benzodiazepinas como única comedicación; 3 (4,7%) sólo antidepresivos; 7 (10,9%) eutimizantes, 2 (3,1%) un fármaco anticolinérgico; 2 (3,1%) una combinación de benzodiazepinas y un eutimizante; 9 (14,1%) benzodiazepinas y un antidepresivo; 3 (4,7%) benzodiazepinas y un anticolinérgico; 1 (1,6%) una benzodiazepina y ácido fólico; 1 (1,6%) un antidepresivo y un anticolinérgico; y, finalmente, 1 (1,6%) una benzodiazepina, un antidepresivo y un anticolinérgico. En la **tabla 5.2** se especifica la comedicación concreta que estos 42 pacientes tenían pautada junto con el ASG.

Tabla 5.2 Medicación concomitante prescrita en la muestra de 64 pacientes cumplidores tratados con un solo ASG

| ASG PRESCRITO | COMEDICACIÓN (Código paciente: fármaco) | INTERACCIONES |
|--|---|--|
| Olanzapina (n=23) No comedicación (n=8) <u>Comedicación</u> (n=15) | 002: escitalopram | <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina: (ver tabla 1.3) |
| | 005: valproato | |
| | 009: lorazepam y litio | |
| | 018: clorazepato dipotásico | |
| | 024: lormetazepam, clonazepam, venlafaxina | |
| | 106: lorazepam, escitalopram | |
| | 117: litio, valproato | |
| | 118: litio | |
| | 128: diazepam, escitalopram | |
| | 133: escitalopram, venlafaxina | |
| | 148: diazepam | |
| | 203: clonazepam | |
| | 220: litio | |
| | 221: lormetazepam, ácido fólico | |
| 230: lorazepam, flunitrazepam, citalopram | | |
| Risperidona (n=18) No comedicación (n=6) <u>Comedicación</u> (n=12) | 007: diazepam | <ul style="list-style-type: none"> • Duloxetina: (ver tabla 1.5) • Biperideno: (ver tabla 1.5) |
| | 026: lorazepam, lormetazepam | |
| | 110: diazepam, duloxetina | |
| | 114: lorazepam, lormetazepam, duloxetina | |
| | 123: lorazepam, duloxetina , biperideno | |

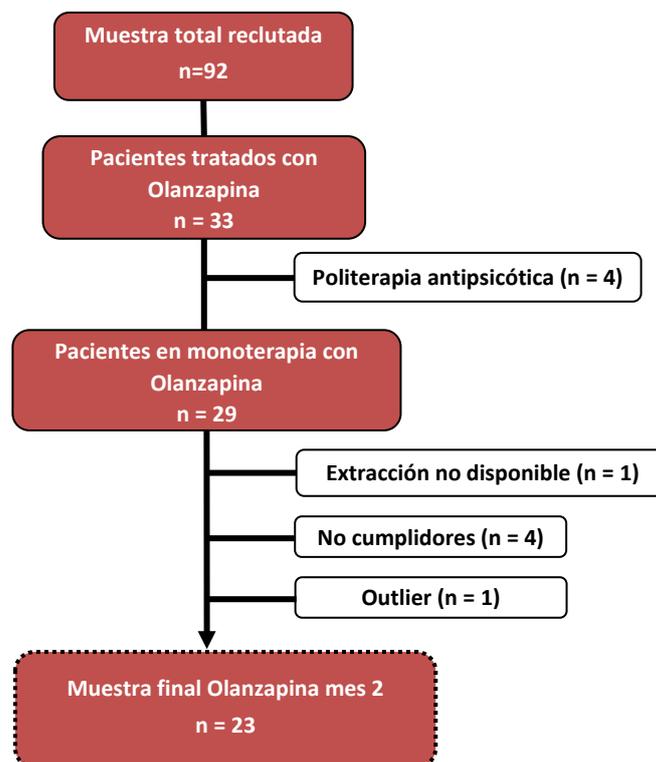
| ASG PRESCRITO | COMEDICACIÓN (Código paciente: fármaco) | INTERACCIONES |
|---|---|---|
| | 126: lormetazepam, biperideno | |
| | 129: lormetazepam, citalopram | |
| | 131: biperideno | |
| | 135: fluoxetina, biperideno | |
| | 136: lorazepam, lormetazepam | |
| | 145: biperideno | |
| | 228: lorazepam, biperideno | |
| Aripiprazol (n=13) No comedición (n=5) <u>Comedicación</u> (n=8) | 102: lorazepam | <ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram: débil inhibición CYP2D6. Concentraciones de aripiprazol y de la suma del aripiprazol y el dehidroaripiprazol (metabolito) 20% más altas (Waade et al., 2009). • Valproato: efecto mínimo en la farmacocinética del aripiprazol (disminución del 25% en la C_{max} y en el AUC del aripiprazol), no considerado clínicamente significativo (Citrome, Josiassen, Bark, Salazar, & Mallikaarjun, 2005). |
| | 103:: alprazolam, escitalopram | |
| | 144: lorazepam | |
| | 205: litio | |
| | 213: lorazepam | |
| | 224: lorazepam | |
| | 231: valproato | |
| | 233: lorazepam | |
| Paliperidona (n=5) No comedición (n=2) <u>Comedicación</u> (n=3) | 101: diazepam, venlafaxina | <ul style="list-style-type: none"> • La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona. Se espera que el perfil de interacciones sea similar. Ver tabla 1.5. |
| | 104: lorazepam, lormetazepam, biperideno | |
| | 201: lorazepam | |
| Clozapina (n=3) No comedición (n=1) <u>Comedicación</u> (n=2) | 010: escitalopram | <ul style="list-style-type: none"> • No interacciones farmacocinéticas descritas entre estos fármacos (Avenoso et al., 1998; Spina & de Leon, 2007, 2014; Taylor, Ellison, Ementon Shaw, Wickham, & Murray, 1998) |
| | 107: lorazepam, lormetazepam | |
| Quetiapina (n=2) No comedición (n=0) <u>Comedicación</u> (n=2) | 013: litio, lamotrigina | <ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigina: disminución significativa de las concentraciones de quetiapina (Andersson, Bjorkhem-Bergman, & Lindh, 2011; Castberg, Skogvoll, & Spigset, 2007). |
| | 132: lorazepam, lormetazepam, alprazolam, litio | |

5.4.2 Olanzapina

Como ha podido apreciarse en las figuras anteriores, la olanzapina fue el agente antipsicótico más frecuentemente pautado en la muestra de pacientes con un PEP (n = 33; 36%). De los 33 pacientes que tenían dicho antipsicótico prescrito cuando fue realizada la

primera extracción sanguínea en la visita del mes 2, se descartó a 4 sujetos por hallarse en tratamiento concomitante con otro antipsicótico atípico (75% aripiprazol, 25% clozapina). De los 29 pacientes restantes en monoterapia antipsicótica, únicamente se incluyó en los análisis a aquellos sujetos para los cuales fue posible detectar niveles plasmáticos de olanzapina en el laboratorio (pacientes cumplidores). Un paciente cumplidor tuvo que ser excluido de los análisis por ser el único tratado con una dosis de olanzapina de 40 mg/día (por encima del rango de dosis recomendado) y presentar niveles en plasma extremadamente elevados en comparación con el resto de pacientes del estudio (195 ng/ml). Las guías de expertos en MTF fijan el nivel de alerta del laboratorio para la olanzapina en 150 ng/ml (Lehman et al., 2004), y ocasionalmente ha sido detectado algún caso de muerte en concentraciones superiores a 160 ng/ml cuando otros fármacos o factores físicos se encuentran involucrados (Rao et al., 2001). Por ello y, pese a que también Citrome et al. (Citrome et al., 2009) encontraron un paciente con 191 ng/ml en el grupo que tenía prescrito 40 mg/día de olanzapina, considerando que en la presente muestra dicho paciente era el único que recibía una dosis tan elevada, se optó por adoptar un enfoque conservador, tratándolo como un outlier y excluyéndolo de la muestra para evitar un posible sesgo de los análisis estadísticos. Por consiguiente, la submuestra final de pacientes tratados con olanzapina estuvo compuesta por 23 pacientes (ver **figura 5.4**).

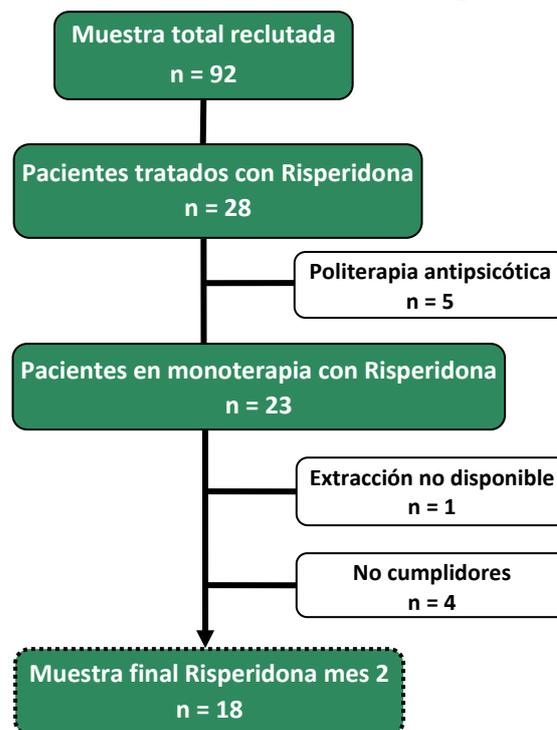
Figura 5.4 Proceso de selección de la submuestra empleada en los análisis de olanzapina



5.4.3 Risperidona

La risperidona fue el segundo fármaco más comúnmente prescrito en la muestra total de pacientes reclutados (30%; $n = 28$). Del mismo modo que para la olanzapina, de los 28 pacientes tratados con risperidona en la visita del mes 2, se descartó a todos aquellos que tuvieran pauta de forma concomitante otro agente antipsicótico ($n = 5$; 40% aripiprazol, 40% quetiapina, 20% zuclopentixol), quedando una muestra de 23 pacientes en monoterapia con risperidona. Posteriormente, de estos 23 sujetos, únicamente se consideró a los pacientes para los cuales la extracción de plasma del mes 2 estuviera disponible, y en la cual fuera posible cuantificar niveles de risperidona. De esta forma, la submuestra final empleada en los análisis de risperidona estuvo formada por 18 sujetos cumplidores con un PEP (ver **figura 5.5**).

Figura 5.5 Proceso de selección de la submuestra empleada en los análisis de risperidona



Trece pacientes fueron tratados únicamente con risperidona oral, mientras que 3 recibían risperidona intramuscular, y los 2 restantes una combinación de risperidona oral e intramuscular. Con el fin de poder tratar a todos los pacientes que recibían risperidona de forma conjunta, las dosis de risperidona intramuscular fueron convertidas a dosis orales, según las equivalencias halladas en la literatura entre ambas formulaciones (Eerdeken et al., 2004; Kane et al., 2003; Lauriello & Keith, 2005) (**tabla 5.3**).

Tabla 5.3 Equivalencia entre las dosis de risperidona oral e intramuscular

| | Risperidona oral | Risperidona IM |
|--------------|-------------------------|-----------------------|
| Dosis | 2 mg/día | 25 mg/2 semanas |
| | 3 mg/día | 37,5 mg/2 semanas |
| | 4 mg/día | 50 mg/2 semanas |
| | 6 mg/día | 75 g/2 semanas |

Risperidona IM = Risperidona intramuscular

5.5 Recogida de las muestras de plasma

La recogida de las muestras de plasma se efectuaba en tres puntos distintos del estudio original (mes 2, 6 y 12), aunque para el presente trabajo únicamente se consideraron las muestras correspondientes al mes 2.

Tras haber alcanzado los pacientes el estado estacionario, las venopunciones se realizaban a primera hora de la mañana, encontrándose los pacientes en ayunas. En cada visita, el equipo de enfermería anotaba de forma rutinaria el tiempo transcurrido entre la última toma de la dosis y la extracción sanguínea. Por su efecto sedante, la dosis única diaria de olanzapina fue siempre administrada por la noche y la extracción sanguínea efectuada por la mañana, transcurridas una media de 10,9 horas (DE = 1,01) tras la última toma. En el caso de la risperidona, cuya toma también era nocturna, la extracción se efectuó una media de 11,8 horas (DE = 0,4) tras la última administración de la dosis.

La sangre de los pacientes era recogida en tubos vacutainer de 2 mL con K2-EDTA para prevenir la coagulación y, en un plazo máximo de 2 horas, centrifugada a 3000 rpm durante 15 minutos para separar el plasma. Las partículas sobrenadantes eran transferidas a 2 viales de vidrio de 2 ml, y conservadas a -40°C hasta el momento de su análisis en el Servicio Central de Análisis (SGIker) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Los psiquiatras encargados de efectuar el seguimiento de los pacientes eran ajenos al resultado de dichos análisis.

5.6 Análisis del plasma

Tras la descongelación de las muestras durante 24 horas en nevera, alícuotas de 200 μL de plasma fueron dopadas con 20 μL de 1 mg/L de Haloperidol-D4 como patrón interno. Como agente precipitante de proteínas se añadió al plasma 600 μL de ácido fórmico en acetonitrilo (1%). Posteriormente, las muestras fueron agitadas de forma mecánica durante 5 minutos y centrifugadas a 10000 rpm. El sobrenadante fue transferido a cartuchos Hybrid SPE. Los eluatos fueron evaporados a sequedad y reconstituidos en una fase móvil. Los extractos fueron centrifugados a 10000 rpm a 4°C y analizados mediante HPLC-MS/MS para la determinación de los niveles de 17 antipsicóticos y cotinina. Los fármacos escogidos fueron los antipsicóticos comúnmente empleados según los datos de la Agencia Europea del Medicamento —*European Medicines Agency, EMA*—.

Los análisis cromatográficos fueron efectuados en un HPLC 1200 series de Agilent Technologies, Inc. (Wilmington, DE, USA). La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna ZORBAX (Agilent) Eclipse Plus C8 de calibre estrecho (2,1 x 150 mm, 5 μm), que empleaba una elución por gradiente de formiato amónico y acetonitrilo y un gradiente de flujo. Para generar los datos espectrométricos de masas en tándem de los analitos de interés se empleó un espectrómetro de masas Triple Quad 6410 con el software MassHunter, equipado con ionización de electrospray como fuente de iones, operando en modo positivo. La adquisición de los datos se realizó en modo de Monitorización Dinámica de Reacciones Múltiples (*dynamic Multiple Reaction Monitoring, dynamic MRM*) y se monitorizaron dos transiciones MRM de cada antipsicótico como transiciones cuantificadoras y cualificadoras. La linealidad del método se estudió en muestras blancas de plasma contaminadas artificialmente con los analitos y homogeneizadas. Las curvas de calibración se prepararon añadiendo 20 μl del patrón interno (1 mg/L) y 20 μl de la solución estándar de trabajo para obtener una concentración final de antipsicóticos en plasma entre 4,5-909 ng/ml, salvo en el caso de la olanzapina, cuyo rango estuvo comprendido entre los 9,09 y los 909 ng/ml. Los coeficientes de correlación para todos los antipsicóticos fueron superiores a 0,995. Se estimó en 4,5 ng/ml el LLOQ para todos los antipsicóticos en matriz a excepción de la olanzapina (9,09 ng/ml). La precisión del método, expresado en coeficientes de variación dentro del mismo día y en diferentes días fue inferior al 20% para todos los fármacos a nivel del LLOQ.

Durante todo el proceso, la técnica de laboratorio era ajena al antipsicótico prescrito en cada una de las muestras. Las muestras de plasma fueron analizadas de forma aleatoria, de cara a evaluar la calidad del método analítico y obtener resultados fiables. Dado que la estabilidad de la olanzapina en plasma ha sido sujeta a debate y algunos autores han advertido que sus concentraciones pueden disminuir en al menos un 40% si las muestras son almacenadas a temperatura ambiente durante un periodo superior a 24 horas (Heller et al., 2004; Olesen & Linnet, 1998), las muestras que dieron positivo en olanzapina fueron reprocesadas y medidas en un periodo inferior a 24 horas. Esta práctica garantizó la obtención de una adecuada señal de olanzapina, considerando su rápida degradación/oxidación (Fisher, Partridge, Handley, & Flanagan, 2013; Heller et al., 2004; Olesen & Linnet, 1998). Ninguno de los metabolitos resultantes de la biotransformación de la olanzapina fue analizado, debido a su falta de actividad farmacológica (De Vane & Markowitz, 2000; Eli Lilly and Company, 1998; Kassahun et al., 1997). En el caso de la risperidona, en cambio, junto con las concentraciones del compuesto original se monitorizaron las de su metabolito activo, la 9-OH-risperidona.

5.7 Análisis estadístico de los datos

Los análisis de los siguientes apartados se efectuaron utilizando los paquetes estadísticos STATA 13 o SPSS 22. Todos los tests fueron bilaterales y se fijó el nivel de significación en 0,05.

5.7.1 Análisis de la muestra general de pacientes cumplidores

En la **tabla 5.4** se muestra el resumen de los análisis efectuados con la muestra general de pacientes cumplidores mencionados a lo largo del presente subapartado.

Tabla 5.4 Análisis estadísticos para la muestra total de pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica (n = 64)

| Diferencias entre respondedores y no respondedores en variables clínicas y sociodemográficas (n=64) | |
|--|--|
| χ^2 de Pearson | Variables sociodemográficas categóricas. |
| U de Mann-Whitney | Variables clínicas y sociodemográficas continuas. |
| Dosis y rangos de concentraciones plasmáticas (n=64) | |
| Correlación poliserial | Asociación dosis – rangos de concentraciones. |
| ANOVA | Detectar diferencias en dosis entre los 3 rangos de concentraciones. |
| Modelo de regresión lineal | Cuantificar posibles diferencias. |
| Dosis y efecto del tratamiento (respuesta clínica y efectos adversos) (PANSS y UKU, n=64) (MADRS basal \geq 5, n=59) | |
| Correlación de Spearman | Relación dosis – porcentaje de mejora en PANSS total. Relación dosis – porcentaje de mejora en MADRS total. Relación dosis – puntuaciones en UKU (total y subescalas). |
| Rangos de concentraciones y respuesta clínica (PANSS, n=64) (MADRS basal \geq 5, n=59) | |
| Correlación policórica | Asociación entre rangos de concentraciones y respuesta temprana al tratamiento (\geq 30% PANSS total; \geq 50% MADRS total). |
| Test exacto de Fisher | Detectar si existen diferencias en la respuesta de los 3 grupos de concentraciones. |
| Modelo de regresión logística | Cuantificar las diferencias, en caso de haberlas detectado. |
| Niveles plasmáticos y severidad de los efectos adversos (n=64) | |
| Correlación poliserial | Relación rangos de concentraciones y puntuaciones en UKU (total y subescalas). |
| ANOVA | Detectar si existen diferencias en las puntuaciones de la la UKU entre los 3 rangos de concentraciones plasmáticas. |
| Modelo de regresión lineal | Cuantificar dichas diferencias en el supuesto de que las haya. |

Rangos de concentraciones = subterapéutico, terapéutico, supratrapéutico

Tras realizar una descripción general de los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra total de 64 pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica, éstos fueron clasificados en dos grupos según su respuesta al tratamiento (reducción \geq 30% en la PANSS total desde la visita basal). El test χ^2 de Pearson (Chi-cuadrado) fue empleado para analizar las diferencias entre respondedores y no respondedores en las variables sociodemográficas cualitativas (género, raza, nivel educativo y estado civil). Estas variables categóricas fueron

expresadas en frecuencias y porcentajes. Por su parte, las variables clínicas y sociodemográficas continuas (edad, duración de psicosis sin tratar —*Duration of Untreated Psychosis*, DUP—, dosis y puntuaciones en las escalas PANSS, MADRS y UKU) de ambos grupos de pacientes fueron comparadas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para todas las variables continuas se proporcionó la media y la desviación estándar.

Posteriormente, los pacientes respondedores y no respondedores fueron a su vez clasificados en 3 grupos distintos (subterapéutico, terapéutico o supraterapéutico) en función de sus niveles plasmáticos, según los rangos terapéuticos recomendados en la guía de expertos en MTF de la AGNP para cada uno de los ASG prescritos en la muestra.

A su vez, las dosis prescritas fueron transformadas en equivalentes de clorpromazina para poder tratar los distintos ASG de forma conjunta. Seguidamente, mediante una correlación poliserial se evaluó la relación entre la dosis prescrita y los 3 rangos de concentraciones plasmáticas. El resultado de dicha correlación fue a continuación confirmado mediante un análisis de la varianza (ANOVA) que permitiría detectar posibles diferencias en la dosis de los distintos grupos de concentraciones. En caso de que este análisis detectara diferencias entre los grupos, se utilizaría seguidamente un modelo de regresión lineal para tratar de identificar en qué grupos se producían tales diferencias y cuantificarlas. Por otro lado, para conocer, de forma general, la asociación entre la dosis pauta y el efecto del tratamiento (respuesta clínica al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos —porcentaje de mejora tras 2 meses de seguimiento— y severidad de los efectos adversos —puntuación total en la escala UKU—) se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Para los análisis dirigidos a evaluar la relación entre los distintos rangos de concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica al tratamiento de los síntomas psicóticos (disminución $\geq 30\%$ en la PANSS total desde la basal) se empleó una correlación policórica. Después, se aplicó el test exacto de Fisher con el fin de corroborar la información proporcionada por este coeficiente de correlación y poder detectar posibles diferencias en la respuesta entre los 3 rangos de concentraciones plasmáticas. En el supuesto de que se observaran diferencias en la respuesta de los 3 grupos se crearía un modelo de regresión logística para poder cuantificarlas.

A la hora de valorar la relación entre los rangos de concentraciones y la respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos se repitieron los mismos análisis que para los

síntomas psicóticos, pero aplicando el criterio de respuesta de la reducción del 50% en la MADRS total y seleccionando únicamente a aquellos pacientes que presentaban una puntuación total basal en la MADRS ≥ 5 ($n = 59$), siguiendo el criterio de selección empleado por Lane et al. en un estudio previo (Lane et al., 2002).

Finalmente, para estudiar la asociación entre los rangos de concentraciones y la severidad de los efectos adversos (puntuación total en la UKU y en sus diferentes subescalas) se utilizó una correlación poliserial. Seguidamente, se efectuó un ANOVA para verificar dicha asociación y detectar posibles diferencias en la severidad de los efectos adversos en los 3 rangos de concentraciones en plasma. Únicamente en el caso de que este último análisis detectara diferencias entre los grupos, se emplearía posteriormente un modelo de regresión lineal para cuantificar las diferencias.

5.7.2 Análisis de ASG específicos

Al igual que en los análisis de la muestra general, se proporcionó la media y la desviación estándar para todas las variables continuas, salvo en el caso de los niveles plasmáticos de olanzapina y risperidona, en los cuales se calculó la mediana, debido a la variabilidad interindividual detectada en dicha variable. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

5.7.2.1 Olanzapina

Por un lado, para todos los análisis relacionados con la respuesta clínica al tratamiento de los síntomas psicóticos se empleó la submuestra de 23 pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica con olanzapina. No obstante, para los análisis en los que la mejora de los síntomas depresivos estuvo involucrada se consideró a aquellos pacientes que presentaban una puntuación total basal en la MADRS ≥ 5 ($n = 22$) (Lane et al., 2002). En cuanto a los análisis estadísticos, en ambos casos se emplearon métodos no paramétricos debido al reducido tamaño de las muestras.

En la **tabla 5.5** se presenta un resumen de los análisis empleados al analizar la submuestra de olanzapina de forma específica.

Tabla 5.5 Análisis estadísticos para la submuestra de pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina

| Análisis empleando los datos del mes 2 de los pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina (n = 23) | |
|---|--|
| χ^2 de Pearson | Diferencias entre respondedores y no respondedores en variables sociodemográficas categóricas. |
| U de Mann-Whitney | Diferencias entre respondedores y no respondedores en variables sociodemográficas y clínicas continuas. |
| Correlación de Spearman | <ul style="list-style-type: none"> • Asociación entre dosis de olanzapina, respuesta clínica (síntomas psicóticos y depresivos) y severidad de efectos adversos. • Asociación entre niveles plasmáticos de olanzapina, respuesta clínica (síntomas psicóticos y depresivos) y severidad de efectos adversos. |
| Modelo de regresión no lineal | Si se hubiera detectado alguna relación entre las variables utilizando Spearman, el modelo de regresión permitiría explorar detenidamente dicha asociación. |
| Curvas ROC | Identificación de los puntos de corte óptimos en las concentraciones de olanzapina como marcadores de respuesta para la muestra de PEPs. |
| Análisis empleando todos los datos de pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina del mes 2 (n=23) y el mes 6 (n=18) | |
| Modelo de regresión de efectos mixtos | Determinar las variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina: <ul style="list-style-type: none"> • Variable dependiente: niveles plasmáticos de olanzapina. • Covariables: edad, género, peso, dosis pautaada, cigarros/día y niveles plasmáticos de cotinina. |

En primer lugar, se efectuó el test χ^2 de Pearson para comprobar si, en este caso, existían diferencias en las variables sociodemográficas cualitativas entre los pacientes que respondían al tratamiento de los síntomas psicóticos y los que no. Nuevamente, la U de Mann-Whitney se empleó para buscar posibles diferencias entre ambos grupos en las variables clínicas y sociodemográficas continuas.

En segundo lugar, la asociación entre la dosis, el porcentaje de mejora en la sintomatología psicótica y depresiva y la severidad de los efectos adversos se estudió mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Este coeficiente se utilizó también para valorar la asociación entre los niveles plasmáticos de olanzapina, el porcentaje de mejora en la sintomatología y la gravedad de los efectos adversos. En el supuesto de detectar una asociación entre alguna de estas variables con el coeficiente de Spearman se procedería a explorar más detenidamente dicha relación mediante la construcción de un modelo de regresión no lineal.

Posteriormente, el punto de corte de 23 ng/ml en las concentraciones plasmáticas de olanzapina, propuesto como marcador de respuesta por Perry et al. (Perry et al., 2001) y Fellows et al. (Fellows et al., 2003) para los síntomas psicóticos, y el de 36 ng/ml sugerido por Lane et al. para los síntomas depresivos (Lane et al., 2002), se aplicaron a la actual muestra de pacientes con un PEP de cara a evaluar su calidad, en base a su sensibilidad y especificidad a la hora de clasificar a los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento, en comparación con los resultados obtenidos en dichos estudios. Tras este paso, se llevaron a cabo análisis de ROC no paramétricos para determinar en la muestra de PEPs los puntos de corte óptimos como marcadores de respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos. Los puntos de corte que se seleccionaron fueron aquellos que mantenían un equilibrio, maximizando la sensibilidad y la especificidad.

En último lugar, de cara a examinar las variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina en los pacientes con un PEP, se construyó un modelo mixto de regresión lineal para medidas repetidas en el que se incluyó como variable dependiente tanto las muestras de plasma de los pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina procedentes del mes 2 (n = 23) como las del mes 6 (n = 18) para proporcionar una mayor robustez a los resultados. Las covariables que se introdujeron en el modelo fueron la edad, el género, el peso, la dosis de olanzapina pautada, el número de cigarrillos fumados al día, y los niveles de cotinina en plasma. La matriz de varianzas-covarianzas para los niveles plasmáticos de olanzapina fue estimada por el modelo y, dado el reducido tamaño de la muestra empleada, el error estándar —*Standard Error*, SE— se estimó de forma robusta.

5.7.2.2 *Risperidona*

A la hora de efectuar los análisis relativos a la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos se tuvo en cuenta la muestra de 18 pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona. Sin embargo, al igual que se hizo con la olanzapina y la muestra general de cumplidores, para todos aquellos análisis que comprendían la respuesta de los pacientes al tratamiento de los síntomas depresivos se consideró exclusivamente a aquellos pacientes que habían obtenido una puntuación ≥ 5 (n = 16) en la MADRS total basal.

En la **tabla 5.6** se presenta un resumen de los análisis efectuados con este fármaco y que han sido descritos en el presente subapartado.

Tabla 5.6 Análisis estadísticos para la submuestra de pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona

| Análisis empleando los datos del mes 2 de los pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona (n = 18) | |
|--|--|
| χ^2 de Pearson | Diferencias entre respondedores y no respondedores en variables sociodemográficas categóricas. |
| U de Mann-Whitney | Diferencias entre respondedores y no respondedores en variables sociodemográficas y clínicas continuas. |
| Correlación de Spearman | <ul style="list-style-type: none"> • Asociación entre dosis de risperidona y respuesta clínica (síntomas psicóticos y depresivos) o severidad de efectos adversos. • Asociación entre los niveles plasmáticos de risperidona, 9-OH-risperidona y el <i>active moiety</i>. • Asociación entre los niveles plasmáticos (risperidona, 9-OH-risperidona y <i>active moiety</i>) y la respuesta clínica (síntomas psicóticos y depresivos) o la severidad de efectos adversos. |
| Modelo de regresión no lineal | Si se hubiera detectado alguna relación entre las variables utilizando Spearman, el modelo de regresión permitiría explorar detenidamente dicha asociación. |
| Curvas ROC | Identificación de los puntos de corte óptimos en las concentraciones del <i>active moiety</i> como marcadores de respuesta en los PEPs. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Correlación de Spearman • Correlación biserial puntual • Modelo de regresión lineal multivariante | Determinar las variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona: <ul style="list-style-type: none"> • Variable dependiente: niveles plasmáticos del <i>active moiety</i>. • Covariables: edad, sexo, peso, dosis pautaada, cigarros/día y niveles plasmáticos de cotinina. |

Para comprobar si existían diferencias en las variables clínicas y sociodemográficas entre los respondedores y los no respondedores al tratamiento con risperidona de los síntomas psicóticos, se recurrió de nuevo a los tests χ^2 de Pearson y U de Mann-Whitney. Tras ello, se contrastaron los datos obtenidos con la risperidona con los de aquellos pacientes que habían sido tratados con olanzapina para ver no sólo si existían diferencias entre los grupos, sino también si uno de los fármacos resultaba superior al otro en términos de tolerabilidad y reducción de los síntomas.

De forma subsiguiente, como se había hecho previamente con la olanzapina, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la relación entre la dosis, la mejora de la sintomatología psicótica y depresiva y la gravedad de los efectos adversos. Posteriormente, el mismo coeficiente se aplicó para conocer la asociación entre los niveles plasmáticos del compuesto original, los del su metabolito activo y la fracción activa del fármaco, así como la relación de estos niveles y el efecto del fármaco. En el caso de que se

detectara relación entre alguna de las variables mencionadas, dicha asociación sería investigada con mayor detenimiento mediante un modelo de regresión no lineal.

Debido a que en algunas publicaciones se ha sugerido que las concentraciones plasmáticas del *active moiety* pueden no ser un indicador suficiente del efecto antipsicótico de la risperidona (Nesvag et al., 2006), pudiendo éstas encubrir posibles diferencias interindividuales en el metabolismo de los fármacos, se calculó también la ratio risperidona/9-OH-risperidona.

Dado que para risperidona no se encontró en la literatura ningún punto de corte concreto en las concentraciones plasmáticas que hubiera sido propuesto como marcador de la respuesta clínica, mediante curvas ROC se trató de establecer los puntos de corte en las concentraciones del *active moiety* que permitieran clasificar a los pacientes en base a su respuesta clínica al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos. Debido a que es recomendable efectuar la monitorización tanto de los niveles de risperidona como de 9-OH-risperidona (Lostia et al., 2009), pues ambos contribuyen al efecto antipsicótico del fármaco (Baldessarini, 1996; Rely & Heylen, 1996; Remmerie et al., 2003; van Beijsterveldt et al., 1994; Yasui-Furukori et al., 2004), se consideraron en estos análisis los niveles del *active moiety* para evitar que se produjera una pérdida de información relevante.

Por último, con objeto de evaluar las variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona, y debido a que no se disponía de muestras suficientes en el mes 6 para construir un modelo de medidas repetidas, se procedió a explorar, mediante el coeficiente de Spearman si existía una asociación entre los niveles plasmáticos del *active moiety* y las variables previamente introducidas en el modelo de olanzapina (la edad, el peso, la dosis de risperidona prescrita, el número de cigarrillos que los pacientes fumaban al día y los niveles en plasma de cotinina). Para evaluar la relación entre la variable dicotómica sexo y los niveles plasmáticos se utilizó una correlación biserial puntual. En caso de observar en estos análisis preliminares una asociación entre los niveles de la fracción activa del fármaco y las variables independientes, se efectuaría posteriormente un modelo de regresión lineal multivariante para examinar dicha asociación en profundidad, y determinar el porcentaje de variabilidad observada en los niveles plasmáticos explicable por dichas variables.

6 RESULTADOS

6.1 Análisis de la muestra general de cumplidores en monoterapia

6.1.1 Características de la muestra

Los datos sociodemográficos y clínicos de los 64 pacientes cumplidores tratados con un solo ASG desde la visita basal hasta el mes 2 están representados en las **tablas Tabla 6.1** **Tabla 6.2**, respectivamente. Los diagnósticos de dichos pacientes fueron agrupados en 3 categorías principales: esquizofrenia (30%, n = 19); otros trastornos del espectro de la esquizofrenia —psicosis breve, trastorno esquizofreniforme, trastornos esquizoafectivo, o trastorno psicótico no especificado— (53%, n = 34); y trastorno bipolar (17%, n = 11). Cuarenta y nueve (77%) de estos diagnósticos fueron confirmados tras el primer año de seguimiento, 9 (14%) únicamente pudieron ser confirmados tras los seis primeros meses del seguimiento, y los restantes 6 (9%) no pudieron ser verificados más allá de la visita basal debido a una pérdida de seguimiento de dichos pacientes tras el mes 2.

En lo que respecta al consumo de tabaco, el 52% de la muestra (n = 33) fumaba en el mes 2, con un consumo medio diario de 16,2 cigarros (DE = 7,8) (rango, 2-40 cigarros/día).

En la **tabla 6.1** se puede apreciar que, al clasificar a los pacientes según su respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos (respondedores n=36, 56%; no respondedores n=28, 44%), no se observaron diferencias significativas en los datos sociodemográficos de los dos grupos de pacientes analizados. En lo que respecta a los datos clínicos (**tabla 6.2**), tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos en el DUP, la dosis prescrita al inicio y al final del seguimiento transformada en equivalentes de clorpromazina, la severidad de los síntomas negativos y la de los efectos adversos derivados del tratamiento antipsicótico. Sin embargo, los pacientes considerados respondedores en el mes 2 presentaban en el momento del reclutamiento síntomas depresivos más severos que los no respondedores, así como mayores puntuaciones en la PANSS total, debido a una mayor gravedad de síntomas positivos y de psicopatología general. Los no respondedores, por su parte, mostraron síntomas positivos ligeramente más severos en la visita del mes 2.

Tabla 6.1 Datos sociodemográficos de los pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica en el mes 2 (n = 64)

| | | Total cumplidores (n = 64) | Respondedores (n = 36; 56%) | No respondedores (n = 28; 44%) | Análisis estadístico* |
|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Sexo | Mujer | 22 (34%) | 13 (36%) | 9 (32%) | $\chi^2 = 0,110$; p = 0,740 |
| | Hombre | 42 (66%) | 23 (64%) | 19 (68%) | |
| Raza | Caucásica | 60 (93,8%) | 34 (94%) | 26 (92,9%) | $\chi^2 = 1,422$; p = 0,491 |
| | Hispana | 3 (4,7%) | 2 (18%) | 1 (3,6%) | |
| | Otras | 1 (1,6%) | — | 1 (3,6%) | |
| Estado civil | Soltero | 53 (83%) | 31 (86%) | 22 (78,6%) | $\chi^2 = 0,650$; p = 0,723 |
| | Casado | 9 (14%) | 4 (11%) | 5 (17,9%) | |
| | Divorciado/Separado | 2 (3%) | 1 (3%) | 1 (3,6%) | |
| Nivel de educación | Estudios superiores | 10 (15,6%) | 6 (17%) | 4 (14%) | $\chi^2 = 2,235$; p = 0,693 |
| | Educación secundaria | 38 (59%) | 19 (53%) | 19 (68%) | |
| | Educación primaria | 10 (15,6%) | 7 (19%) | 3 (11%) | |
| | Educación primaria incompleta | 5 (7,8%) | 3 (8%) | 2 (7%) | |
| | Sin estudios | 1 (1,6%) | 1 (3%) | — | |
| | | Media ± DE | Media ± DE | Media ± DE | Análisis estadístico* |
| Edad (rango) | | 28,7 ± 7,3 (18-49) | 28,5 ± 7,2 (18-49) | 29 ± 7,7 (18-43) | U = 491,5; p = 0,865 |

Respondedores, disminución $\geq 30\%$ en PANSS total desde la visita basal. No respondedores, disminución $< 30\%$ en PANSS total.

*Diferencias entre subgrupos (respondedores vs. no respondedores). Nivel de significación p < 0,05

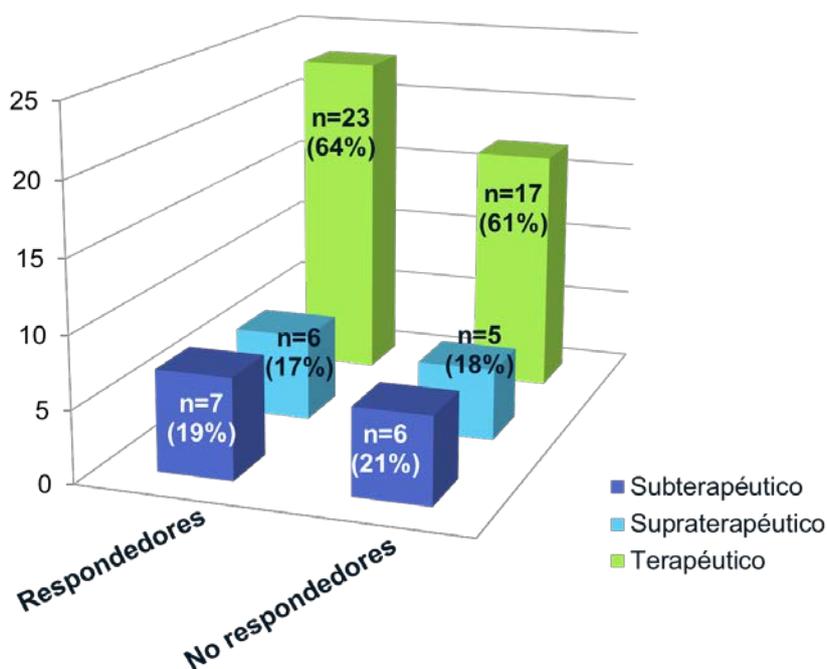
Tabla 6.2 Datos clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia antipsicótica en el mes 2 (n = 64)

| | | Total pacientes cumplidores (n = 64) | Respondedores (n = 36) (56%) | No respondedores (n = 28) (44%) | | |
|-------|--------------------------------|--|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | | Media ± DE | Media ± DE | Media ± DE | Análisis estadístico* | |
| PANSS | DUP ^a | Basal | 9,1 ± 11,6 | 10 ± 11 | 8 ± 12,4 | U = 469,5; p = 0,638 |
| | Dosis ^b | Basal | 389,5 ± 181,8 | 408,2 ± 173 | 365,5 ± 192,5 | U = 427; p = 0,296 |
| | | Mes 2 | 289 ± 128,7 | 307,9 ± 123,5 | 264,8 ± 133,4 | U = 402,5; p = 0,168 |
| | Total | Basal | 97,4 ± 28,1 | 109,4 ± 23,2 | 81,9 ± 26,5 | U = 225,5; p = <0,001 |
| | | Mes 2 | 63,2 ± 21,8 | 57,6 ± 15,8 | 70,4 ± 26,3 | U = 363; p = 0,056 |
| | Positiva | Basal | 26,2 ± 8,7 | 29,4 ± 7,5 | 22,1 ± 8,6 | U = 262,5; p = 0,001 |
| | | Mes 2 | 12,1 ± 6,4 | 10,3 ± 3,8 | 14,4 ± 8,1 | U = 349; p = 0,034 |
| | Negativa | Basal | 21,8 ± 9,2 | 23,6 ± 9,9 | 19,5 ± 7,9 | U = 383; p = 0,101 |
| | | Mes 2 | 18,7 ± 7,6 | 17,2 ± 6,4 | 20,5 ± 8,6 | U = 373,5; p = 0,077 |
| | Psicopatol. general | Basal | 49,5 ± 15,4 | 56,4 ± 13 | 40,7 ± 13,8 | U = 209,5; p < 0,001 |
| | | Mes 2 | 32,1 ± 11,6 | 29,4 ± 10,3 | 35,5 ± 12,5 | U = 363; p = 0,056 |
| | MADRS | Puntuación total | Basal | 24,5 ± 10,9 | 24,7 ± 11,8 | 17,3 ± 8,1 |
| Mes 2 | | | 17,8 ± 9,1 | 13,6 ± 8,2 | 16,3 ± 10,1 | U = 438; p = 0,371 |
| UKU | Puntuación total | Mes 2 | 13,3 ± 10,3 | 12,6 ± 10,6 | 14,3 ± 9,9 | U = 431; p = 0,444 |
| | Subescala efectos psíquicos | Mes 2 | 4,8 ± 4,6 | 4 ± 4,5 | 5,8 ± 4,6 | U = 382; p = 0,144 |
| | Subescala efectos neurológicos | Mes 2 | 1,7 ± 2,1 | 1,8 ± 2,3 | 1,6 ± 1,7 | U = 476,5; p = 0,889 |
| | Subescala efectos autonómicos | Mes 2 | 0,9 ± 1,5 | 1,03 ± 1,5 | 0,7 ± 1,4 | U = 415; p = 0,257 |
| | Subescala otros efectos | Mes 2 | 2,7 ± 2,8 | 2,8 ± 2,8 | 2,6 ± 2,7 | U = 465,5; p = 0,772 |

Respondedores, disminución ≥30% en PANSS total desde la visita basal. No respondedores, disminución <30% en PANSS total. *Diferencias entre subgrupos (respondedores vs. no respondedores). Nivel de significación p < 0,05. ^aTiempo de psicosis sin tratar expresado en semanas. ^bDosis diaria transformada en equivalentes de clorpromazina (mg/día).

En la **figura 6.1** aparece representado el modo en que se clasificó a estos 64 pacientes cumplidores para poder analizar sus datos de forma conjunta, independientemente del ASG prescrito. Los pacientes fueron clasificados en base a su respuesta clínica al tratamiento de los síntomas psicóticos (reducción $\geq 30\%$ en PANSS total) y a sus concentraciones en plasma del ASG pautado en 3 rangos: subterapéutico, terapéutico y supraterapéutico. De este modo, 13 pacientes (20%) exhibieron niveles en plasma dentro del rango subterapéutico, 40 (63%) dentro del rango terapéutico, y 11 (17%) en el supraterapéutico. Los pacientes respondedores y no respondedores no difirieron entre sí en el rango de concentraciones en el que fueron agrupados ($\chi^2 = 0,069$; $p = 0,966$).

Figura 6.1 Distribución de los pacientes según su respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y el rango de sus concentraciones plasmáticas



En los análisis relacionados con la respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos en los que se seleccionó a los 59 sujetos que tenían a nivel basal una puntuación en la MADRS ≥ 5 , al aplicar el criterio de la reducción del 50% en la MADRS desde la basal, 17 pacientes (29%) fueron clasificados como respondedores y 42 (71%) como no respondedores. Una vez más, respondedores y no respondedores no difirieron entre sí en los datos sociodemográficos, el DUP, la dosis pautada o el rango de niveles plasmáticos en el que fueron agrupados. No obstante, sí se observaron diferencias significativas entre ellos en las puntuaciones de la MADRS, la PANSS y la UKU. Concretamente, los respondedores

presentaban una mayor severidad de síntomas depresivos a nivel basal ($U = 234$; $p = 0,039$), así como mayores puntuaciones en la PANSS total ($U = 232$; $p = 0,036$) y en la subescala de psicopatología general ($U = 202$; $p = 0,009$) al inicio del estudio. Los no respondedores, en cambio, exhibían en el mes 2 mayores puntuaciones en la PANSS total ($U = 222$; $p = 0,024$) y en la MADRS ($U = 65$; $p < 0,001$), y efectos adversos significativamente más elevados en la UKU total ($U = 174,5$; $p = 0,003$) y en las subescalas de efectos secundarios psíquicos ($U = 193,5$; $p = 0,007$), neurológicos ($U = 233$; $p = 0,037$) y autonómicos ($U = 245,5$; $p = 0,048$).

6.1.2 Asociación dosis – niveles plasmáticos

Como dato descriptivo antes de efectuar estos análisis se quiso comprobar si existían diferencias entre los distintos ASG objeto de estudio en la dosis o en las concentraciones en plasma. Un ANOVA detectó diferencias significativas en la dosis transformada en equivalentes de clorpromazina entre los ASG ($F = 4,272$; $p = 0,002$) (ver **tabla 6.3**). Las diferencias entre los ASG prescritos en cuanto al rango en el que los pacientes fueron agrupados en función de sus concentraciones plasmáticas también resultaron estadísticamente significativas ($\chi^2 = 33,836$; $p < 0,001$). En la **tabla 6.4** puede observarse la distribución de los pacientes según el ASG que tenían prescrito y el rango de sus concentraciones en plasma.

Tabla 6.3 Dosis media de los ASG prescritos

| | Dosis (equivalentes CPZ) |
|----------------------|----------------------------------|
| ASG prescrito | Media \pm DE |
| Olanzapina | 290,6 \pm 120,7 |
| Risperidona | 378,8 \pm 113,3 |
| Aripiprazol | 215,7 \pm 110,9 |
| Paliperidona | 250 \pm 95,1 |
| Clozapina | 219,9 \pm 142,2 |
| Quetiapina | 140,9 \pm 0,003 |

Tabla 6.4 Distribución de pacientes por fármaco prescrito y rango de concentraciones

| ASG prescrito | Rango de niveles | | | Total |
|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| | Subterapéutico | Terapéutico | Supraterapéutico | |
| Olanzapina | 0 | 21 | 2 | 23 |
| Risperidona | 2 | 11 | 5 | 18 |
| Aripiprazol | 5 | 5 | 3 | 13 |
| Paliperidona | 1 | 3 | 1 | 5 |
| Clozapina | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Quetiapina | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 13 | 40 | 11 | 64 |

Mediante un análisis de correlación poliserial se halló una correlación positiva significativa entre la dosis pautaada en el mes 2 y el rango de concentraciones plasmáticas en el que los pacientes eran clasificados (**tabla 6.5**). Un ANOVA confirmó dicho resultado, detectando diferencias en la dosis pautaada de los distintos rangos de concentraciones. Por este motivo, se llevó a cabo un modelo de regresión lineal que permitió cuantificar dichas diferencias y determinar que la dosis media de los pacientes en el grupo supraterapéutico era significativamente mayor que la de los pacientes con niveles subterapéuticos. El grupo terapéutico mostró una tendencia similar al ser comparado con los pacientes que presentaban niveles subterapéuticos, aunque no llegó a alcanzar la significación estadística. Las diferencias entre los individuos del grupo supraterapéutico y los del terapéutico tampoco resultaron significativas.

6.1.3 Asociación dosis – efecto terapéutico

De forma global, los distintos ASG prescritos no difirieron en su efecto terapéutico (respuesta clínica: síntomas psicóticos, $F = 0,971$, $p = 0,443$; síntomas depresivos, $F = 1,95$, $p = 0,102$. Efectos adversos, $F = 1,11$, $p = 0,367$), aunque sí se observaron diferencias significativas entre los fármacos en la subescala de otros efectos secundarios de la UKU ($F = 2,52$, $p = 0,040$). Los fármacos que puntuaron más alto en dicha subescala fueron, de mayor a menor: risperidona > paliperidona > quetiapina > clozapina > olanzapina > aripiprazol. En la subescala neurológica de la UKU se observaron diferencias entre los fármacos únicamente a modo de tendencia, sin llegar a alcanzar la significación estadística ($F = 2,08$, $p = 0,081$). De mayor a menor los ASG que provocaron mayores efectos secundarios neurológicos fueron: paliperidona > risperidona > aripiprazol > clozapina > olanzapina > quetiapina).

Al analizar en conjunto la muestra de los 64 pacientes cumplidores, el análisis de Spearman demostró que la dosis prescrita, tras ser transformada en su equivalente de clorpromazina, no estaba asociada a la respuesta clínica, tanto en el caso de los síntomas psicóticos como en el de los depresivos. Del mismo modo, tampoco se observó ninguna relación entre la dosis y la severidad de los efectos adversos derivados del tratamiento con ASG (**tabla 6.5**).

Tabla 6.5 Resultados de la muestra total de cumplidores en monoterapia (mes 2)

| MÉTODO | | RESULTADO |
|---|-------------------------|--|
| Dosis y niveles plasmáticos (n=64) | | |
| Correlación poliserial | | $r = 0,43$; $SE = 0,11$; $p = 0,002^*$ |
| ANOVA | | $F = 4,86$; $p = 0,01^*$ |
| Modelo de regresión lineal | | Supraterapéutico vs. Subterapéutico. $\beta = 154,8$; $p = 0,003^*$ |
| | | Terapéutico vs. Subterapéutico. $\beta = 77,3$; $p = 0,051$ |
| | | Supraterapéutico vs. Terapéutico. $\beta = 77,5$; $p = 0,066$ |
| Dosis y respuesta clínica | | |
| Síntomas psicóticos (n=64) | Coeficiente de Spearman | $r = 0,15$; $p = 0,234$ |
| Síntomas depresivos (n=59, MADRS basal ≥ 5) | | $r = -0,16$; $p = 0,239$ |
| Dosis y severidad de los efectos adversos (n=64) | | |
| UKU total | Coeficiente de Spearman | $r = 0,07$; $p = 0,595$ |
| UKU – subescala psíquica | | $r = 0,08$; $p = 0,547$ |
| UKU – subescala neurológica | | $r = 0,12$; $p = 0,354$ |
| UKU – subescala autonómica | | $r = 0,12$; $p = 0,356$ |
| UKU – subescala otros efectos | | $r = 0,241$; $p = 0,057$ |
| Niveles plasmáticos y respuesta clínica | | |
| Síntomas psicóticos (n=64) | Correlación policórica | $r = 0,01$; $SE = 0,18$; $p = 0,725$ |
| | Test exacto de Fisher | $p = 1,000$ |
| Síntomas depresivos (n=59, MADRS basal ≥ 5) | Correlación policórica | $r = 0,03$; $SE = 0,19$; $p = 0,213$ |
| | Test exacto de Fisher | $p = 0,536$ |
| Niveles plasmáticos y severidad de los efectos adversos (n=64) | | |
| UKU total | Correlación poliserial | $r = -0,11$; $SE = 0,12$; $p = 0,458$ |
| | ANOVA | $F = 0,6$; $p = 0,549$ |
| UKU – subescala psíquica | Correlación poliserial | $r = 0,05$; $SE = 0,17$; $p = 0,746$ |
| | ANOVA | $F = 0,38$; $p = 0,684$ |
| UKU – subescala neurológica | Correlación poliserial | $r = 0,02$; $SE = 0,18$; $p = 0,882$ |
| | ANOVA | $F = 1,34$; $p = 0,270$ |
| UKU – subescala autonómica | Correlación poliserial | $r = 0,03$; $SE = 0,19$; $p = 0,851$ |
| | ANOVA | $F = 0,2$; $p = 0,823$ |
| UKU – subescala otros efectos | Correlación poliserial | $r = -0,17$; $SE = 0,12$; $p = 0,269$ |
| | ANOVA | $F = 0,57$; $p = 0,566$ |

*Nivel de significación $p < 0,05$

6.1.4 Asociación niveles plasmáticos – efecto terapéutico

Al igual que sucedió con la dosis, no se detectó ninguna asociación entre los rangos de concentraciones en los que los pacientes eran agrupados y la respuesta clínica al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos (**tabla 6.5**). Este resultado fue confirmado mediante el test exacto de Fisher, que no detectó diferencias en la respuesta de los pacientes de los 3 rangos de niveles plasmáticos, por lo que no fue necesario efectuar un análisis de regresión logística posterior.

Similarmente, no se halló asociación alguna entre los rangos de concentraciones y la severidad de los efectos adversos, medida tanto con la puntuación total de la UKU como con sus distintas subescalas (**tabla 6.5**). Dado que el ANOVA confirmó el mismo resultado, no fue preciso llevar a cabo un análisis de regresión lineal para cuantificar potenciales diferencias entre los grupos.

6.2 Análisis de la submuestra de olanzapina

6.2.1 Características de la muestra

Los datos sociodemográficos y clínicos de los 23 pacientes que se encontraban en monoterapia antipsicótica con olanzapina en el mes 2 se presentan en la **tabla 6.6** y **Tabla 6.7**, respectivamente. Los diagnósticos de estos pacientes se agruparon en 3 categorías principales: esquizofrenia (17%, n = 4); otros trastornos del espectro de la esquizofrenia (57%, n = 13); y trastorno bipolar (26%, n = 6). Diecinueve de estos diagnósticos fueron confirmados 1 año después del inicio del seguimiento, dos tras los primeros 6 meses del seguimiento, y los restantes dos no pudieron ser verificados más allá de la visita basal debido a una pérdida de seguimiento.

Con respecto al consumo de tabaco, el 61% de la submuestra de olanzapina (n = 14) fumaba en el mes 2 una media de 17,2 cigarros al día (DE = 9) (rango, 3-40 cigarros/día).

Tal y como se muestra en la **tabla 6.6**, cuando se consideró el criterio de respuesta de la reducción $\geq 30\%$ en las puntuaciones de la PANSS total, no se detectaron diferencias significativas entre respondedores y no respondedores en las variables sociodemográficas. Del mismo modo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos

grupos en la dosis o los niveles plasmáticos de olanzapina (**tabla 6.7**). No obstante, los respondedores mostraron una puntuación en la PANSS total a nivel basal significativamente más alta que la de los no respondedores. De hecho, los pacientes que respondían al tratamiento con olanzapina en el mes 2 tenían puntuaciones más elevadas en la subescala de síntomas positivos de la PANSS a nivel basal ($U = 20$; $p = 0,005$), mientras que los no respondedores tenían puntuaciones más altas en la de psicopatología general ($U = 20$; $p = 0,005$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los respondedores y los no respondedores en los síntomas negativos ($U = 54,5$; $p = 0,478$).

Cuando fue aplicado el criterio de respuesta de la reducción de $\geq 50\%$ en la MADRS total, de los 22 pacientes que tuvieron una puntuación basal de al menos 5, 8 (36%) fueron considerados respondedores y 14 (64%) no respondedores. No se encontraron diferencias entre respondedores y no respondedores en los datos sociodemográficos, la dosis de olanzapina o los niveles plasmáticos. Con todo, se detectó una diferencia significativa entre los dos grupos en la puntuación total de la MADRS tanto a nivel basal ($U = 24$; $p = 0,029$) como en el mes 2 ($U = 16,5$; $p = 0,007$). Los respondedores tuvieron una puntuación total en la MADRS más elevada en la visita basal (respondedores $29,4 \pm 11,9$; no respondedores, $19,1 \pm 7,2$), mientras que los no respondedores presentaron las puntuaciones más altas en el mes 2 (respondedores, $7,5 \pm 5,6$; no respondedores, $17,6 \pm 9$).

Tabla 6.6 Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina en el mes 2 (n = 23)

| | | Muestra total (n = 23) | Respondedores (n = 11; 48%) | No respondedores (n = 12; 52%) | Análisis estadístico* |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Género | Mujer | 10 (43,5%) | 6 (82%) | 4 (33%) | $\chi^2 = 1,051; p = 0,305$ |
| | Hombre | 13 (56,5%) | 5 (18%) | 8 (67%) | |
| Raza | Caucásica | 20 (87%) | 9 (82%) | 11 (92%) | $\chi^2 = 0,491; p = 0,484$ |
| | Hispana | 3 (13%) | 2 (18%) | 1 (8%) | |
| Estado civil | Soltero | 18 (78%) | 8 (73%) | 10 (83,3%) | $\chi^2 = 0,513; p = 0,774$ |
| | Casado | 3 (13%) | 2 (18%) | 1 (8,3%) | |
| | Divorciado/Separado | 2 (9%) | 1 (9%) | 1 (8,3%) | |
| Nivel de educación | Estudios superiores | 4 (17%) | 1 (9%) | 3 (25%) | $\chi^2 = 1,493; p = 0,684$ |
| | Educación secundaria | 12 (52%) | 7 (64%) | 5 (42%) | |
| | Educación primaria | 5 (22%) | 2 (18%) | 3 (25%) | |
| | Educación primaria incompleta | 2 (9%) | 1 (9%) | 1 (8%) | |
| | | Media ± DE | Media ± DE | Media ± DE | Análisis estadístico * |
| Edad (rango) | | 29,5 ± 8,7 (19-49) | 29,7 ± 8,6 (19-43) | 29,3 ± 9,1 (20-49) | U = 64,5; p = 0,926 |

Respondedores, disminución $\geq 30\%$ en PANSS total desde la visita basal. No respondedores, disminución $< 30\%$ en PANSS total.

*Diferencias entre subgrupos (respondedores vs. no respondedores). Nivel de significación $p < 0,05$

Tabla 6.7 Datos clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia con olanzapina en el mes 2 (n = 23)

| | | Total pacientes cumplidores (n = 23) | Respondedores (n = 11) (48%) | No respondedores (n = 12) (52%) | |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | | Media ± DE | Media ± DE | Media ± DE | Análisis estadístico* |
| PANSS | DUP ^a | Basal 8,4 ± 11,8 | 8,9 ± 10,5 | 7,9 ± 13,4 | U = 59,5; p = 0,685 |
| | Dosis | Basal 17 ± 7,7 | 17,3 ± 7,9 | 16,7 ± 7,8 | U = 63,5; p = 0,873 |
| | | Mes 2 13,8 ± 5,7 | 13,4 ± 5,7 | 14,2 ± 6 | U = 59,5; p = 0,670 |
| | Total | Basal 97,4 ± 28,1 | 112,4 ± 25,3 | 73,8 ± 25,04 | U = 20; p = 0,005 |
| | | Mes 2 63,2 ± 21,8 | 56,6 ± 20,3 | 62,2 ± 23,4 | U = 58; p = 0,622 |
| | Positiva | Basal 26,2 ± 8,7 | 31,8 ± 9,7 | 19,1 ± 6,1 | U = 20; p = 0,005 |
| | | Mes 2 12,1 ± 6,4 | 9,6 ± 4,5 | 12,8 ± 5,5 | U = 37,5; p = 0,075 |
| | Negativa | Basal 21,8 ± 9,2 | 22,6 ± 12,8 | 18,2 ± 8 | U = 54,5; p = 0,478 |
| | | Mes 2 18,7 ± 7,6 | 15,6 ± 7,2 | 17,8 ± 8,2 | U = 54; p = 0,458 |
| | Psicopatol. general | Basal 49,5 ± 15,4 | 57,7 ± 15,5 | 37,3 ± 13 | U = 20; p = 0,005 |
| | | Mes 2 32,1 ± 11,6 | 31,4 ± 11,6 | 31,7 ± 11,6 | U = 62,5; p = 0,829 |
| | UKU | Puntuación total | Mes 2 10,3 ± 10,1 | 11 ± 11,3 | 9,7 ± 9,4 |
| Subescala efectos psíquicos | | Mes 2 4,1 ± 4,5 | 4 ± 4,7 | 4,2 ± 5,6 | U = 66; p = 1,000 |
| Subescala efectos neurológicos | | Mes 2 0,9 ± 1,4 | 0,9 ± 1,1 | 0,9 ± 1,6 | U = 60,5; p = 0,700 |
| Subescala efectos autonómicos | | Mes 2 0,5 ± 0,8 | 0,9 ± 0,9 | 0,1 ± 0,3 | U = 33,5; p = 0,014 |
| Subescala otros efectos | | Mes 2 1,8 ± 2,4 | 2,4 ± 2,9 | 1,3 ± 1,7 | U = 56; p = 0,522 |
| | | Mediana (RI) | Mediana (RI) | Mediana (RI) | Análisis estadístico * |
| Niveles olanzapina | | Mes 2 44,9 (33,8) | 42,6 (11,5) | 54,4 (35,5) | U = 38; p = 0,085 |

Respondedores, disminución ≥30% en PANSS total desde la visita basal. No respondedores, disminución <30% en PANSS total.

*Diferencias entre subgrupos (respondedores vs. no respondedores). Nivel de significación p < 0,05. ^aTiempo de psicosis sin tratar expresado en semanas.

6.2.2 Asociación dosis - niveles plasmáticos de olanzapina

El coeficiente de correlación de Spearman no detectó ninguna asociación entre la dosis prescrita de olanzapina en el mes 2 y los niveles en plasma de este antipsicótico ($r = -0,042$; $p = 0,850$).

6.2.3 Asociación dosis de olanzapina - efecto terapéutico

Del mismo modo, tampoco fue posible detectar asociación alguna entre la dosis prescrita de olanzapina y el efecto terapéutico. Específicamente, en lo que respecta a la respuesta clínica, la dosis no estuvo asociada al porcentaje de mejoría que los sujetos experimentaron en los síntomas psicóticos (PANSS total) ($r = -0,116$; $p = 0,597$). Los resultados al considerar la relación entre la dosis y el porcentaje de mejoría clínica en la escala MADRS de aquellos sujetos que habían tenido una puntuación total en la visita basal de al menos 5 fueron similares ($r = 0,010$; $p = 0,964$).

En lo relativo a la toxicidad del fármaco, no se observó ninguna asociación entre la dosis pautaada y los efectos adversos derivados del tratamiento antipsicótico, medidos tanto con la UKU total ($r = 0,146$; $p = 0,507$), como con sus diferentes subescalas (psíquica, $r = 0,255$, $p = 0,239$; neurológica, $r = 0,206$; $p = 0,345$; autonómica, $r = -0,080$; $p = 0,717$; y otros efectos, $r = 0,114$; $p = 0,605$).

6.2.4 Asociación niveles plasmáticos de olanzapina - efecto terapéutico

El coeficiente de correlación por rangos de Spearman reveló una asociación negativa significativa entre los niveles plasmáticos de olanzapina y el porcentaje de mejoría clínica en la PANSS total durante el mes 2 ($r = -0,508$, $p = 0,013$). Dado que el coeficiente de Spearman no asumen linealidad entre las variables, tras probar diferentes modelos de regresión no lineal para explorar dicha asociación, se escogió el modelo con el valor de R más elevado. El modelo seleccionado asumió que existía una relación cuadrática (curvilínea) entre los niveles plasmáticos de olanzapina y el porcentaje de mejora en la puntuación de la PANSS total. La ecuación que determinó dicha parábola fue $y = 36,29 + 0,28x - 0,0064x^2$ ($R = 0,53$; $p = 0,037$) (Ver **figura 6.2**).

resultados obtenidos por Perry et al. (Perry et al., 2001). En el presente trabajo, este punto de corte mostró una elevada sensibilidad (91%) pero una nula especificidad (0%), identificando consecuentemente un 100% de falsos positivos sobre dicho punto de corte (i.e. no respondedores).

Tabla 6.8 Porcentaje de respondedores y no respondedores clasificado por los puntos de corte propuestos en la literatura para los síntomas psicóticos y los síntomas depresivos

| Síntomas psicóticos | | |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| | Perry et al. (2001)^a | Presente estudio^b |
| | Semana 6 | Mes 2 |
| ≥23 | 44% R 19% NR | 91% R 100% NR |
| <23 | 56% R 81% NR | 9% R 0% NR |
| Síntomas depresivos | | |
| | Lane et al. (2002)^c | Presente estudio^c |
| | Semana 6 | Mes 2 |
| ≥36 | 67% R 0% NR | 62,5% R 79% NR |
| <36 | 33% R 100% NR | 37,5% R 21% NR |

R, respondedores; NR, no respondedores. ^aCriterio de respuesta, mejoría ≥20% en la BPRS total; ^bCriterio de respuesta, mejoría ≥30% en la PANSS total; ^cCriterio de respuesta, mejoría ≥50% en la MADRS total.

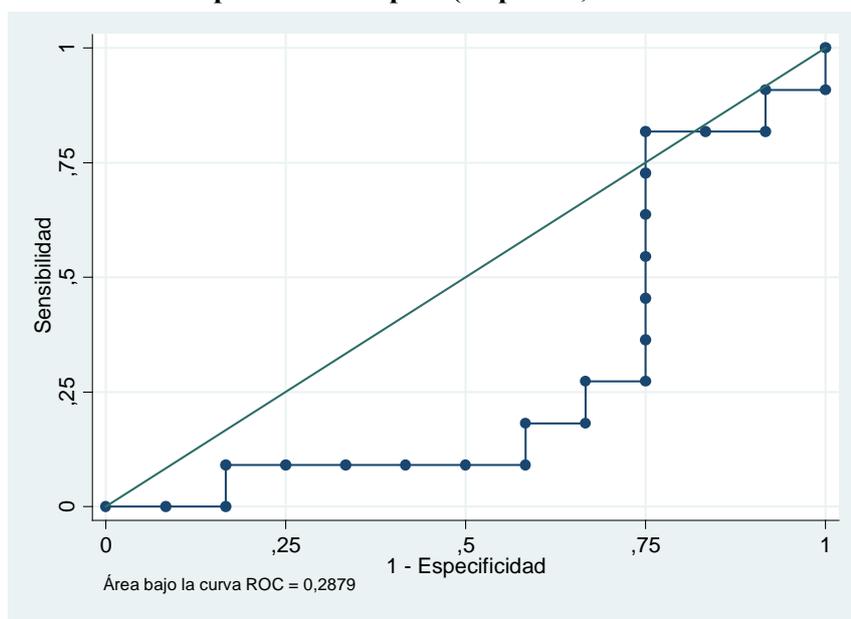
Como resultado, se investigó cuál sería el punto de corte óptimo en las concentraciones que pudiera servir como marcador de la respuesta temprana al tratamiento de los síntomas psicóticos en la población objeto de estudio. El punto de corte seleccionado (34,26 ng/ml) (**tabla 6.9**) mostró una sensibilidad aceptable pero una pobre especificidad, ya que detectó un número más elevado de falsos positivos que de verdaderos negativos (≥34,26 ng/ml, 75% no respondedores; <34,26 ng/ml, 25% no respondedores). Por ello, el valor del área bajo la curva —*Area Under the Curve, AUC*— fue demasiado bajo (0,29), dado que éste debería alcanzar un valor de al menos el 0,6 para lograr resultar útil. La representación gráfica de dicha curva de ROC se muestra en la **figura 6.3**.

Tabla 6.9 Porcentaje de respondedores y no respondedores clasificado mediante los puntos de corte obtenidos en el presente estudio para los síntomas psicóticos y depresivos (olanzapina)

| Escala | Criterio respuesta | Punto de corte | Pacientes clasificados | AUC | Sensibilidad | Especificidad | Correctamente clasificados |
|--------|--------------------|----------------|------------------------|-------------------|--------------|---------------|----------------------------|
| PANSS | 30% | $\geq 34,26$ | 82% R 75% NR | 0,29 ^a | 82% | 25% | 52% |
| | | $< 34,26$ | 18% R 25% NR | | | | |
| MADRS | 50% | $\geq 42,64$ | 62,5% R 71% NR | 0,31 ^a | 62,5% | 29% | 41% |
| | | $< 42,64$ | 37,5% R 29% NR | | | | |

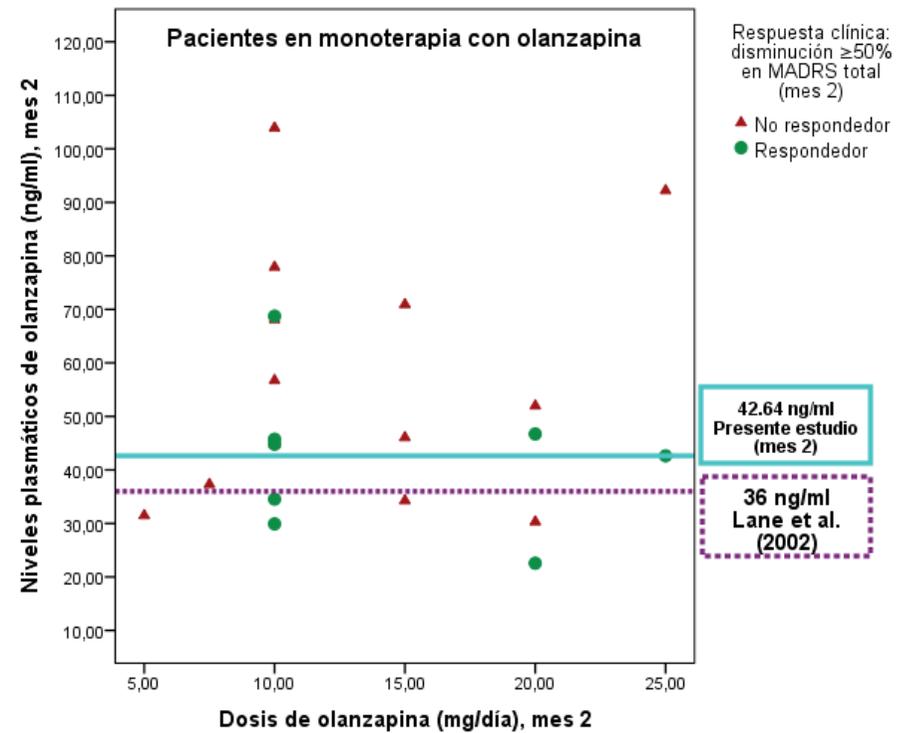
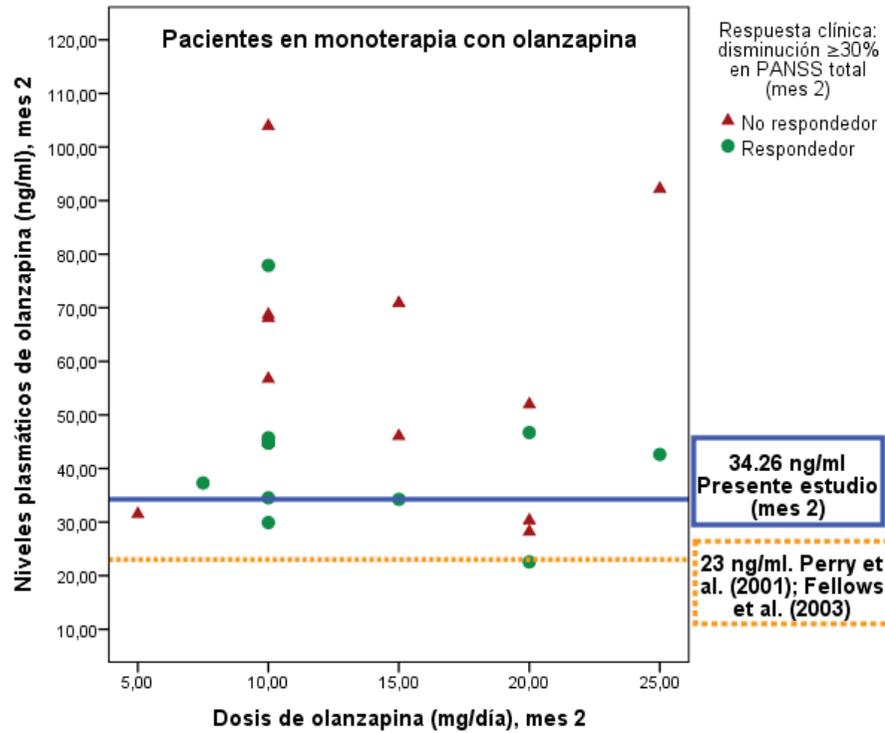
^aPara que un punto de corte resulte de utilidad, el valor del AUC debería ser superior a 0,6. AUC, área bajo la curva. R, respondedores; NR, no respondedores.

Figura 6.3 Curva ROC para la olanzapina (respuesta, reducción $\geq 30\%$ en PANSS total)



En la **figura 6.4** aparecen representados los dos puntos de corte analizados en el presente estudio para los síntomas psicóticos.

Figura 6.4 Distribución de pacientes por dosis, niveles de olanzapina y respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos (mes 2)



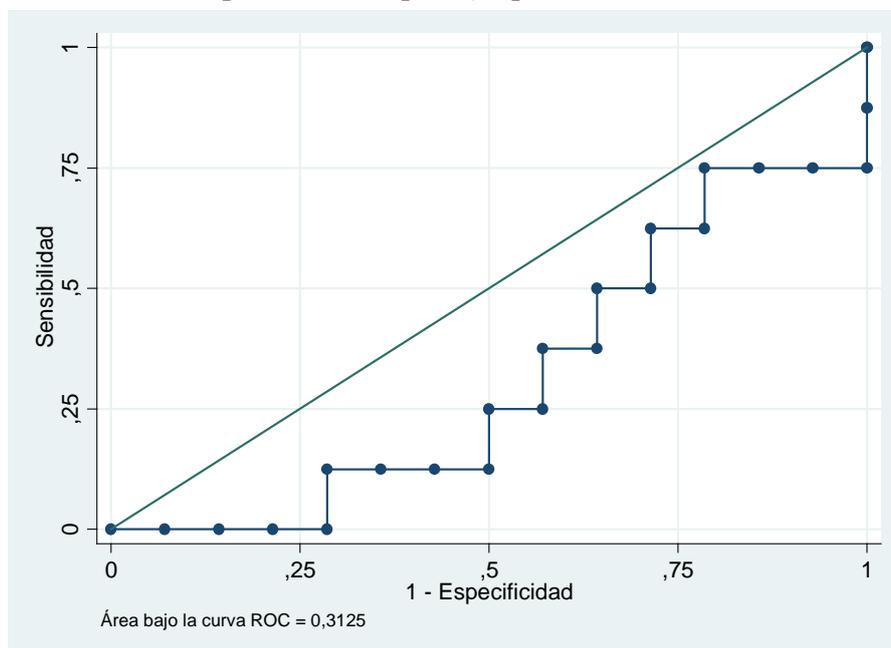
6.2.5.2 Respuesta al tratamiento de los síntomas de depresión

Con respecto a la respuesta al tratamiento de los síntomas de depresión, se aplicó a la muestra de PEPs el punto de corte de 36 ng/ml, propuesto por Lane et al. como marcador de una respuesta (Lane et al., 2002). A pesar de que Lane et al. con dicho punto de corte obtuvo la mejor especificidad posible (100%), la **tabla 6.8** muestra que, al ser aplicado a la presente muestra habiendo clasificado previamente a los pacientes según el criterio de respuesta clínica utilizado por estos autores (disminución de $\geq 50\%$ en la MADRS total) (Lane et al., 2002), tuvo una especificidad muy baja (21%), detectando el 79% de falsos positivos por encima del mismo. Con respecto a la sensibilidad, una concentración ≥ 36 ng/ml fue capaz de detectar un porcentaje más bajo de respondedores que en el estudio de Lane et al. (presente estudio 62,5%; Lane et al. 67%).

A la luz de estos datos, se trató de determinar el punto de corte óptimo en la muestra de PEPs. El punto de corte resultante aparece representado en la **tabla 6.9** (42,64 ng/ml). Este punto de corte en las concentraciones demostró ser más alto que el que fue obtenido para los síntomas psicóticos. Cuando el criterio de respuesta de la reducción del 50% en la MADRS total fue aplicado, el punto de corte de 42,64 ng/ml tuvo una sensibilidad del 62,5%, i.e., fue capaz de detectar el 62,5% de los respondedores por encima de una concentración de 42.64 ng/ml, mientras que el restante 37,5% de los respondedores permaneció por debajo de dicha concentración en plasma (falsos negativos). En este caso, la especificidad fue del 29%, conduciendo a una clasificación errónea de los no respondedores, dado que el 71% de los no respondedores presentaba concentraciones en plasma de al menos 42,64 ng/ml (falsos positivos). Al comparar en la muestra de PEPs la utilidad de ambos puntos de corte (el de 36 ng/ml y el de 42,64 ng/ml), el de 42,64 ng/ml obtenido en el presente estudio resultó ser ligeramente mejor que el propuesto por Lane et al., pese a que continuó siendo de escasa utilidad a la hora de identificar a los no respondedores, dado que el porcentaje de no respondedores correctamente clasificado por debajo de dicho punto de corte fue inferior al porcentaje de respondedores sobre él (falsos negativos). En cualquier caso, puede observarse en la **tabla 6.9** que el valor del AUC fue, una vez más, demasiado bajo (0,31) para que el punto de corte de 42,64 ng/ml pudiera resultar de utilidad. La representación gráfica de dicha curva de ROC puede apreciarse en la **figura 6.5**. En la **figura 6.4** aparece representada la distribución de pacientes por dosis, concentraciones plasmáticas y respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos en el

mes 2 con los diferentes puntos de corte analizados en el presente trabajo, según el criterio de respuesta del 50%.

Figura 6.5 Curva ROC para la olanzapina (respuesta, reducción $\geq 50\%$ en MADRS)



6.2.6 Variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina en PEPs

Los pacientes hispanos tuvieron concentraciones de olanzapina más bajas que los pacientes caucásicos. Sin embargo, considerando que la mayoría de los pacientes eran de raza caucásica ($n = 20$, vs. pacientes de raza hispana $n = 3$) y no se detectaron diferencias en los niveles plasmáticos de ambos grupos ($p = 0,201$), la variable raza no fue introducida en el modelo.

A su vez, los pacientes comedicados con venlafaxina ($n = 2$) no presentaron niveles plasmáticos de olanzapina distintos de aquellos sujetos no expuestos al antidepresivo ($p = 0,127$), por lo que no fue necesario ajustar el modelo por dicha variable.

Tal y como se muestra en la **tabla 6.10**, las variables edad, género, peso, dosis y número de cigarrillos fumados al día resultaron ser significativas y explicar parte de la variabilidad detectada en las concentraciones de olanzapina. Los resultados indican que los pacientes de mayor edad parecen tener concentraciones de olanzapina en plasma más

elevadas que los pacientes más jóvenes, y los hombres tienden a exhibir concentraciones inferiores a las de las mujeres. Asimismo, los datos sugieren que cuanto mayor es la dosis de olanzapina pautaada, mayores son las concentraciones de olanzapina en plasma. Al mismo tiempo, a medida que el peso de los pacientes aumentaba, los niveles plasmáticos crecían de forma acorde. Finalmente, con respecto al consumo de tabaco, cuanto mayor era el número de cigarros fumado al día, menores eran los niveles de olanzapina en plasma.

Tabla 6.10 Variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina

| COVARIABLES | β | SE | P-valor | [95% IC] |
|------------------|---------|-------|---------|-----------------|
| Niveles cotinina | -0,04 | 0,03 | 0,135 | (-0.1, 0.01) |
| Dosis olanzapina | 2,5 | 0,52 | <0,001* | (1.49, 3.51) |
| Edad | 1,75 | 0,52 | 0,001* | (0.73, 2.77) |
| Sexo | -22,25 | 10,47 | 0,034* | (-42.77, -1.72) |
| Peso | 0,52 | 0,21 | 0,014* | (0.1, 0.94) |
| Cigarros/día | -0,71 | 0,34 | 0,040* | (-1.38, -0.32) |

Variable dependiente = niveles plasmáticos de olanzapina (ng/ml)

*Nivel de significación $p < 0,05$

6.3 Análisis de la submuestra de risperidona

6.3.1 Características de la muestra

Los datos sociodemográficos y clínicos de los 18 pacientes cumplidores en tratamiento con risperidona desde la visita basal se encuentran representados en las **tablas** **Tabla 6.11** y **Tabla 6.12**, respectivamente.

Tabla 6.11 Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes cumplidores tratados en monoterapia con risperidona en el mes 2 (n = 18)

| | | Muestra total (n = 18) | Respondedores (n = 13; 72%) | No respondedores (n = 5; 28%) | Análisis estadístico* |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Género | Mujer | 6 (33%) | 4 (31%) | 2 (40%) | $\chi^2 = 0,138$; p = 0,710 |
| | Hombre | 12 (67%) | 9 (69%) | 3 (60%) | |
| Raza | Caucásica | 17 (94%) | 13 (100%) | 4 (80%) | $\chi^2 = 2,753$; p = 0,097 |
| | Otros | 1 (6%) | — | 1 (20%) | |
| Estado civil | Soltero | 15 (83%) | 11 (85%) | 4 (80%) | $\chi^2 = 0,055$; p = 0,814 |
| | Casado | 3 (17%) | 2 (15%) | 1 (20%) | |
| Nivel de educación | Estudios superiores | 4 (22,2%) | 3 (23%) | 1 (20%) | $\chi^2 = 4,292$; p = 0,368 |
| | Educación secundaria | 9 (50%) | 6 (46%) | 3 (60%) | |
| | Educación primaria | 3 (16,7%) | 3 (23%) | — | |
| | Educación primaria incompleta | 1 (5,6%) | — | 1 (20%) | |
| | Sin estudios | 1 (5,6%) | 1 (8%) | — | |
| | | Media ± DE | Media ± DE | Media ± DE | Análisis estadístico* |
| Edad (rango) | | 26,6 ± 5,5 (18-38) | 27,1 ± 5,7 (18-38) | 25,2 ± 5,4 (18-30) | U = 30; p = 0,805 |

Respondedores, disminución $\geq 30\%$ en PANSS total desde visita basal. No respondedores, disminución $< 30\%$ en PANSS total.

*Diferencias entre subgrupos (respondedores vs. no respondedores). Nivel de significación p < 0,05

Tabla 6.12 Datos clínicos de los pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona en el mes 2 (n = 18)

| | | Total cumplidores (n = 18) | Respondedores (n = 13) (72%) | No respondedores (n = 5) (28%) | | |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | Media ± DE | Media ± DE | Media ± DE | Análisis estadístico* | |
| PANSS | DUP ^a | Basal | 12,7 ± 11,7 | 14,5 ± 13,1 | 8,2 ± 6,02 | U = 31; p = 0,882 |
| | Dosis | Basal | 6,3 ± 3,01 | 6,6 ± 2,6 | 5,6 ± 4,2 | U = 29; p = 0,726 |
| | | Mes 2 | 5 ± 1,5 | 4,9 ± 1,7 | 5,2 ± 1,1 | U = 26; p = 0,495 |
| | Total | Basal | 109,4 ± 26,6 | 114,4 ± 24,4 | 96,6 ± 30,8 | U = 20,5; p = 0,236 |
| | | Mes 2 | 67,5 ± 18,1 | 61 ± 14,8 | 84,4 ± 15,6 | U = 10; p = 0,026 |
| | Positiva | Basal | 28,4 ± 8,9 | 28,9 ± 7,7 | 27,2 ± 12,6 | U = 32,5; p = 1,000 |
| | | Mes 2 | 11,8 ± 6,2 | 10,2 ± 2,9 | 15,8 ± 10,5 | U = 21; p = 0,252 |
| | Negativa | Basal | 27,3 ± 7,4 | 27,9 ± 8,1 | 25,8 ± 5,9 | U = 27,5; p = 0,622 |
| | | Mes 2 | 22,4 ± 7,7 | 20,1 ± 6,8 | 28,4 ± 7,1 | U = 11,5; p = 0,038 |
| | Psicopatología general | Basal | 53,1 ± 5,5 | 56,8 ± 12,9 | 43,6 ± 19,2 | U = 17; p = 0,126 |
| Mes 2 | | 31,9 ± 11,3 | 28,8 ± 11,1 | 40,2 ± 7,3 | U = 10,5; p = 0,030 | |
| UKU | Puntuación total | Mes 2 | 16,9 ± 11,2 | 14,8 ± 10,5 | 24 ± 11,9 | U = 14,5; p = 0,193 |
| | Subescala efectos psíquicos | Mes 2 | 5,7 ± 4,8 | 4,8 ± 4,6 | 8,8 ± 4,8 | U = 12,5; p = 0,122 |
| | Subescala efectos neurológicos | Mes 2 | 2,4 ± 2,2 | 2,4 ± 2,3 | 2,5 ± 2,4 | U = 24; p = 0,816 |
| | Subescala efectos autonómicos | Mes 2 | 1,3 ± 1,8 | 1,2 ± 1,8 | 1,8 ± 2,1 | U = 22; p = 0,612 |
| | Subescala otros efectos | Mes 2 | 4,4 ± 3,3 | 3,8 ± 3,3 | 6,5 ± 3 | U = 13,5; p = 0,151 |
| | | Mediana (RI) | Mediana (RI) | Mediana (RI) | Análisis estadístico* | |
| Niveles risperidona (rango) | | Mes 2 | 6,8 (12,3) (0-44,8) | 7,6 (14,1) (0-44,8) | 0 (9,4) (0-12) | U = 22; p = 0,279 |
| Niveles 9-OH-risperidona (rango) | | Mes 2 | 30,7 (19,2) (9,1-90,2) | 29,5 (23,3) (10,2-90,2) | 31,9 (27,8) (9,1-51,8) | U = 32; p = 0,961 |
| Niveles active moiety (rango) | | Mes 2 | 35,1 (40) (15,9-97) | 35,2 (38) (16-97) | 31,9 (30,4) (15,9-63,8) | U = 22,5; p = 0,324 |

Respondedores, disminución ≥30% en PANSS total desde la visita basal. No respondedores, disminución <30% en PANSS total. *Diferencias entre subgrupos (respondedores vs. no respondedores). Nivel de significación p < 0,05. ^aTiempo de psicosis sin tratar expresado en semanas.

Siete de estos pacientes (39%) recibieron un diagnóstico de esquizofrenia, mientras que los restantes 11 (61%) fueron diagnosticados de un trastorno del espectro de la esquizofrenia. Doce de dichos diagnósticos (67%) fueron confirmados al año del inicio del seguimiento; 4 (22%) en la visita de los 6 meses, momento tras el cual abandonaron el estudio; y los últimos 2 (11%) no pudieron ser comprobados más allá de la visita basal, debido a una pérdida de seguimiento tras el mes 2.

Diez de los 18 pacientes estudiados (56%) fumaba una media de 13,5 cigarros al día (DE = 7) en el momento en que se recogió la primera muestra de plasma en el mes 2 (rango, 2-20 cigarros/día).

Al comparar los datos de los pacientes que en el mes 2 habían respondido al tratamiento de los síntomas psicóticos y los que no, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en los datos sociodemográficos o en los datos clínicos basales. En el mes 2, tampoco se detectaron diferencias entre ambos grupos en la dosis pautada, los efectos adversos o los niveles plasmáticos del fármaco. Sin embargo, los no respondedores presentaban puntuaciones significativamente más altas en la PANSS total del mes 2, como consecuencia de una sintomatología negativa y de psicopatología general significativamente más severa.

Cuando se aplicó el criterio de respuesta de la reducción $\geq 50\%$ en la sintomatología de la MADRS desde la visita basal, únicamente 3 pacientes (19%) de los 16 que habían presentado una puntuación en la MADRS total basal ≥ 5 fueron considerados respondedores, y los 13 restantes (81%) no respondedores. Estos pacientes únicamente se diferenciaron entre sí en la puntuaciones del mes 2 de la MADRS total (U = 4,5; p = 0,042) y de la subescala de síntomas negativos de la PANSS (U = 5; p = 0,050).

Al contrastar los datos de los pacientes cumplidores en monoterapia con risperidona frente a los que habían recibido únicamente olanzapina, no se observaron diferencias en cuanto al sexo ($\chi^2 = 0,437$; p = 0,509), edad (U = 177; p = 0,430), raza ($\chi^2 = 3,688$; p = 0,158), estado civil ($\chi^2 = 1,688$; p = 0,433) o nivel educativo ($\chi^2 = 1,677$; p = 0,795).

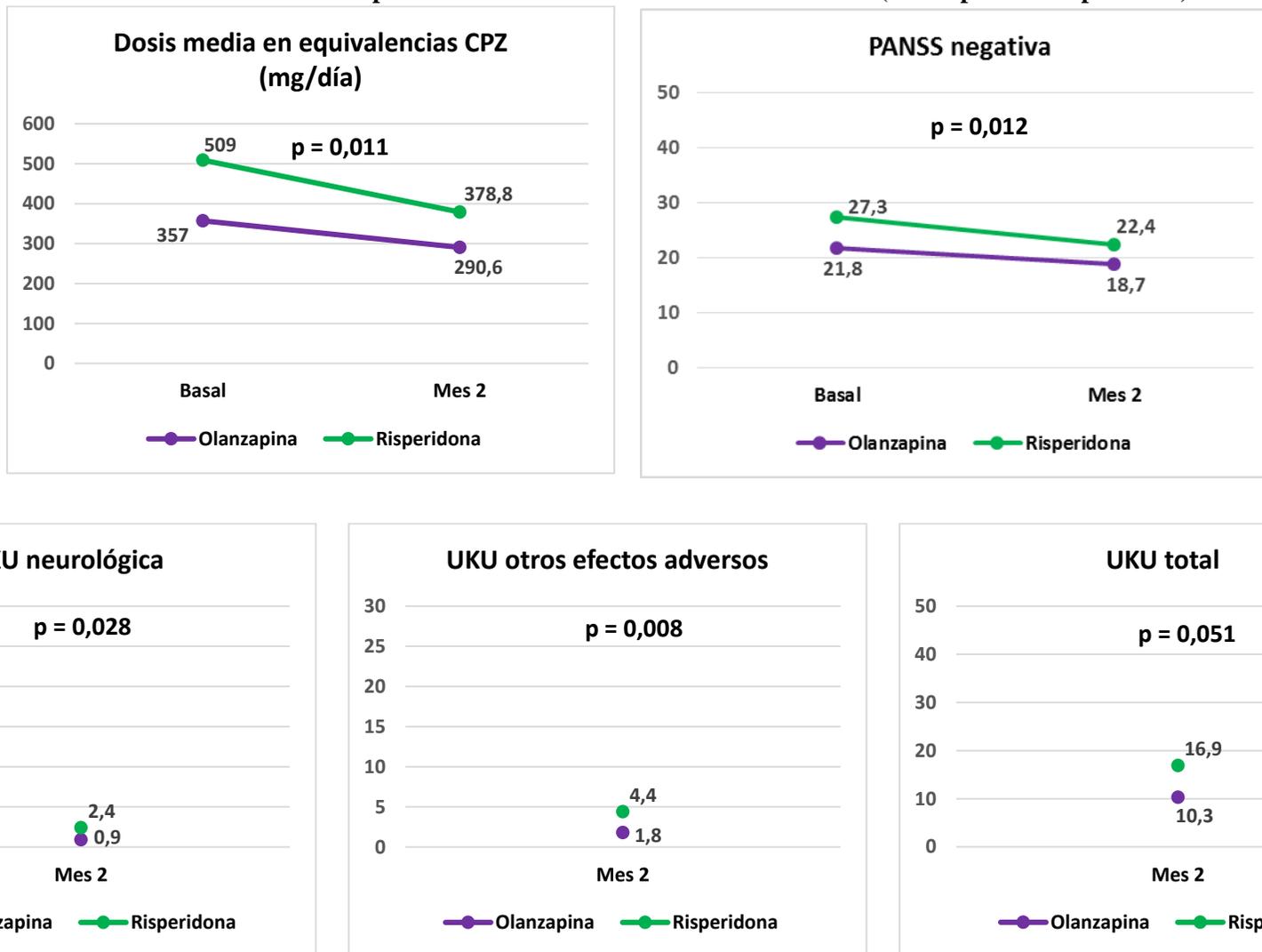
En lo respectivo a las dosis, cuando éstas fueron transformadas en sus equivalentes de clorpromazina, se comprobó que los pacientes tratados con risperidona recibían dosis significativamente más altas que los del grupo de olanzapina tanto a nivel basal (U = 99; p = 0,004) como en el mes 2 (U = 111; p = 0,011) (ver **figura 6.6**).

En lo concerniente a los síntomas clínicos, únicamente se observaron diferencias entre los pacientes en la sintomatología negativa. Los pacientes tratados con risperidona presentaron síntomas negativos de mayor gravedad que los tratados con olanzapina tanto en el momento del reclutamiento ($U = 111,5$; $p = 0,012$) como en el mes 2 ($U = 130$; $p = 0,043$) (**figura 6.6**). Sin embargo, no pudieron apreciarse diferencias significativas entre ambos fármacos en el porcentaje de mejoría clínica de los síntomas psicóticos ($U = 153$; $p = 0,156$) o de los depresivos ($U = 163$; $p = 0,701$).

Por otra parte, los pacientes tratados con risperidona experimentaron una mayor severidad de efectos secundarios en la escala UKU que los tratados con olanzapina. Concretamente, la submuestra de pacientes a los que se prescribió risperidona presentaron significativamente más síntomas extrapiramidales —subescala neurológica— ($U = 120,5$; $p = 0,028$) y mayores puntuaciones en la subescala de otros efectos secundarios ($U = 101$; $p = 0,008$) de la UKU (**figura 6.6**). Por el contrario, no se observaron diferencias entre ambos fármacos en las subescalas de efectos secundarios psíquicos ($U = 154,5$; $p = 0,252$) y autonómicos ($U = 157,5$; $p = 0,221$). Como resultado, la puntuación total en la escala UKU únicamente mostró una tendencia hacia la significación estadística ($U = 124,5$; $p = 0,051$).

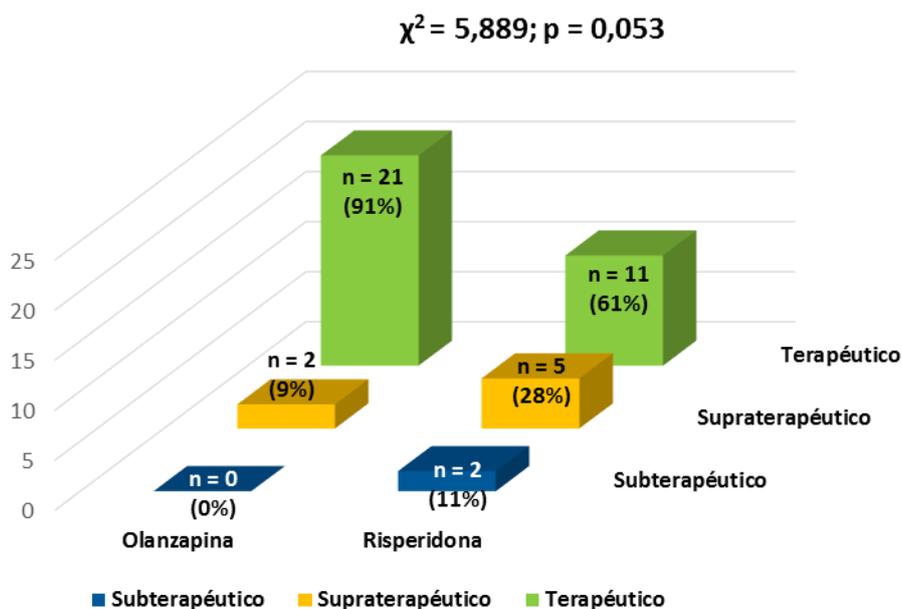
En cuanto al peso, aunque a nivel basal, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes a los que les fue prescrito olanzapina y los que recibieron risperidona ($U = 32$; $p = 0,288$), tras dos meses de tratamiento se observó una tendencia hacia un mayor incremento de peso en los pacientes tratados con risperidona. El incremento medio con respecto al peso basal en el grupo de pacientes tratados con risperidona fue del 7%, mientras que los tratados con olanzapina presentaron una ganancia media de peso del 5,2%. Esta diferencia entre ambos grupos, sin embargo, no llegó a alcanzar la significación estadística ($U = 38,5$; $p = 0,065$).

Figura 6.6 Diferencias detectadas entre los pacientes en función del tratamiento recibido (olanzapina vs. risperidona)



Por último, se observaron ciertas diferencias en los rangos de concentraciones plasmáticas en los que los pacientes tratados con risperidona y los tratados con olanzapina eran clasificados, hallando una clara tendencia a la significación (**figura 6.7**).

Figura 6.7 Distribución por rango de niveles plasmáticos de los pacientes tratados con olanzapina o risperidona



6.3.2 Asociación dosis - niveles plasmáticos de risperidona

No se detectó ninguna asociación entre la dosis prescrita de risperidona en el mes 2 y los niveles en plasma del compuesto original ($r = -0,454; p = 0,058$), su metabolito activo ($r = 0,307; p = 0,215$), y el active moiety ($r = 0,109; p = 0,667$). Sin embargo, sí se observó una relación entre la dosis y la ratio de risperidona/9-OH-risperidona ($r = -0,572; p = 0,013$).

6.3.3 Asociación dosis de risperidona - efecto terapéutico

En lo referente a la relación entre la dosis y el efecto que la risperidona tuvo en los pacientes, no se observó que la dosis prescrita del fármaco estuviera asociada a la mejoría clínica en la PANSS total ($r = -0,102; p = 0,687$) o en la MADRS ($r = -0,303; p = 0,254$).

En lo relativo a los efectos adversos derivados del tratamiento con risperidona, no se halló ninguna asociación entre la dosis de risperidona y la severidad de los efectos adversos, tanto en la puntuación total de la UKU ($r = 0,218$; $p = 0,400$) como en la de sus cuatro subescalas (psíquica, $r = 0,043$, $p = 0,869$; neurológica, $r = 0,401$, $p = 0,110$; autonómica, $r = 0,182$, $p = 0,484$; y otros efectos, $r = 0,265$, $p = 0,304$).

6.3.4 Asociación entre los niveles de risperidona, los de su metabolito y la fracción activa

No se encontró ninguna relación entre los niveles de risperidona y los de la 9-OH-risperidona ($r = -0,031$; $p = 0,902$). Sin embargo, tanto los niveles de risperidona ($r = 0,553$; $p = 0,017$) como los del metabolito activo ($r = 0,732$; $p = 0,001$) estuvieron asociados a los niveles del active moiety ($r = 0,910$; $p < 0,001$). Por su parte, sólo los niveles de risperidona estuvieron relacionados con la ratio risperidona/9-OH-risperidona, no encontrando ninguna asociación entre ésta y los niveles de 9-OH-risperidona ($r = -0,313$; $p = 0,206$) o de la fracción activa del fármaco ($r = -0,257$; $p = 0,303$).

En lo referente a la ratio risperidona/9-OH-risperidona, 16 de los 18 pacientes cumplidores analizados que se hallaban en monoterapia con risperidona presentaron niveles significativamente más altos de 9-OH-risperidona que de risperidona (ratio risperidona/9-OH-risperidona ≤ 1). En los 2 únicos casos en los que los valores de esta ratio se invirtieron y las concentraciones de risperidona resultaron superiores a las de 9-OH-risperidona (ratio risperidona/9-OH-risperidona > 1), se detectó una ratio de 2,04 y 1,16, respectivamente (ver **tabla 6.13**).

Tabla 6.13 Información pormenorizada de los 2 pacientes con ratio risperidona/9-OH-risperidona invertida

| Código | Ratio invertida | Comedicación | Dosis risperidona | Efecto | |
|--------|-----------------|---|-------------------|--|--|
| 126 | 2,04 | Biperideno (conocido por incrementar niveles de risperidona (Balant-Gorgia et al., 1999)) | 4 mg/día | <ul style="list-style-type: none"> Respondedor según 30% PANSS y 50% MADRS. UKU total de 30. | Posible metabolizador lento o interacción con biperideno |
| 143 | 1,16 | No medicación | 3 mg/día | <ul style="list-style-type: none"> Respondedor según 30% PANSS y 50% MADRS. No efectos adversos en UKU | Posible metabolizador lento |

6.3.5 Asociación niveles plasmáticos de risperidona - efecto terapéutico

Tal y como se puede observar en la **tabla 6.14** no se detectó ninguna relación entre el porcentaje de mejora en la PANSS total o en la MADRS y los niveles de risperidona, los de su metabolito activo, la suma de ambos, o la ratio. Tampoco se observó que los niveles plasmáticos, la fracción activa y la ratio estuvieran asociados a la severidad de los efectos adversos derivados del tratamiento con risperidona, evaluados tanto con la puntuación total en la UKU como con sus cuatro subescalas.

Tabla 6.14 Asociación entre los niveles plasmáticos de risperidona y el efecto del fármaco

| | Niveles risperidona | Niveles 9-OH-risperidona | Niveles active moiety | Ratio risperidona/9-OH-risperidona |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| % mejora PANSS total (n=18) | r = -0,056; p = 0,825 | r = 0,040; p = 0,874 | r = 0,023; p = 0,929 | r = -0,045; p = 0,858 |
| % mejora MADRS total (n=16) | r = 0,140; p = 0,578 | r = 0,059; p = 0,817 | r = 0,105; p = 0,677 | r = 0,114; p = 0,675 |
| Puntuación total UKU (n=18) | r = -0,134; p = 0,609 | r = -0,161; p = 0,538 | r = -0,099; p = 0,704 | r = -0,194; p = 0,455 |
| UKU subescala psíquica | r = 0,114; p = 0,662 | r = 0,026; p = 0,921 | r = 0,206; p = 0,428 | r = 0,001; p = 0,996 |
| UKU subescala neurológica | r = 0,009; p = 0,972 | r = 0,136; p = 0,602 | r = 0,164; p = 0,529 | r = -0,064; p = 0,807 |
| UKU subescala autonómica | r = -0,262; p = 0,309 | r = -0,175; p = 0,503 | r = -0,17; p = 0,514 | r = -0,276; p = 0,283 |
| UKU subescala otros efectos adversos | r = -0,197; p = 0,449 | r = -0,215; p = 0,407 | r = -0,237; p = 0,359 | r = -0,241; p = 0,351 |

Nivel de significación $p < 0,05$

6.3.6 Clasificación de los pacientes mediante el uso de puntos de corte en las concentraciones de la fracción activa de la risperidona

Al no existir en la literatura puntos de corte previos para evaluar su utilidad como marcadores de respuesta al tratamiento de la muestra actual, se procedió a identificar aquellos que ofrecían en la muestra de PEPs una mayor sensibilidad y especificidad, con el fin de clasificar a los pacientes que respondían al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos.

6.3.6.1 Respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos

En la **tabla 6.15** aparece reflejado el punto de corte que se seleccionó como marcador de respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos, al aplicar en la presente muestra el criterio de respuesta de la reducción del 30% en la PANSS total del mes 2 (34,2 ng/ml). Este punto de corte gozó de una buena sensibilidad y una especificidad más aceptable que los obtenidos para la olanzapina, permitiendo clasificar correctamente a un número considerable de pacientes. Con todo, el punto de corte clasificó erróneamente al 40% de los no respondedores (falsos positivos) y al 23% de los respondedores (falsos negativos), y pese a que el valor del AUC superó el 0,6 necesario para comenzar a considerar útil un punto de corte, este valor resultaba aún insuficiente.

Tabla 6.15 Porcentaje de respondedores y no respondedores clasificado mediante los puntos de corte obtenidos en el presente estudio para los síntomas psicóticos y depresivos (*active moiety*)

| Escala | Criterio respuesta | Punto de corte | Pacientes clasificados | AUC | Sensibilidad | Especificidad | Correctamente clasificados |
|--------|--------------------|----------------|------------------------|-------------------|--------------|---------------|----------------------------|
| PANSS | 30% | ≥34,2 | 77% R 40% NR | 0,65 ^a | 77% | 60% | 72,22% |
| | | <34,2 | 23% R 60% NR | | | | |
| MADRS | 50% | ≥35,2 | 67% R 46% NR | 0,49 ^a | 67% | 54% | 56,25% |
| | | <35,2 | 33% R 54% NR | | | | |

^aPara que un punto de corte resulte de utilidad, el valor del AUC debería ser superior a 0,6. AUC, área bajo la curva. R, respondedores; NR, no respondedores.

En la **figura 6.8** pueden apreciarse los puntos de corte obtenidos en este trabajo para la fracción activa de la risperidona, así como la distribución de los pacientes por dosis, niveles plasmáticos del *active moiety* y respuesta al tratamiento. La representación gráfica de la curva de ROC para la respuesta de los síntomas psicóticos puede observarse en la **figura 6.9**.

Figura 6.8 Distribución de pacientes por dosis, niveles del active moiety y respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos (mes 2)

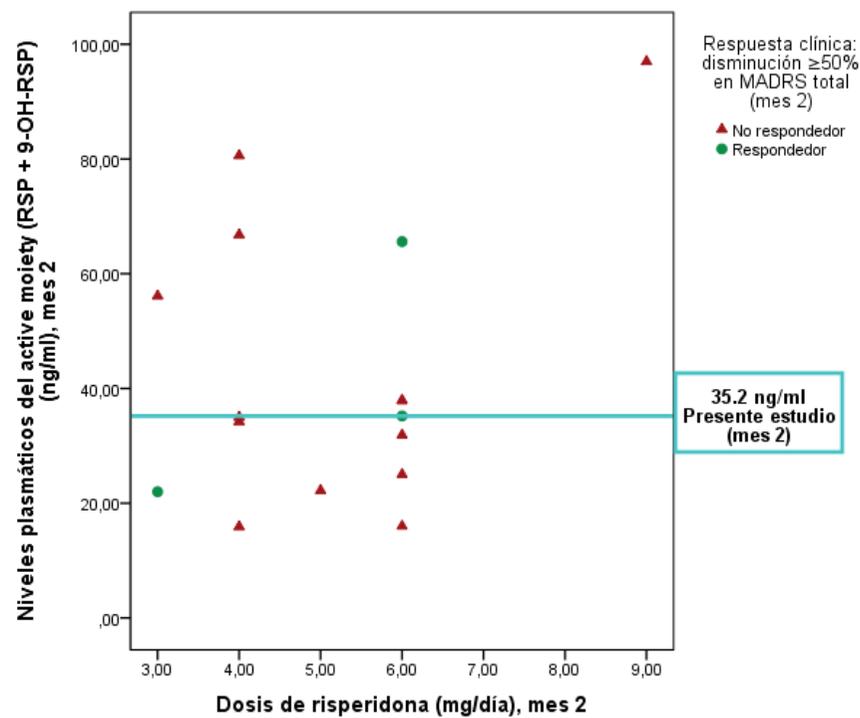
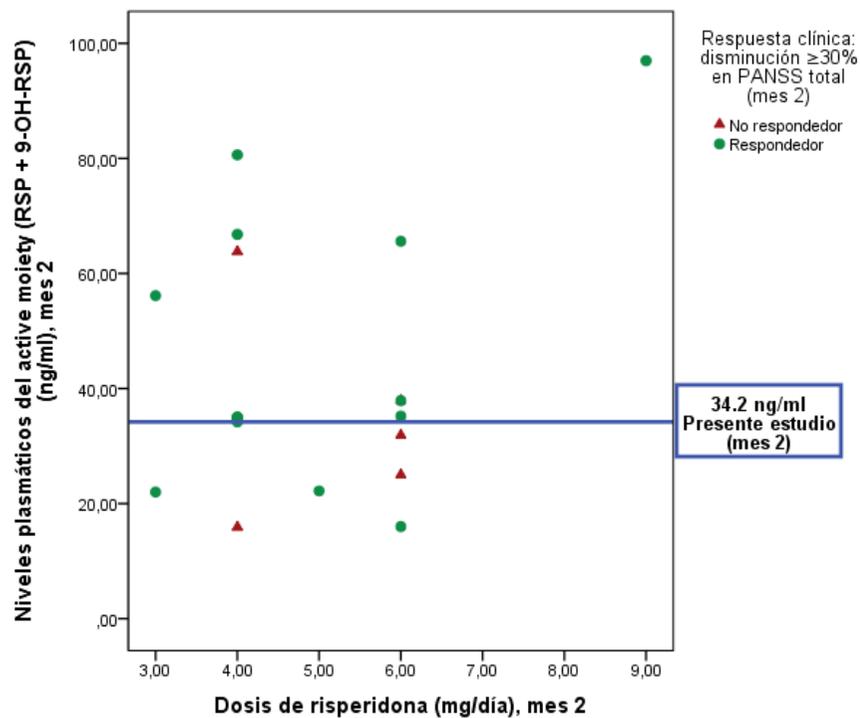
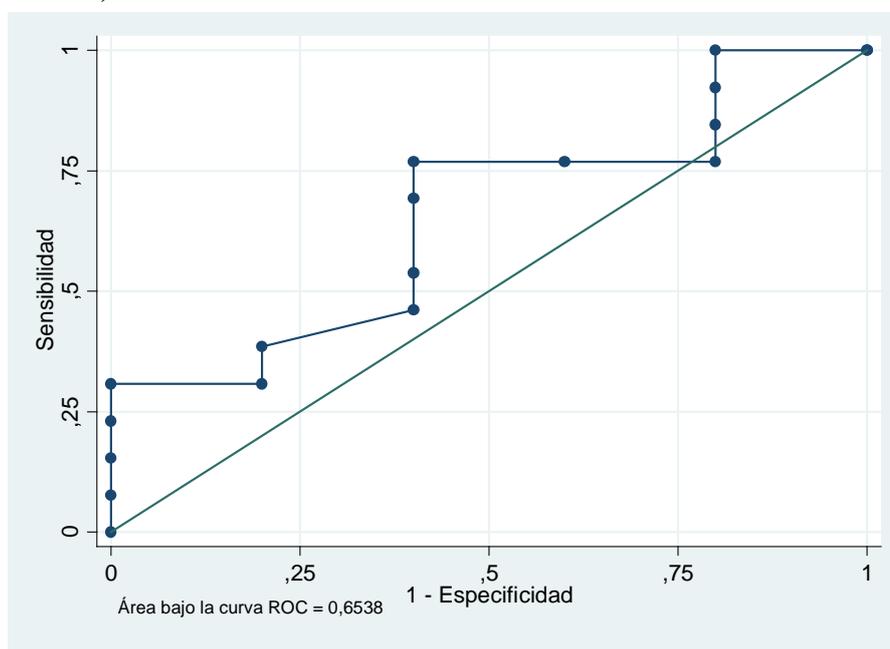


Figura 6.9 Curva ROC para la risperidona —*active moiety*— (respuesta, reducción $\geq 30\%$ en PANSS total)

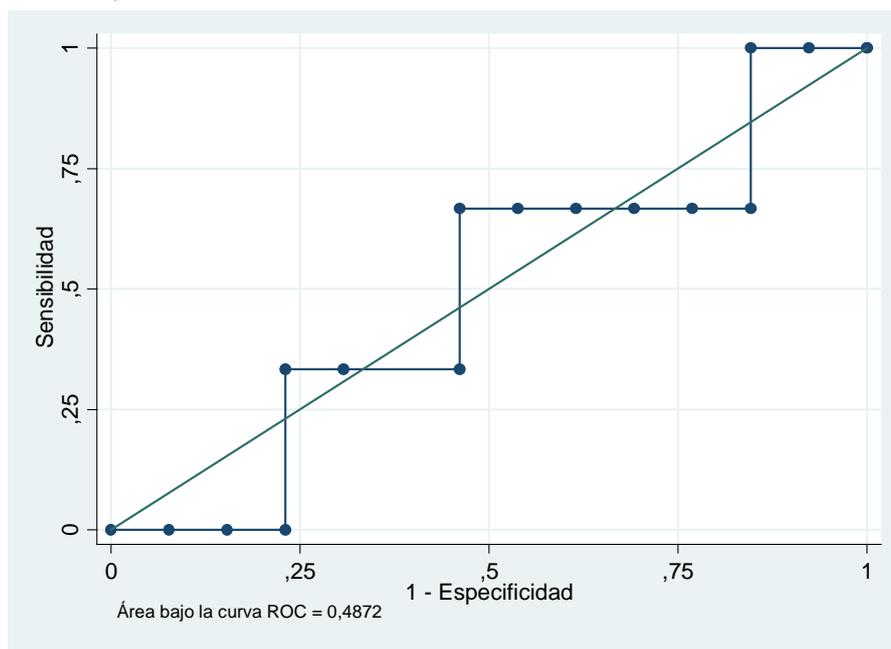


6.3.6.2 Respuesta al tratamiento de los síntomas de depresión

Cuando, tras seleccionar a aquellos pacientes que habían tenido una puntuación en la MADRS ≥ 5 en la visita basal, fue aplicado el criterio de respuesta de la reducción del 50% en la sintomatología depresiva, el punto de corte resultante del análisis de la curva ROC (35,2 ng/ml) fue tan sólo ligeramente más alto que el obtenido para los síntomas psicóticos. Sin embargo, tanto la sensibilidad como la especificidad fueron peores y el valor del AUC fue bajo (ver **tabla 6.15**). Como consecuencia, aunque el nuevo punto de corte permitió identificar correctamente al 67% de los respondedores, la especificidad cercana al 50% hizo que el número de verdaderos negativos no fuera mucho mayor que el de falsos positivos, clasificando correctamente únicamente al 56,25% de la muestra ($n = 9$). La representación gráfica de dicha curva de ROC puede observarse en la **figura 6.10**.

En la **figura 6.8** se puede observar la distribución de los pacientes según la dosis, los niveles en plasma del *active moiety* y la respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos. En dicha figura aparece representado el punto de corte seleccionado para los síntomas depresivos, en contraste con aquel identificado para los síntomas psicóticos.

Figura 6.10 Curva ROC para la risperidona —*active moiety*— (respuesta, reducción $\geq 50\%$ en MADRS)



6.3.7 Variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona en PEPs

Asimismo, ninguna de las correlaciones realizadas para evaluar la relación entre las distintas variables independientes estudiadas y los niveles plasmáticos de la fracción activa del fármaco resultaron significativas (ver **tabla 6.16**). Por consiguiente, no resultó necesario efectuar el modelo de regresión lineal multivariante previsto para determinar el porcentaje de variabilidad observada en los niveles plasmáticos del *active moiety*, fruto de la influencia de dichas variables.

Tabla 6.16 Análisis de las variables de influencia en los niveles del *active moiety*

| | Niveles <i>active moiety</i> |
|------------------------------------|------------------------------|
| Edad | $r = 0,290$; $p = 0,243$ |
| Sexo | $r = 0,096$; $p = 0,704$ |
| Dosis risperidona | $r = 0,109$; $p = 0,667$ |
| Peso | $r = 0,080$; $p = 0,761$ |
| Ratio risperidona/9-OH-risperidona | $r = 0,257$; $p = 0,303$ |
| Cigarros/día | $r = -0,188$; $p = 0,471$ |
| Niveles cotinina | $r = -0,253$; $p = 0,403$ |

*Nivel de significación $p < 0,05$

Por otro lado, en lo que al tratamiento coadyuvante con otros fármacos se refiere, los pacientes que recibieron biperideno (n = 6) o duloxetina (n = 3) junto con la risperidona no difirieron en sus concentraciones plasmáticas del active moiety de las de aquellos sujetos no expuestos a estos fármacos (duloxetina, p = 0,514; biperideno, p = 0,101).

7 DISCUSIÓN

7.1 HIPÓTESIS 1

Los pacientes tenderán a experimentar una mejoría clínicamente significativa en el mes 2 con respecto a su sintomatología basal, independientemente del antipsicótico de segunda generación prescrito. Los individuos en tratamiento con dosis elevadas no mostrarán una mejor respuesta clínica, pero sí una mayor severidad de efectos adversos.

Pese a que el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antipsicótico hasta que se observa una respuesta clínica en los PEPs puede variar de forma considerable de un paciente a otro (R. Emsley et al., 2006; Leucht, Busch, Hamann, Kissling, & Kane, 2005), el presente estudio se centró exclusivamente en los dos primeros meses de seguimiento debido a la evidencia que sugiere que la mediana de tiempo hasta que se produce una respuesta puede ser ≥ 8 semanas (Webster & Straley, 2014), observando generalmente en las primeras 4 semanas el cambio más significativo en los pacientes (R. Emsley et al., 2006; Leucht et al., 2005).

En este aspecto, en la semana 8 del presente estudio más de la mitad de los pacientes cumplidores de la muestra general de PEPs experimentó una mejoría clínicamente significativa de los síntomas psicóticos (56%). En cambio, en lo que respecta a los síntomas depresivos, únicamente un 29% de los 59 pacientes que a nivel basal presentaban una puntuación total en la MADRS ≥ 5 respondió al tratamiento. Al analizar específicamente los ASG olanzapina y risperidona, se observó que en la submuestra de olanzapina el porcentaje de respondedores y no respondedores al tratamiento de los síntomas psicóticos era prácticamente similar (48% respondedores, 52% no respondedores); sin embargo, al estudiar la mejoría en los síntomas depresivos, nuevamente sólo un 36% de los pacientes pudo ser calificado como respondedor. Finalmente, en lo relativo a los pacientes tratados con risperidona, un porcentaje considerablemente más alto experimentó una mejoría de los síntomas psicóticos (72%), mientras que en los síntomas depresivos se detectó un porcentaje de respondedores inferior al observado con la olanzapina (19%).

Estas tasas de respuesta tras 8 semanas de seguimiento fueron similares a las referidas en otros estudios con PEPs (Gallego et al., 2011; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; Sanger et al., 1999). El grupo de pacientes que respondió al tratamiento de los síntomas psicóticos exhibió una sintomatología más grave en el momento del reclutamiento y un rango más amplio de mejora que los pacientes no respondedores, pese a no haber podido detectar diferencias entre ellos en la dosis pautaada. Esto pudo deberse posiblemente a que los respondedores —independientemente del ASG que tuvieran prescrito— presentaban a nivel basal síntomas positivos más severos, sintomatología sobre la cual el tratamiento antipsicótico resulta más efectivo, no observando generalmente el mismo efecto sobre los síntomas negativos (Buckley & Stahl, 2007). Este menor efecto sobre los síntomas negativos de los ASG pudo apreciarse en el hecho de que los pacientes tratados con risperidona mostraron puntuaciones significativamente más severas en la subescala negativa de la PANSS, tanto en el momento del reclutamiento como en el mes 2, pese a haber recibido una dosis significativamente superior a la de los pacientes tratados con olanzapina durante toda la duración del estudio.

La respuesta significativamente menor detectada en los síntomas depresivos pudo ser fruto de haber empleado para estos síntomas un criterio de respuesta más estricto (reducción $\geq 50\%$ en la puntuación total de la MADRS) y de que únicamente un 22% de la muestra recibía tratamiento coadyuvante con un antidepresivo. En este sentido, la combinación del tratamiento antipsicótico con un fármaco antidepresivo en algunos de estos casos igual hubiera podido aumentar la eficacia del tratamiento y producido un alivio más rápido de los síntomas depresivos (Quintin & Thomas, 2004).

De cualquier modo, es preciso tener en cuenta que la presente clasificación de respondedores y no respondedores se efectuó aplicando, en el caso de los síntomas psicóticos, el criterio de respuesta de la reducción $\geq 30\%$ en la puntuación total de la PANSS y, en el de los síntomas depresivos, el criterio de la reducción $\geq 50\%$ en la puntuación total de la MADRS, basado en el fuerte apoyo recibido por los mismos en estudios previos (Jager et al., 2009; Kinon et al., 2010; Schennach-Wolff et al., 2010; Tollefson et al., 1998). No obstante, tal y como se ha mencionado en apartados previos, diversos criterios han sido empleados en la literatura para definir la respuesta, y los resultados podrán variar considerablemente dependiendo del criterio escogido (Leucht, Davis, Engel, Kane, & Wagenpfeil, 2007). Esto, sumado a las diferencias observadas en la

duración de los periodos de seguimiento, el tratamiento farmacológico administrado y las características de los pacientes reclutados podría ser una de las razones de haber encontrado resultados y tasas de respuesta tan dispares entre estudios (Gallego et al., 2011; J. A. Lieberman, Tollefson, et al., 2003; Sanger et al., 1999).

Con todo, tanto al considerar la muestra total de pacientes cumplidores, como al ceñirse exclusivamente a las submuestras de olanzapina y risperidona, no fue posible hallar diferencias significativas entre los fármacos en cuanto al porcentaje de mejoría que cada uno de ellos logró producir en los síntomas psicóticos o depresivos desde la visita basal. Estudios llevados a cabo anteriormente con PEPs describieron resultados similares, no pudiendo tampoco observar diferencias significativas entre los distintos ASG en términos de eficacia en la reducción de los síntomas (Kahn et al., 2008; A. Malla et al., 2004; McEvoy et al., 2007; Montes et al., 2003; Robinson et al., 2006).

En cuanto a la severidad de los efectos adversos, únicamente se observaron diferencias significativas entre los distintos ASG en la muestra global de cumplidores en la subescala de otros efectos secundarios de la UKU, subescala que evalúa, entre otros efectos adversos, la presencia de disfunciones sexuales, alteraciones del ciclo menstrual, erupciones cutáneas y cambios en el peso. La risperidona fue el ASG que más alto puntuó en dicha subescala, seguida de cerca por la paliperidona, la quetiapina y la clozapina. La olanzapina y el aripiprazol fueron los fármacos que menor severidad de efectos adversos de este tipo provocaron. Al contrastar las puntuaciones concretas de la olanzapina y la risperidona en esta subescala, las diferencias, como era de esperar, continuaron siendo significativas. Pese a que frecuentemente ha sido descrito en la literatura que la olanzapina es, junto con la clozapina, uno de los ASG con mayor propensión a provocar incrementos en el peso, seguidos por la risperidona y la quetiapina (American Diabetes Association et al., 2004; McEvoy et al., 2007), en el presente trabajo los pacientes tratados con risperidona sufrieron un mayor incremento ponderal que los que recibieron olanzapina. Aun cuando la diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = 0,065$), la diferencia entre ambos fármacos pudo ser consecuencia de la prescripción de dosis más altas a la que fueron sometidos los pacientes del grupo de risperidona ($p = 0,004$).

Igualmente, se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con risperidona y los que recibieron olanzapina en las puntuaciones de la subescala de efectos adversos neurológicos de la UKU, a pesar de que en la muestra general de pacientes sólo se

había podido observar una tendencia hacia la significación entre los distintos ASG. Los pacientes en tratamiento con risperidona presentaron una mayor severidad de efectos extrapiramidales que los del grupo de olanzapina, aun cuando el 33% de los pacientes en tratamiento con dicho compuesto era comedicado con biperideno. En este hecho pudo influir nuevamente que los pacientes expuestos a risperidona recibieran dosis significativamente más altas a lo largo de todo el estudio, así como el mayor potencial conocido de este fármaco para inducir efectos extrapiramidales (Apiquian et al., 2003; Crespo-Facorro et al., 2012; Komossa, Rummel-Kluge, et al., 2010; Robinson et al., 2006).

Tras transformar las dosis en equivalentes de clorpromazina, se detectaron diferencias significativas en la dosis de los distintos ASG pautados, tanto al analizar la muestra total de pacientes cumplidores ($p = 0,002$) como al comparar específicamente la olanzapina con la risperidona ($0,011$). Los pacientes a los que les fue prescrita una dosis más elevada fueron los del grupo de risperidona, seguidos, en este orden, por los de olanzapina, paliperidona, clozapina, aripiprazol y quetiapina.

Asimismo, en la muestra total se detectaron diferencias significativas entre los ASG pautados en cuanto al rango en el que los pacientes eran categorizados en base a sus concentraciones en plasma ($p < 0,001$). Sin embargo, al contrastar la olanzapina y la risperidona, estas diferencias no llegaron a resultar significativas ($p = 0,053$), aunque se observó una clara tendencia a la significación estadística. En el grupo tratado con olanzapina se observó un porcentaje mayor de pacientes con niveles terapéuticos (91% vs. 61%), mientras que el porcentaje de sujetos con niveles supratrapéuticos en dicho grupo fue menor que el detectado en los pacientes con risperidona (9% vs. 28%). Ningún paciente tratado con olanzapina presentó niveles por debajo del umbral terapéutico, mientras que sí lo hizo un 11% de los pacientes medicados con risperidona.

En la muestra total de los 64 pacientes cumplidores se observó que este rango en el que los pacientes eran agrupados según sus niveles plasmáticos estaba asociado de forma proporcional a la dosis administrada (correlación positiva y significativa). Al comparar a los pacientes de los dos grupos extremos, aquellos con niveles supratrapéuticos tenían pautadas dosis medias significativamente más altas que los que presentaban concentraciones subterapéuticas ($p = 0,003$). Entre el grupo terapéutico y el subterapéutico se observó una tendencia similar a la significación estadística ($p = 0,051$), hecho que se repitió al comparar las dosis del rango supratrapéutico con las del terapéutico ($p = 0,066$).

Pese a que, quizás por el reducido tamaño muestral, estas diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística, el hecho de haber podido observar una tendencia de este tipo en una muestra tan pequeña podría ser relevante a nivel clínico. En este sentido, si los presentes análisis llevados a cabo con la muestra general fuesen replicados en una muestra de mayor magnitud podría comprobarse si la tendencia observada en este trabajo lograría alcanzar la significación estadística.

Sin embargo, al analizar lo que sucedía con la olanzapina y la risperidona, probablemente debido al tamaño más reducido de dichas submuestras y a la amplia variabilidad interindividual detectada en las concentraciones plasmáticas de los pacientes tratados con una misma dosis, no pudo observarse la misma asociación que en la muestra general, al igual que había sucedido en otros estudios previos (Bowskill et al., 2012; P. S. Chen et al., 2004; Lane et al., 2000; Lostia et al., 2009; Mauri et al., 2001; Olesen & Linnet, 1999). Por un lado, en lo referente a la olanzapina, no pudo observarse una relación directa entre los niveles y la dosis, a pesar de que posteriormente se observaría cierta influencia de la dosis en los niveles del fármaco al sumar sus efectos a los de otras variables de influencia. Por otro lado, la dosis de risperidona no estuvo relacionada con los niveles del metabolito activo ($p = 0,215$) ni de la fracción activa del fármaco ($p = 0,667$), mientras que con los niveles del compuesto original se observó una ligera tendencia hacia la significación ($p = 0,058$). En contraste, la correlación negativa entre la dosis y la ratio risperidona/9-OH-risperidona fue sólida ($r = -0,6$; $p = 0,013$). Como se ha señalado en los apartados previos, esta ratio constituye un índice de la actividad de la isoenzima CYP2D6 (Bork et al., 1999; de Leon et al., 2010; Zhou, 2016), y su resultado generalmente es ≤ 1 (esto es, los niveles de risperidona suelen ser inferiores a los de 9-OH-risperidona) (Bork et al., 1999). Dado que el citocromo P450 es potencialmente saturable (J. D. Maya, 2007), el observar una asociación negativa entre la dosis y la ratio risperidona/9-OH-risperidona podría sugerir que, con el aumento de la dosis de risperidona, se hubiera producido la saturación del sistema enzimático CYP2D6, encargado del metabolismo del fármaco, reduciendo su aclaramiento y provocando su acumulación en el plasma. Esta tasa de metabolismo también puede verse influida por la presencia de polimorfismos en la isoenzima CYP2D6 y la coadministración de fármacos inhibidores de dicha enzima (Bork et al., 1999), lo que pudo ser el caso de los dos pacientes de este estudio que presentaron una ratio risperidona/9-OH-risperidona invertida (>1 ; es decir, concentraciones de risperidona superiores a las de 9-OH-risperidona). En el momento de la extracción del

plasma, uno de estos pacientes estaba siendo comedicado con biperideno —fármaco conocido por inhibir el metabolismo de la risperidona— y, el otro, no recibía ningún tipo de comedicación, por lo que podría haberse tratado de un metabolizador lento —poseedor de alelos CYP2D6 no funcionales— y posible candidato a someterse a un análisis farmacogenético. En ausencia de un análisis farmacogenético, por tanto, esta ratio podría servir a modo de indicador de la actividad metabólica del paciente, de cara a ajustar la dosis y prevenir la aparición de efectos adversos.

A pesar de la relación observada en el párrafo anterior entre la dosis y los niveles plasmáticos, en este trabajo no pudo hallarse **ninguna relación entre la dosis y la respuesta clínica al tratamiento o la aparición de efectos adversos** derivados del mismo. Esto sucedió tanto al analizar de forma global el efecto de los ASG prescritos en la muestra total de pacientes cumplidores, como al estudiar específicamente cómo se comportaban la olanzapina y la risperidona en sus respectivas submuestras. La ausencia de una asociación entre la dosis y la respuesta clínica ya ha sido evidenciada en varios estudios previos (C Anderson et al., 1994; Bishara et al., 2013; Kinon et al., 2008; Lane et al., 2000; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001; Yoshimura et al., 2001). Entre los trabajos con olanzapina que han aportado datos en esta dirección es posible encontrar el de Kinon et al. (Kinon et al., 2008) o la revisión sistemática de Bishara et al. (Bishara et al., 2013). Estos autores no encontraron diferencias significativas en la respuesta clínica de los pacientes en función de la dosis de olanzapina administrada. Por ello, concluyeron que la dosis no constituía un buen predictor de la subsiguiente respuesta al fármaco. Tampoco en el caso de la risperidona, Spina et al. (Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001), Anderson et al. (C Anderson et al., 1994) y Lane et al. (Lane et al., 2000) pudieron encontrar una relación significativa entre la dosis pautada y el porcentaje de mejoría clínica en la PANSS total. Yoshimura et al. (Yoshimura et al., 2001) observaron idénticos resultados al emplear como medida de respuesta la escala BPRS.

En lo que respecta a la **relación entre la dosis y la severidad de los efectos adversos**, los resultados presentados en este subapartado parecen confirmar los datos de varios de los estudios hallados en la literatura científica. Entre los pocos estudios con risperidona que han incluido muestras de PEPs es posible encontrar el de Merlo et al. (Merlo et al., 2002) o el de Huq et al. (Huq, 2004). Merlo et al. no pudieron detectar diferencias en los efectos adversos derivados del tratamiento con risperidona en 3 escalas

distintas (la UKU, la de acatisia de Barnes y la SAS) en pacientes con un PEP tratados con dosis de 2 o 4 mg/día. Del mismo modo, en el estudio de Huq et al. (Huq, 2004) los pacientes con un PEP tratados con dosis de 1-4 mg/día no difirieron de aquellos que recibían dosis de 5-8 mg/día en las puntuaciones de las escalas de efectos adversos AIMS y TAKE. Estudios con pacientes con una evolución más larga de la enfermedad tratados con risperidona han hallado también resultados similares. En el primero de ellos, Anderson et al. (C Anderson et al., 1994) no fueron capaces de observar ninguna relación entre la dosis pautada de risperidona y las puntuaciones en la escala de efectos extrapiramidales ESRS. Por otro lado, Chen et al. (P. S. Chen et al., 2004) tampoco pudieron detectar ninguna asociación entre la dosis de risperidona y las puntuaciones de los pacientes en la escala SAS.

Sin embargo, los datos de este estudio no concuerdan con los de los trabajos previos que han evaluado la asociación entre la dosis de olanzapina administrada y los efectos adversos derivados del tratamiento. Dichos estudios detectaron la existencia de una relación entre la dosis y la severidad de los efectos adversos (incremento del peso, elevación de los niveles de prolactina, síntomas extrapiramidales, estreñimiento, mareo, sequedad de boca,...) (Citrome et al., 2009; FID-MC-HGAD Study team, 1995; Kapur et al., 1998; Kinon et al., 2008) aunque, salvo por el estudio de Kapur et al. en el que los autores emplearon la escala SAS y la de Barnes de acatisia, ninguno de los trabajos en esta línea cuantificó la severidad de los efectos adversos mediante escalas validadas. El hecho de que sus datos procedieran de registros clínicos y tests de laboratorio, sumado al reducido tamaño de la submuestra de olanzapina y a la variabilidad interindividual detectada en el efecto de pacientes tratados con una misma dosis pudieron ser algunas de las causas de haber observado resultados tan distintos entre el presente trabajo y los estudios anteriores.

Así, podría concluirse que esta primera hipótesis se cumple sólo parcialmente. A pesar de que se observó una tendencia hacia la mejoría clínica en los pacientes en el mes 2, sin que los distintos ASG difirieran entre sí en el porcentaje de mejoría que produjeron en los síntomas psicóticos o depresivos, ni se detectaran diferencias en la respuesta clínica de los pacientes en función de la dosis prescrita, los pacientes no mostraron diferencias entre sí en la severidad de los efectos adversos como resultado de las variaciones en la dosis. Con todo, dado que el tamaño de la muestra empleada para llevar a cabo estos análisis fue muy

pequeño, sería necesario cotejar estos resultados con los de futuros estudios efectuados en muestras más grandes de pacientes con un PEP.

7.2 HIPÓTESIS 2

Al explorar la asociación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica temprana o la severidad de efectos adversos...

7.2.1 En la muestra total de cumplidores se hallará una asociación entre los rangos de concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica. Los pacientes respondedores tenderán a presentar niveles terapéuticos, mientras que aquellos con una peor respuesta clínica mostrarán niveles subterapéuticos o supraterapéuticos. El rebasar el umbral terapéutico de un fármaco no supondrá mayor beneficio clínico, sino la aparición de efectos adversos.

Al analizar la muestra total de 64 pacientes cumplidores no se pudo hallar ninguna relación entre el rango de concentraciones plasmáticas en el que los pacientes eran agrupados y la respuesta clínica de los síntomas psicóticos o los depresivos al ASG pautado. Al considerar el criterio de respuesta establecido para los síntomas psicóticos (reducción $\geq 30\%$ de la puntuación en la PANSS total), la mayor parte de los pacientes de la muestra (62,5%, $n = 40$), independientemente de su respuesta al tratamiento, presentó concentraciones en plasma consideradas como terapéuticas según los rangos de referencia de la AGNP. Dentro de este cómputo del 62,5% se encontraba el 64% ($n = 23$) de los respondedores y el 61% ($n = 17$) de los no respondedores. En cuanto a los otros dos rangos, un 20,3% ($n = 13$) de los pacientes presentó concentraciones por debajo del umbral terapéutico (el 19% ($n = 7$) de los respondedores y el 21% ($n = 6$) de los no respondedores) y el restante 17,2% ($n = 11$) rebasó el rango terapéutico recomendado (el 17% de los respondedores y el 18% de los no respondedores).

Cuando fue aplicado el criterio de respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos (reducción $\geq 50\%$ de la puntuación total de la MADRS) tampoco fue posible encontrar diferencias entre los respondedores y los no respondedores en el rango de concentraciones en el que éstos habían sido clasificados. Nuevamente, la mayor parte de los 59 pacientes seleccionados por haber obtenido una puntuación ≥ 5 en la MADRS

basal, exhibieron concentraciones en plasma dentro del rango terapéutico de los distintos ASG analizados (64,41%; n = 38). Dentro de este rango fueron englobados el 64,7% (n = 22) de los respondedores y el 64% (n = 16) de los no respondedores. El rango subterapéutico reunió a un 18,64% (n = 11) de la muestra (concretamente, al 17,65% (n = 6) de los respondedores y al 20% (n = 5) de los no respondedores), mientras que, finalmente, el rango supraterapéutico contenía al 16,95% (n = 10) de la muestra de cumplidores (al 17,65% (n = 6) de los respondedores y al 16% (n = 4) de los no respondedores).

Del mismo modo, en el presente trabajo no se pudo apreciar ninguna relación entre el rango de concentraciones plasmáticas y la severidad de los efectos adversos de los pacientes. Esto sucedió tanto al considerar la puntuación total de la escala UKU como sus distintas subescalas (psíquica, neurológica, autonómica y otros efectos adversos).

Como consecuencia, se puede afirmar que la subhipótesis 7.2.1 no se cumple. En la muestra general, no se encontró una relación entre los niveles en plasma y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con concentraciones terapéuticas no presentaron una mejor respuesta que aquellos cuyas concentraciones se encontraban dentro del rango subterapéutico o del supraterapéutico. Asimismo, los pacientes con concentraciones supraterapéuticas no exhibieron mayores efectos adversos que los pacientes que no sobrepasaron dicho umbral. Hasta la fecha, el estudio de la relación entre las concentraciones plasmáticas de ASG y el efecto terapéutico se ha limitado siempre a comprobar el funcionamiento individual de fármacos concretos (como la olanzapina o la risperidona, de forma similar a lo efectuado en el subapartado correspondiente a la hipótesis 7.2.2), siendo éste el primer estudio que ha categorizado los niveles plasmáticos en diferentes rangos para poder procesar de forma global los datos de todos los ASG pautados. Por consiguiente, los resultados aquí expuestos no pueden ser cotejados, por el momento, con los de ningún estudio previo llevado a cabo con pacientes con un PEP o crónicos. La práctica de categorizar los niveles en rangos para tratar los datos conjuntamente, con independencia del ASG prescrito, supone la ventaja de solventar el problema relativo al tamaño reducido de las muestras frecuentemente observado en estudios naturalísticos centrados en el análisis fármaco a fármaco. En los estudios naturalísticos, el clínico responsable de efectuar el seguimiento a los pacientes prescribirá en todo momento el fármaco y la dosis que considere conveniente para cada

paciente, empleando su propio criterio en función de la sintomatología y toxicidad observadas. Así, la dosis y el ASG pautado podrán variar a lo largo del seguimiento. Este hecho, sumado al elevado número de abandonos y al habitual incumplimiento terapéutico, dificultará enormemente el poder contar con una muestra de pacientes lo suficientemente grande y homogénea de cada fármaco para obtener un buen poder estadístico. Por tanto, la medida de procesar los datos globalmente no sólo permitirá incrementar la muestra de los trabajos, sino que nos dará una visión panorámica de la utilidad general de la monitorización terapéutica de ASG en la población objeto de estudio. Con todo, un inconveniente de la utilización de este sistema es el riesgo de que potenciales diferencias entre fármacos pudieran pasar inadvertidas, tal y como podrá apreciarse en la subhipótesis 7.2.2 cuando se hable de la olanzapina, para la que, al analizar dicho fármaco de forma específica, sí fue posible encontrar una relación entre los niveles del fármaco y la respuesta al tratamiento.

7.2.2. Tanto en la submuestra de olanzapina como en la de risperidona, se observará una relación curvilínea entre los niveles plasmáticos y la respuesta clínica. Los pacientes con niveles terapéuticos serán los que exhiban el mayor porcentaje de mejora. Los pacientes con concentraciones supraterapéuticas experimentarán efectos secundarios más severos.

En lo referente a la **olanzapina**, al igual que en estudios previos de pacientes crónicos con esquizofrenia, en el presente trabajo se halló una relación curvilínea entre los **niveles plasmáticos** de olanzapina y **la respuesta** al tratamiento de los **síntomas psicóticos** (Mauri et al., 2005; Perry et al., 1997). El valor de R resultante del modelo de regresión no lineal fue superior al del modelo lineal, sugiriendo la existencia de una relación no lineal entre los niveles plasmáticos de olanzapina y la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos. En concreto, los resultados coinciden con los observados en una de las figuras de Mauri et al. (Mauri et al., 2005), quienes, mediante un modelo de regresión, obtuvieron una parábola similar a la de este trabajo pero con un valor de R inferior (0.44 vs. 0.53). La principal diferencia entre las parábolas de ambos estudios es que los pacientes de esta tesis experimentaron una mayor mejoría clínica en las puntuaciones de la PANSS total desde la visita basal, quizás por tratarse de PEPs medicados por primera vez con un ASG, quienes habitualmente son más sensibles a los

efectos del tratamiento antipsicótico (J. A. Lieberman et al., 1998). En el estudio de Perry et al. la relación entre estas variables fue también curvilínea (Perry et al., 1997). No obstante, la forma de su parábola difirió de la de este trabajo y el R^2 resultante fue menor que el R^2 aquí obtenido (0.14 vs. 0.281), posiblemente por la inclusión por parte de Perry et al. de un valor extremo. La exclusión de dicho valor extremo podría haber generado una parábola similar a la del presente estudio y a la obtenida por Mauri et al. (Mauri et al., 2005).

Como confirmación de la hipótesis de partida, la mayor parte de los pacientes que respondían al tratamiento de los síntomas psicóticos con olanzapina presentó concentraciones dentro del rango terapéutico (91%), mientras que únicamente un 9% de la muestra rebasó dicho umbral. La concentración mínima eficaz con la que se detectó una respuesta clínica fue de 22.56 ng/ml y la máxima de 77.92 ng/ml. En las guías del grupo de expertos de la AGNP para el adecuado uso de la MTF en psiquiatría, se estableció un rango en las concentraciones plasmáticas con un límite inferior de 20 ng/ml, por debajo del cual resulta relativamente improbable que se produzca una respuesta inducida por el tratamiento con olanzapina, y un límite superior de 80 ng/ml, sobre el cual es poco probable que la mejoría terapéutica continúe aumentando (Hiemke et al., 2011) (tabla 1.2). En el presente estudio, la relación curvilínea entre las concentraciones plasmáticas de olanzapina y la respuesta clínica es consistente con el rango propuesto por dicho grupo de expertos. Así, también en los pacientes con un PEP, la eficacia clínica podría estar asociada a concentraciones en plasma de olanzapina comprendidas dentro del rango de 20-80 ng/ml.

En lo que respecta a la **risperidona**, sin embargo, no fue posible detectar ningún tipo de relación entre los **niveles plasmáticos** del fármaco (risperidona, 9-OH-risperidona, la fracción activa, o la ratio) y la **respuesta** clínica al tratamiento de los **síntomas psicóticos**. El único estudio anterior disponible en la literatura de los PEPs sobre esta línea de investigación con risperidona presentó unas características semejantes a las de este trabajo y encontró resultados muy similares (Verma et al., 2005). Esto es, fue de corte naturalístico, empleó dosis variables en lugar de fijas, y estuvo compuesto por una muestra reducida de 19 pacientes con un PEP a los que Verma et al. realizaron un seguimiento de 12 semanas, momento en el cual efectuaron la extracción del plasma. La medida de respuesta utilizada por estos autores también fue el

porcentaje de mejoría clínica en la PANSS total, y ésta no estuvo correlacionada con los niveles en plasma del compuesto original, los de su metabolito o los de la fracción activa del fármaco. Pese a las limitaciones de ambos estudios (corte naturalístico, utilización de dosis variables y reclutamiento de un pequeño número de pacientes), los resultados parecen coincidir con los observados en varios estudios previos de pacientes con una mayor cronicidad, lo que sugiere que los niveles en plasma de risperidona, su metabolito y la fracción activa podrían efectivamente tener poco valor como herramienta para estimar la respuesta clínica al fármaco (Bondolfi et al., 1998; Ereshefsky, 1996; Lee et al., 1999; Olesen et al., 1998; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001; L. Wang et al., 2007).

En cuanto a la relación entre los **niveles** plasmáticos de **olanzapina** y la **respuesta** al tratamiento **de los síntomas depresivos**, en contraste con los resultados de Lane et al. (Lane et al., 2002) en los que sí hallaron una relación entre dichas variables al aplicar el mismo criterio de respuesta (reducción $\geq 50\%$ en la MADRS), en el presente estudio no se pudo detectar ninguna asociación entre las concentraciones plasmáticas de olanzapina y el porcentaje de mejoría clínica en la escala MADRS. Este resultado es consistente con los datos aportados por una revisión sistemática de la Cochrane que incluyó 28 estudios y un total de 8487 pacientes para tratar de comparar el efecto de los ASG con el de los antidepresivos o el placebo en el trastorno depresivo mayor y la distimia. En dicha revisión, los autores encontraron que la olanzapina no tenía ningún efecto especialmente beneficioso sobre el tratamiento de la depresión al ser comparado con el tratamiento antidepresivo e incluso con un placebo (Komossa, Depping, Gaudchau, Kissling, & Leucht, 2010).

En lo que a la relación entre los **niveles de risperidona** y la **mejoría** de la **síntomatología depresiva** se refiere, en este trabajo se observaron resultados similares a los obtenidos para la olanzapina; es decir, ni los niveles de risperidona, ni los de 9-OH-risperidona, la fracción activa o la ratio estuvieron asociados a una mayor o menor respuesta de los pacientes. No obstante, dado que, en este caso, ninguno de los estudios previos con risperidona había investigado la relación entre los niveles del fármaco y la respuesta de los síntomas depresivos, los resultados del actual trabajo no pudieron ser contrastados con ningún tipo de evidencia preexistente.

Por último, los **efectos adversos** tampoco correlacionaron con los **niveles plasmáticos de olanzapina**, respaldando los hallazgos de estudios previos de este fármaco con pacientes crónicos (Fellows et al., 2003; Mauri et al., 2005). Los efectos adversos de la olanzapina fueron generalmente leves y en todo momento se mantuvieron por debajo de los inducidos por la risperidona, quizás como resultado de haber sido tratados con dosis más bajas que estos últimos. **En el caso de la risperidona** sucedió lo mismo, no pudiendo apreciar ninguna relación entre los distintos niveles del fármaco (risperidona, su metabolito, la fracción activa total y la ratio risperidona/9-OH-risperidona) y la severidad de los efectos adversos (bien en la puntuación total de la UKU, bien en sus distintas subescalas). Los datos confirman la evidencia aportada en la literatura científica no sólo por la mayoría de estudios que se han realizado con pacientes crónicos (C Anderson et al., 1994; P. S. Chen et al., 2004; Lane et al., 2000; Lostia et al., 2009; Mauri et al., 2001; Olesen et al., 1998; L. Wang et al., 2007), sino también por el único estudio llevado a cabo en PEPs para este fármaco, en el cual los autores no observaron que los pacientes que desarrollaban efectos extrapiramidales (evaluados mediante la escala SAS) difirieran en sus concentraciones en plasma de risperidona, 9-OH-risperidona o del active moiety de aquellos que no sufrían tales efectos adversos (Verma et al., 2005). Esta falta de asociación para ambos fármacos podría probablemente ser explicada, además de por la menor tendencia de los ASG a provocar efectos extrapiramidales en comparación con los neurolépticos convencionales, por otras razones entre las que se incluyen el diseño naturalístico del estudio y el empleo de regímenes de dosis no fijas, condición que permitía a los clínicos prescribir en todo momento la dosis que considerasen más apropiada para cada paciente, reduciendo el riesgo de producir efectos adversos.

Esta subhipótesis, por tanto, se cumple sólo en lo que respecta a la respuesta clínica de los síntomas psicóticos como resultado del tratamiento con olanzapina. Los pacientes con concentraciones dentro del rango terapéutico propuesto por la AGNP serán más propensos a responder al tratamiento antipsicótico que aquellos pacientes con concentraciones fuera de dicha franja. Esto, sin embargo, parece no mantenerse en el caso de la risperidona, así como tampoco en el de la respuesta de los síntomas depresivos. Igualmente, en contra de la hipótesis inicial, los pacientes con concentraciones por encima del rango terapéutico no diferirán de los pacientes con concentraciones dentro del rango recomendado en su severidad de efectos adversos. Con

todo, es preciso advertir que el hecho de no haber podido encontrar una relación entre los niveles y el efecto terapéutico deberá ser interpretado con cierta cautela, pues el tamaño reducido de las submuestras empleadas pudo haber contribuido a que se produjera un error de tipo II. Es decir, que realmente exista una relación entre los niveles en plasma y la respuesta clínica o la severidad de los efectos adversos, pero que no haya podido ser detectada por haber utilizado una muestra demasiado pequeña, que habría hecho que los análisis no tuvieran el poder estadístico suficiente como para permitir encontrar diferencias clínicamente significativas entre las variables objeto de estudio. Por este motivo, futuros estudios deberían incluir muestras más grandes de PEPs para comprobar si estos resultados se mantienen.

7.3 HIPÓTESIS 3

Los puntos de corte propuestos en estudios previos como marcadores de la respuesta de pacientes crónicos con esquizofrenia servirán para clasificar a los primeros episodios psicóticos del presente trabajo. La sensibilidad y especificidad de estos puntos será lo suficientemente elevada para discernir correctamente entre los respondedores y los no respondedores al tratamiento.

Al efectuar la revisión de la literatura en busca de los puntos de corte en las concentraciones de plasma propuestos en trabajos previos, no fue posible encontrar ninguno para risperidona, por lo que únicamente se pudo valorar la capacidad para clasificar a los pacientes de los que habían sido propuestos para olanzapina.

En este sentido, ninguno de los puntos de corte en las concentraciones plasmáticas de olanzapina demostró ser lo bastante específico como para poder discriminar de forma precisa entre respondedores y no respondedores. En general, la sensibilidad de todos los puntos de corte fue suficientemente alta para identificar a los pacientes que respondían al tratamiento. Sin embargo, la elevada sensibilidad combinada con una pobre especificidad dieron como resultado la detección de un elevado número de falsos positivos.

Específicamente, al aplicar a la presente muestra de pacientes con un PEP el punto de corte de 23 ng/ml en las concentraciones de olanzapina, propuesto en la literatura para los síntomas psicóticos (Fellows et al., 2003; Perry et al., 2001), éste demostró ser

demasiado bajo para ser considerado útil a la hora de discriminar a los pacientes respondedores de los no respondedores. Este punto de corte tuvo una elevada sensibilidad pero una nula especificidad y prácticamente todos los pacientes de la muestra (respondedores y no respondedores) excedieron la concentración de 23 ng/ml. Pese a que en el presente estudio el intervalo de tiempo medio transcurrido entre la última toma de la medicación y la extracción sanguínea fue similar al referido por Perry et al. y Fellows et al. (Fellows et al., 2003; Perry et al., 2001), los actuales resultados pudieron verse afectados por las diferencias entre dichos estudios y el que nos ocupa; esto es, por la menor duración de los estudios previos (máximo 6 semanas), su uso de un criterio de respuesta menos estricto para clasificar a los pacientes (reducción del 20% en la severidad de los síntomas frente al actual 30%), y el hecho de que, a diferencia de sus pacientes, los de este trabajo tuvieran una psicosis de inicio reciente. Al mismo tiempo, en el estudio de Fellows et al., la mayoría de los pacientes eran hombres, lo cual pudo haber contribuido a que exhibieran concentraciones de olanzapina más bajas.

De forma similar, el punto de corte en los niveles de olanzapina que Lane et al. (Lane et al., 2002) identificaron como marcador de respuesta al tratamiento de los síntomas de depresión (36 ng/ml) tampoco fue lo suficientemente útil para discriminar entre los pacientes respondedores y los no respondedores en la muestra de pacientes con un PEP. En este caso, dicho punto de corte tuvo una sensibilidad relativamente pobre para identificar a los respondedores, y la especificidad fue también demasiado baja para ser capaz de diferenciar a los verdaderos respondedores de los falsos positivos. Las discrepancias entre ambos estudios pueden ser debidas a las diferencias en la etnicidad, la edad y el periodo de monitorización, ya que los pacientes del estudio de Lane et al. eran chinos, mayores (edad media 39.1 ± 8.4 años), y fueron seguidos únicamente durante un periodo de 6 semanas. Además, el tamaño de la muestra del presente estudio fue ligeramente superior al del estudio de Lane et al. (en los análisis de este estudio relativos a la respuesta de los síntomas depresivos se incluyeron 22 pacientes con una puntuación total en la MADRS a nivel basal de al menos 5, frente a los 13 pacientes que reclutaron Lane et al.). Del mismo modo, la submuestra de olanzapina aquí analizada estuvo compuesta por un número casi idéntico de hombres y de mujeres (10 mujeres, 12 hombres), mientras que la de Lane et al. contenía un mayor volumen de datos de mujeres (9 mujeres, 4 hombres).

Merece la pena mencionar que en este trabajo los no respondedores exhibieron concentraciones de olanzapina en plasma más altas que las de los estudios de Fellows et al. (Fellows et al., 2003), Perry et al. (Perry et al., 2001) y Lane et al. (Lane et al., 2002). Mientras que era probable que los no respondedores de dichos estudios presentaran concentraciones por debajo de los puntos de corte por ellos propuestos, en el actual trabajo, los pacientes no respondedores eran los que exhibían los niveles de olanzapina más altos de toda la muestra, sin tener prescritas dosis más elevadas que las de los respondedores. Una posible explicación a este fenómeno es que los no respondedores que presentaban concentraciones altas de olanzapina podían expresar mayores niveles de proteínas transportadoras, lo cual sería responsable de la acumulación del fármaco en el plasma. A su vez, una mayor expresión de la Pgp en la barrera hematoencefálica podría haber dificultado el paso del fármaco al SNC, produciendo concentraciones en el cerebro inferiores a las esperadas y contribuyendo a la resistencia al tratamiento (J. S. Wang et al., 2004). Y es que la Pgp ha demostrado ser capaz de efluir de forma efectiva varios ASG, entre los que se encuentran la olanzapina y la risperidona. Estudios con modelos de ratones knock-out sin esta expresión proteínica detectaron que éstos tenían concentraciones de olanzapina en cerebro 3 veces superiores a las de los ratones control, demostrando el papel de la Pgp como agente limitador de la entrada de la olanzapina en el cerebro (J. S. Wang et al., 2004). Concretamente, determinados polimorfismos funcionales en la Pgp podrían ser la fuente de la variabilidad interindividual en la eficacia terapéutica de la olanzapina. Un ejemplo es el SNP C3435T, polimorfismo que ha sido asociado a una menor expresión de la Pgp en humanos, lo que podría conllevar la mayor penetración de agentes exógenos en el SNC (Ejsing et al., 2005), y la consiguiente respuesta o aparición de efectos adversos. Así, polimorfismos como este podrían encontrarse en la base de observar una respuesta diferente o una mayor o menor incidencia de efectos adversos en pacientes tratados con una misma dosis (Moons et al., 2011).

A modo de síntesis, señalar que los datos aportados por este trabajo no parecen confirmar la cuarta hipótesis. Como resultado de la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de los pacientes reclutados en los distintos estudios, los puntos de corte propuestos como marcadores de respuesta en artículos previos no resultaron útiles para clasificar a la muestra de PEPs del presente trabajo. A pesar de gozar de una sensibilidad bastante aceptable, los puntos de corte de 23 ng/ml y 36 ng/ml propuestos, respectivamente, como marcadores de respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y

depresivos, tuvieron una escasa o nula especificidad para ser capaces de discriminar sin error entre los pacientes respondedores al tratamiento con olanzapina y los no respondedores.

7.4 HIPÓTESIS 4

Los puntos de corte en las concentraciones de plasma identificados en el presente trabajo tendrán una mayor especificidad y sensibilidad que aquellos derivados de estudios anteriores, resultando, por tanto, mejores a la hora de clasificar a los pacientes en base a su respuesta clínica.

Tras observar en el apartado anterior la escasa especificidad con la que contaban en la presente muestra los puntos de corte recomendados en estudios previos, el objetivo de este trabajo fue tratar de determinar cuál era el punto de corte óptimo en las concentraciones de plasma de los pacientes con un PEP.

En lo que respecta a la olanzapina, se identificaron dos puntos de corte distintos. El primero (34,26 ng/ml), obtenido mediante la aplicación del criterio de respuesta de la reducción del 30% en la PANSS total, pretendía servir como marcador de la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos. Sin embargo, debido a su alta sensibilidad (82%) y baja especificidad (25%), este punto de corte detectó un elevado número de falsos positivos, ya que no sólo los respondedores, sino también el 75% de los no respondedores rebasaba dicho umbral en las concentraciones plasmáticas. En consecuencia, el punto de corte de 34,26 ng/ml clasificó correctamente sólo al 52% de los pacientes. El segundo punto de corte obtenido para la olanzapina (42,64 ng/ml, más alto que el primero) perseguía clasificar a los pacientes en base a la respuesta clínica al tratamiento de los síntomas depresivos, aplicando, para ello, el criterio de reducción del 50% en la MADRS total. Este punto de corte contó con la misma sensibilidad que el de Lane et al. (62,5%) y una especificidad ligeramente más elevada pero aún muy reducida (29%), detectando un elevado número de falsos positivos por encima de dicho límite (71%) y de falsos negativos por debajo (37,5%). Por tanto, el punto de corte de 42,64% logró clasificar correctamente únicamente al 41% de los pacientes. Así, a pesar de que estos dos puntos de corte lograron clasificar adecuadamente un porcentaje algo más alto de pacientes que los puntos de corte

propuestos en estudios previos, no resultaron mucho mejores en términos de especificidad, identificando un volumen reseñable de falsos positivos por encima de las concentraciones diana. Además, teniendo en cuenta que un valor del AUC de 0,5 implicaría que el punto de corte empleado no resulta mejor a la hora de clasificar a los pacientes que la práctica de lanzar una moneda al aire ("[Details of calculations for ROC curves,](#)" 2009; Fawcett, 2006) y, tanto en el caso del punto de corte de 34,26 ng/ml como en el de 42,64 ng/ml, los valores del AUC fueron muy inferiores a 0,5, se puede concluir que la utilidad de dichos puntos de corte para clasificar de forma efectiva a los pacientes en base a su respuesta al tratamiento fue nula. Como apunte, indicar que para que un punto de corte empiece a poder ser considerado de cierta utilidad debería tener un valor AUC al menos superior a 0,6, representando la capacidad perfecta de clasificación el valor AUC de 1, con cero falsos positivos y cero falsos negativos ("[Details of calculations for ROC curves,](#)" 2009).

Para la risperidona también se obtuvieron dos puntos de corte distintos. El primero —dirigido nuevamente a tratar de clasificar a los pacientes que respondían al tratamiento de los síntomas psicóticos (34,2 ng/ml)— resultó, sin lugar a dudas, el más útil de todos los puntos de corte identificados en el presente trabajo. Este punto de corte presentó una especificidad más elevada que los demás (60%), con un valor del AUC que podría empezar a ser considerado aceptable (0,65), consiguiendo clasificar correctamente al 72% de los pacientes. Con todo, aún un 40% de falsos positivos exhibió concentraciones por encima del punto de corte de 34,2 ng/ml. Además, considerando que, como se ha podido apreciar en la hipótesis anterior, los niveles plasmáticos pueden variar enormemente de un paciente a otro, futuros estudios deberían confirmar la utilidad de dicho punto de corte en una nueva muestra de mayor tamaño antes de sacar conclusiones definitivas.

El segundo punto de corte obtenido en las concentraciones de risperidona tenía el fin de intentar clasificar a los pacientes en base a su respuesta al tratamiento de los síntomas depresivos (35,2 ng/ml). A pesar de que la especificidad de éste (54%) fue superior a la del punto de corte obtenido para los síntomas depresivos de la submuestra de olanzapina, este valor, así como el de la sensibilidad (67%), no fueron altos, por lo que el punto de corte de 35,2 ng/ml únicamente consiguió clasificar correctamente a poco más de la mitad de los pacientes tratados con risperidona (56,25%). Esto fue debido a que erró en la clasificación de un 46% de no respondedores que exhibían concentraciones por encima del punto de corte (falsos positivos) y de un 33% de los respondedores cuyos niveles

plasmáticos se encontraban por debajo de la concentración diana (falsos negativos). El AUC resultante fue de tan sólo 0,49, mucho peor que el que había sido identificado como marcador de respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos con risperidona, por lo que este punto de corte no pudo ser considerado útil para distinguir a los pacientes en base a su respuesta clínica.

Tras reflexionar detenidamente sobre los resultados del presente subapartado y contrastarlos con los de la hipótesis anterior, se puede concluir que, a pesar de que, como se hipotetizó al inicio del estudio, todos los puntos de corte identificados en esta tesis mostraron una mejor capacidad de clasificación de los pacientes en función de su respuesta que los puntos de corte hallados en la literatura científica previa (algo que quizás podría ser esperable, teniendo en cuenta que fueron identificados específicamente para la presente muestra de PEPs), ninguno de ellos resultó especialmente útil. Es necesario añadir que, pese a la frecuente utilización en investigación de las curvas ROC, estos análisis tienen el problema asociado de que sus resultados dependen excesivamente de la muestra de pacientes empleada (Schennach-Wolff et al., 2010). Consiguientemente, pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas podrán cambiar drásticamente el punto de corte resultante. Es más, considerando la marcada variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos y que las concentraciones de los pacientes pueden variar en el transcurso de las horas y verse afectadas por otros factores como el consumo de tabaco o la cafeína (de Leon, 2004), es difícil que el punto de corte obtenido en un estudio sea aplicable a otro trabajo, y aún más difícil que éste pueda ser generalizable a la práctica clínica diaria. Asimismo, la aplicación de un criterio de respuesta u otro podrá producir una clasificación distinta de los pacientes según lo estricto que sea, condicionando la identificación de los puntos de corte en las concentraciones plasmáticas. Esto supone una clara limitación, debido a la diversidad de criterios de respuesta frecuentemente empleados en la literatura científica. Como consecuencia de todo lo anteriormente mencionado, la práctica de establecer puntos de corte específicos en las concentraciones plasmáticas con el fin de utilizarlos como marcadores de respuesta al tratamiento no parece una estrategia recomendable en la práctica clínica de los PEPs.

7.5 HIPÓTESIS 5

Las variables clínicas y sociodemográficas responsables de las diferencias interindividuales en los niveles plasmáticos variarán según el antipsicótico de segunda generación estudiado. En el caso de la olanzapina, serán la edad, el género, el peso, el consumo de tabaco y la dosis pautaada; en el de la risperidona, la edad.

Tal y como se hipotetizó, las variables clínicas y sociodemográficas responsables de la variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos difirieron en función del fármaco estudiado.

En lo referente a las variables de influencia en la farmacocinética de la olanzapina, pese a que los resultados del presente trabajo no han podido ser contrastados con datos en PEPs, éstos parecen ser consistentes con aquellos hallados en estudios previos de pacientes crónicos con esquizofrenia (Gex-Fabry et al., 2003; Patel et al., 2011; Skogh et al., 2002). Concretamente, la vida media de la olanzapina parece ser considerablemente más larga en los pacientes mayores comparado con los jóvenes (Callaghan et al., 1999; Ereshefsky, 1996). Igualmente, las mujeres presentan niveles plasmáticos más elevados y requieren dosis más bajas que los hombres para alcanzar una concentración específica en el plasma (Seeman, 2004). Del mismo modo, se observó una asociación entre el peso de los pacientes y sus concentraciones en plasma, al igual que Perry et al. (Perry et al., 2005) en un estudio en el que los pacientes con concentraciones superiores a 20.6 ng/ml (24 horas tras la administración de la dosis) eran significativamente más propensos a un incremento $\geq 7\%$ en el peso desde la visita basal que aquellos pacientes con concentraciones inferiores a 20.6 ng/ml. Por el contrario, Patel et al. (Patel et al., 2011) refirieron que el peso jugaba únicamente un papel menor en los cambios observados en las concentraciones plasmáticas de olanzapina.

En cuanto a la influencia de la comedicación administrada, únicamente 2 pacientes fueron tratados con venlafaxina conjuntamente con la olanzapina. La venlafaxina es un antidepresivo conocido por provocar una débil inhibición de la isoenzima CYP2D6, provocando, en algunos casos, un incremento de en torno al 27% en los niveles plasmáticos de olanzapina (Gex-Fabry et al., 2003). Sin embargo, en el presente trabajo no se detectaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de los pacientes tratados con venlafaxina con respecto a los de aquellos sujetos no expuestos al antidepresivo. El resto de

pacientes de la submuestra de olanzapina no recibieron ningún otro fármaco conocido por alterar la farmacocinética de este ASG.

De forma consistente con los autores que refieren que los fumadores tratados con olanzapina muestran mayores tasas de aclaramiento que los no fumadores tras dosis orales repetidas (Callaghan et al., 1999), los presentes datos sugieren que cuanto mayor es el número de cigarrillos fumado al día, menores son las concentraciones plasmáticas de olanzapina. Esto parece ser debido a que los agentes inductores de la actividad de la isoenzima CYP1A2 (p. ej. el tabaco o la carbamazepina) aumentan el aclaramiento de la olanzapina, reduciendo sus concentraciones en plasma (Gex-Fabry et al., 2003; Skogh et al., 2002). No obstante, los niveles plasmáticos de cotinina —el metabolito de la nicotina— no tuvieron ningún efecto sobre las concentraciones de olanzapina. Según esta evidencia, otros compuestos del tabaco distintos de la nicotina podrían ser los causantes del descenso de las concentraciones plasmáticas de olanzapina en los pacientes fumadores. Particularmente, algunos autores han sugerido que, más que la nicotina, son los hidrocarburos aromáticos policíclicos (presentes en grandes cantidades en el humo del tabaco) los responsables de la inducción de la actividad isoenzimática, que aumentaría el metabolismo de algunos psicofármacos como la olanzapina, la clozapina, el haloperidol o la clorpromazina (Dervaux & Laqueille, 2007; Martínez Ortega & Gurpegui, 2004). Así, los pacientes que fuman requerirán, con mayor probabilidad que los no fumadores, dosis más elevadas de dichos antipsicóticos para lograr los niveles plasmáticos terapéuticos deseados (Sagud et al., 2009; Salokangas et al., 1997). Por este motivo, el paciente que planea dejar de fumar debería informar de ello con antelación a su psiquiatra para que éste pueda reducir la dosis en consonancia, ya que algunos autores han advertido que la cesación tabáquica repentina podría desencadenar un efecto rebote e incrementar los efectos adversos de la medicación antipsicótica (Zullino, Delessert, Eap, Preisig, & Baumann, 2002). Este dato resulta de especial interés al tratar a este colectivo, pues, a pesar de que en la población general la prevalencia de consumo de tabaco ha descendido desde la década de los 80 de un 40% a un 20%, en pacientes con psicosis continúa situándose en torno al 70% (S. Brown, Kim, Mitchell, & Inskip, 2010; Fidler et al., 2011; Lyons et al., 2002), siendo posible detectar ya desde el PEP una tasa de consumo de aproximadamente el 60% (Myles et al., 2012). Estos hallazgos, además, parecen ser independientes del país y relativamente estables a través de las diferentes culturas (de Leon & Diaz, 2005).

Con respecto a las variables de influencia en la farmacocinética de la risperidona, ninguna de las variables previamente introducidas en el modelo de la olanzapina fue capaz de explicar las diferencias detectadas entre los pacientes en los niveles plasmáticos del active moiety.

A diferencia de estudios anteriores en los que los autores observaron que la edad de los pacientes jugaba un papel relevante a la hora de explicar la variabilidad interindividual en las concentraciones de risperidona (Aichhorn et al., 2005; Feng et al., 2008; Heykants et al., 1994; Mauri et al., 2001; Snoeck et al., 1995), en este trabajo, al igual que en el de Olesen et al., Wang et al. o Verma et al. (Olesen et al., 1998; Verma et al., 2005; L. Wang et al., 2007), no fue posible encontrar ninguna relación entre dichas variables. Esto pudo ser debido a que, tanto en el presente trabajo como en el de Verma et al. (Verma et al., 2005), la muestra a la que fue prescrita risperidona estaba compuesta íntegramente por pacientes con un PEP de un rango de edad muy similar (presente estudio, media de edad 26,6 años (SD = 5,5) —edad máxima 38 años—; Verma et al., media de edad 28,74 (SD = 6,7)). La inclusión en dicha muestra de pacientes de un rango de edad más amplio quizás hubiera permitido hallar diferencias en las concentraciones plasmáticas, ya que algunos autores han señalado que es habitual observar en los pacientes mayores una reducción en el aclaramiento de la 9-OH-risperidona y del active moiety (Aichhorn et al., 2005; Feng et al., 2008; Snoeck et al., 1995), fruto de la disminución de la funcionalidad hepática y renal. Y es que la actividad del citocromo P450 parece verse reducida en un 16% a partir de los 40 años, y en un 32% a partir de los 70 años, con respecto a los pacientes de edades comprendidas entre los 20 y los 29 años (Sotaniemi, Arranto, Pelkonen, & Pasanen, 1997). Asimismo, ha sido descrito que la excreción renal se encuentra también disminuida hasta en un 50% en aproximadamente dos tercios de los pacientes ancianos (Klotz, 2009). Esta reducción en la actividad del sistema enzimático y en la excreción llevarán consigo el enlentecimiento en el metabolismo de los fármacos y la consiguiente vida más larga del fármaco en el plasma. Entre los estudios con pacientes crónicos de un rango de edad más amplio que han proporcionado evidencia en esta dirección es posible encontrar el de Aichhorn et al. o el de Mauri et al (Aichhorn et al., 2005; Mauri et al., 2001). Aichhorn et al. (Aichhorn et al., 2005) refirieron que los pacientes de más de 40 años exhibían concentraciones plasmáticas del active moiety significativamente más altas que aquellos con edades comprendidas entre los 20 y los 40. Por su parte, Mauri et al. (Mauri et al., 2001) también detectaron diferencias en la farmacocinética de la risperidona en una

muestra de pacientes cuyas edades oscilaban entre los 23 y los 61 años, descubriendo, concretamente, una correlación positiva entre la edad y los niveles plasmáticos del active moiety.

En otro orden de cosas, los datos de este trabajo sugieren que la variable sexo tampoco parece influir en los niveles en plasma de la fracción activa, lo que parece coincidir con los resultados de todos los estudios de la última década en esta línea de investigación con risperidona. En el único estudio disponible en la literatura científica que empleó niveles plasmáticos de risperidona de pacientes con un PEP, Verma et al. no pudieron encontrar ninguna relación entre el sexo y los niveles plasmáticos del fármaco (risperidona, 9-OH-risperidona y del active moiety) (Verma et al., 2005). Los trabajos con pacientes crónicos parecen apuntar en la misma dirección, no siendo capaces de hallar diferencias entre hombres y mujeres en los niveles plasmáticos de risperidona, 9-OH-risperidona o del active moiety (P. S. Chen et al., 2004; Mauri et al., 2001; L. Wang et al., 2007).

En cuanto a la influencia del tratamiento coadyuvante con otros fármacos que pudieran haber sido responsables de la variabilidad en las concentraciones de risperidona, 6 pacientes fueron comedificados con biperideno y 3 con duloxetina. La duloxetina es un antidepresivo, considerado un potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6, que produce un aumento significativo de los niveles en plasma del compuesto original (Santoro et al., 2010). El efecto del biperideno sobre el citocromo P450, en cambio, no se conoce con exactitud; sin embargo, estudios previos que han analizado su influencia sobre las concentraciones de risperidona parecen sugerir que produce una inhibición considerable del metabolismo de este ASG, aumentando los niveles en el plasma del compuesto original y de su metabolito activo (Aichhorn et al., 2005; Balant-Gorgia et al., 1999). Aunque la comedificación con fármacos metabolizados por la misma enzima puede aumentar el riesgo de que se produzcan interacciones medicamentosas (Spina & de Leon, 2007, 2014), en este trabajo, en contra de lo esperado, no se detectaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos del active moiety entre los pacientes sometidos al tratamiento con duloxetina o biperideno y los que no fueron expuestos a ellos. Más allá de estos datos, ningún otro paciente fue comedificado con fármacos para los cuales exista evidencia de su influencia sobre la farmacocinética de la risperidona.

Por otro lado, a diferencia de lo observado en el caso de la olanzapina, el consumo de tabaco no tuvo repercusión alguna en las concentraciones del active moiety. Este hecho ya había sido expuesto por otros autores en estudios previos de pacientes crónicos (Balant-Gorgia et al., 1999; Kakihara et al., 2005). En uno de ellos, Balant-Gorgia et al. (Balant-Gorgia et al., 1999) no observó ninguna asociación entre el consumo de tabaco y los niveles del compuesto original o de su metabolito activo. Tampoco Kakihara et al. observaron que el consumo de tabaco tuviera una influencia significativa en los niveles de la fracción activa total de la risperidona, pues no se detectaron diferencias entre los niveles de los pacientes fumadores y los no fumadores (Kakihara et al., 2005). Dado que, como se ha podido apreciar, el tabaco es un potente inductor del metabolismo de los fármacos catalizados por la isoenzima CYP1A2 (Spigset, Carleborg, Hedenmalm, & Dahlqvist, 1995), y no parece tener ninguna relevancia a la hora de explicar la variabilidad en las concentraciones de risperidona —fármaco fundamentalmente metabolizado por la acción de la CYP2D6 y, en menor medida, por la CYP3A4—, los resultados constituyen una fuente de evidencia adicional a favor de la falta de implicación de la isoenzima CYP1A2 en el metabolismo de la risperidona (Yoshimura et al., 2002). Por su parte, como sucedió con la olanzapina, los niveles en plasma de cotinina no mostraron ninguna correlación con las concentraciones plasmáticas del active moiety, hallazgo que ya había sido comunicado por Kakihara et al. hace algo más de una década (Kakihara et al., 2005).

Finalmente, no se observó ninguna relación entre el peso de los pacientes y los niveles plasmáticos de la fracción activa de la risperidona. Pese a que únicamente se ha podido localizar en la literatura un estudio que haya analizado dicha asociación, sus datos parecen coincidir con los aquí presentados (C. Anderson, Clark, True, Ereshefsky, & Miller, 1993). Estos autores no pudieron observar una relación significativa entre el incremento de peso de los pacientes y sus niveles de risperidona en plasma, tras efectuar a los pacientes un seguimiento similar de 8 semanas. Merece la pena mencionar que el porcentaje de incremento en el peso de dichos pacientes fue inferior al de los individuos reclutados en el presente trabajo (3,9% vs. 7%). Asimismo, su muestra estuvo compuesta por un número algo menor de pacientes (n = 11) y éstos fueron aleatorizados a recibir dosis de 2, 6, 10, o 16 mg/día de risperidona.

Como apunte final de esta hipótesis se puede concluir que las variables de influencia diferirán según el fármaco estudiado. En lo relativo a la olanzapina, a la luz tanto

de los datos observados en el presente estudio como en la vasta literatura previa, parece existir evidencia suficiente como para invitar a los clínicos a extremar las precauciones a la hora de fijar las dosis, personalizando la prescripción de este ASG en base a las características personales de los pacientes (sexo, edad, consumo de tabaco,...). De lo contrario, el riesgo de que se produzca una ausencia de eficacia del fármaco o de que aparezcan efectos adversos será mayor, con el consiguiente aumento de la probabilidad de que empeore el cumplimiento terapéutico y tenga lugar una recaída. En contraste, ninguna de las potenciales variables de influencia analizadas en este trabajo estuvo asociada a los niveles plasmáticos de la fracción activa de risperidona. En consecuencia, la variabilidad en las concentraciones de pacientes tratados con una misma dosis de risperidona podrá ser el resultado de la influencia de variables no contempladas en el presente estudio, como puede ser el caso de las posibles variaciones entre pacientes en la expresión de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4, estrechamente involucradas en el metabolismo de la risperidona (Huang et al., 1993; Scordo et al., 1999). Con todo, es preciso considerar que, aunque los resultados aquí presentados parecen concordar con los obtenidos en estudios previos, la muestra estudiada fue muy reducida, por lo que la ausencia de una asociación entre los niveles del fármaco y las variables de influencia analizadas deberá ser interpretada con cierta cautela.

8 CONSIDERACIONES FINALES, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

La información derivada de este trabajo exige volver sobre la pregunta planteada en el apartado *Justificación* y que da título a esta tesis: ¿es la monitorización de ASG realmente una herramienta útil en la práctica clínica de los PEPs?

Tomando no sólo en consideración no sólo los datos de este trabajo, sino también los de la literatura científica previa sobre monitorización de risperidona y olanzapina en las psicosis, la monitorización de los niveles plasmáticos no parece una herramienta que permita estimar de forma precisa el efecto de los ASG durante las etapas iniciales de la enfermedad. Para que la MTF resultase de utilidad en este aspecto, debería existir una clara correlación entre las concentraciones plasmáticas de los fármacos y la respuesta o la severidad de los efectos adversos (DiPiro, 2010; Lader & Taylor, 2009). Sin embargo, los distintos rangos terapéuticos en las concentraciones plasmáticas propuestos en la guía de expertos de la AGNP sólo estuvieron asociados a la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos en los pacientes medicados con olanzapina, y en ningún caso pudieron relacionarse con la severidad de los efectos adversos o la mejoría clínica de los síntomas depresivos. Del mismo modo, dada la variabilidad interindividual frecuentemente observada en las concentraciones de plasma, la práctica de definir puntos de corte en las mismas con el fin de poder emplearlos como marcadores de respuesta al tratamiento será de escasa utilidad y sus resultados difícilmente generalizables de un estudio a otro. Por este motivo, y dado el elevado coste económico y los recursos que la MTF moviliza, su uso rutinario e indiscriminado en la práctica clínica no estaría justificado.

No obstante, a pesar del aparente escaso rendimiento de esta herramienta a la hora de estimar el efecto del tratamiento con ASG, la MTF, si se efectúa de forma correcta, podrá servir para prevenir recaídas en determinados pacientes para los cuales exista sospecha de un pobre cumplimiento, y frenar su deterioro en la medida de lo posible, dado que la discontinuación del tratamiento antipsicótico es un problema frecuente en los pacientes con un PEP (Segarra Echebarría et al., 2014). La detección del incumplimiento terapéutico favorecerá, a su vez, el ahorro en los sistemas sanitarios en épocas de crisis, reduciendo el número de hospitalizaciones, dado que sólo la estancia de un día de duración en un hospital puede tener un coste entre 4 y 16 veces superior al del análisis de las

concentraciones en plasma (Hiemke et al., 2011). Además, la MTF proporcionará información útil en otras circunstancias, como por ejemplo cuando se hayan prescrito conjuntamente fármacos inductores o inhibidores enzimáticos, o cuando se hayan detectado particularidades genéticas o enfermedades renales o hepáticas que pudieran afectar al metabolismo de los fármacos, disminuyendo su efectividad o aumento el riesgo de toxicidad en aquellos fármacos en los que se haya probado una relación entre dichas variables. En este sentido, la MTF contribuiría a la distinción entre casos de pseudo-resistencia al fármaco (bajas concentraciones debidas a una mayor actividad metabólica o a un pobre cumplimiento) y casos de verdadera resistencia (presencia de concentraciones adecuadas en el organismo, pero una pobre sensibilidad de los receptores) (Hiemke et al., 2011).

A mi leal saber y entender, salvo por la excepción del estudio de Verma et al. llevado a cabo con pacientes con un PEP tratados con risperidona, no existen más estudios que hayan valorado la utilidad de la monitorización de los niveles plasmáticos de olanzapina o risperidona como indicadores del efecto temprano de los ASGs en los PEPs, habiéndose centrado la mayoría de estudios previos en el estudio de pacientes con una evolución más larga de la enfermedad. Igualmente, este es este es el primer estudio que ha categorizado las concentraciones en plasma de los distintos ASG en diferentes rangos para poder tratar a todos los pacientes cumplidores de forma conjunta, por lo que no es posible contrastar los resultados aquí presentados con los de otros trabajos con pacientes con una psicosis de inicio reciente.

Una de las limitaciones del presente trabajo es el reducido tamaño de la muestra empleada. Aunque la muestra de 64 pacientes cumplidores empleada para los análisis generales superó el número de pacientes requerido según la estimación del tamaño muestral, el reducido tamaño de las submuestras empleadas para los análisis de olanzapina y risperidona pudo contribuir a que se produjera un error de tipo II. Asimismo, el tamaño aún más reducido de la muestra en las subsiguientes visitas de seguimiento hizo que el presente estudio tuviera que centrarse exclusivamente en el seguimiento de los pacientes durante los meses posteriores al inicio del tratamiento antipsicótico. El hecho de que, además, el diseño naturalístico del estudio permitiera a cada clínico, según su criterio, pautar el ASG, la dosis y la comedificación que considerara más oportuna en cada momento, constituyó una fuente de variabilidad adicional en las concentraciones plasmáticas, pese a

ser más representativo de lo acontecido en la práctica clínica cotidiana. Estas limitaciones, por tanto, dificultan el poder extraer conclusiones firmes, por lo que los resultados del presente trabajo deberían ser interpretados con precaución. Para poder sacar conclusiones definitivas al respecto sería conveniente llevar a cabo estudios a gran escala, con muestras de mayor tamaño y seguimientos más largos, en los que se aleatorizara a los sujetos con un PEP a recibir dosis fijas.

Otro factor que no pudo ser controlado en este trabajo y que supone un inconveniente por su posible influencia en las concentraciones plasmáticas es el consumo de cafeína. Esta sustancia induce el metabolismo de aquellos fármacos sustrato de la isoenzima CYP1A2 como es el caso de la olanzapina o la clozapina (Kakihara et al., 2005; Spina & de Leon, 2007). Dado el consumo tan extendido del café en nuestra sociedad, el no haber controlado dicha variable supone una limitación sustancial de este trabajo. Asimismo, aunque quizás menos común, también ha sido descrito que el zumo de pomelo podría producir un incremento de los niveles de quetiapina y de otros fármacos sustrato de la isoenzima CYP3A4 (Spina & de Leon, 2007). De cualquier modo, por el momento, estos últimos resultados sólo han sido descritos en los pacientes tratados con quetiapina, y en la presente muestra de pacientes cumplidores únicamente dos sujetos tenían prescrito dicho ASG. Con todo, futuros estudios, además de llevar un registro exhaustivo de la comedicación administrada y de otros posibles factores de influencia, deberían controlar el posible efecto sobre las concentraciones de estas dos variables.

Otra limitación de este estudio es que, al no haber realizado previamente análisis farmacogenéticos a los pacientes de la muestra, no existió ningún modo de poder diferenciar a los verdaderos malos cumplidores de los pacientes con un metabolismo ultrarrápido. Por ello, existe la posibilidad de que pacientes metabolizadores rápidos hubieran sido incluidos en el grupo de pacientes que presentaban concentraciones subterapéuticas o incluso erróneamente clasificados como no cumplidores y, por tanto, excluidos de los análisis, ya que la categoría *no cumplidor* comprendía no sólo aquellos pacientes para los cuales no era posible detectar una señal en el plasma, sino también aquellos para los que la señal detectada era inferior al LLOQ.

Igualmente, debido a que es probable que diversos genes puedan influir en la respuesta a los diferentes fármacos, investigaciones futuras podrían incrementar la utilidad de la MTF complementándola con la utilización de herramientas farmacogenéticas. Los

análisis farmacogenéticos efectuados antes de la instauración del tratamiento con ASG podrían ahorrar tiempo a los clínicos, al identificar qué pacientes con un PEP no responderán a antipsicóticos específicos en base a su perfil genético, permitiendo escoger el tratamiento más adecuado y optimizar su dosis, de cara a reducir la severidad de los efectos adversos y el riesgo de recaídas.

Por otro lado, dada la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de respondedores y no respondedores al tratamiento antipsicótico, la adición de PET a estas herramientas permitiría completar la fotografía y servir como eslabón entre las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico, permitiendo evaluar la relación entre los niveles en plasma del fármaco y las concentraciones en cerebro (Conca et al., 2011).

Finalmente, la relación entre los niveles plasmáticos y el rendimiento cognitivo de los pacientes es un área apenas explorada, encontrando únicamente un estudio que ha valorado dicha asociación (P. S. Chen et al., 2004). Dicho estudio, además, incluyó pacientes crónicos en lugar de PEPs y empleó una única tarea cognitiva: el CPT. Dado que los resultados de una sola tarea cognitiva difícilmente serán extrapolables al funcionamiento cognitivo de los pacientes en los siete dominios propuestos por la iniciativa MATRICS (Zabala Rabadán & Balanzá-Martínez, 2014; Zabala Rabadán & Bustillo Iceta, 2014), parece interesante indagar en el estudio de dicha relación mediante el uso de una batería de pruebas más extensa que evalúe las diferentes áreas afectadas en los PEPs.

9 CONCLUSIONES

1. Dos meses después de la instauración del tratamiento, los pacientes con un primer episodio psicótico tendieron a experimentar una mejoría clínicamente significativa con respecto a su sintomatología basal. Los antipsicóticos de segunda generación prescritos en la muestra no difirieron entre sí en cuanto a la mejoría que produjeron en los síntomas psicóticos o depresivos, pero sí en la severidad de los efectos adversos.
2. En la muestra total de cumplidores se observó una relación entre la dosis prescrita y el rango de concentraciones en el que los pacientes eran clasificados. Los pacientes con niveles supratrapéuticos tenían pautadas dosis significativamente más altas que los que presentaban niveles subtrapéuticos. Esta asociación no se mantuvo al analizar por separado cómo se comportaban la olanzapina y la risperidona.
3. No se observaron diferencias en la respuesta clínica de los pacientes ni en sus efectos adversos fruto de las variaciones en la dosis prescrita.
4. En la muestra general de cumplidores no se encontró ninguna relación entre los niveles en plasma y la respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos.
5. Se halló una relación curvilínea entre las concentraciones plasmáticas de olanzapina y la respuesta clínica de los síntomas psicóticos. La respuesta estuvo asociada a concentraciones comprendidas dentro del rango terapéutico de 20-80 ng/ml propuesto por la AGNP. En lo relativo a la risperidona, en cambio, no fue posible hallar ninguna relación entre los niveles del fármaco y la respuesta de los síntomas psicóticos.
6. Tanto al analizar los fármacos de forma conjunta como al considerar específicamente el comportamiento de la olanzapina o la risperidona, no se encontró ninguna asociación entre los niveles plasmáticos y la respuesta clínica de los síntomas depresivos o a la severidad de los efectos adversos derivados del tratamiento.
7. Los puntos de corte propuestos en artículos previos como marcadores de respuesta al tratamiento de los síntomas psicóticos y depresivos no resultaron útiles para clasificar a los primeros episodios psicóticos del presente trabajo, como resultado de la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas. A pesar de gozar de

una sensibilidad aceptable, éstos tuvieron una escasa o nula especificidad a la hora de discriminar entre los pacientes respondedores y los no respondedores al tratamiento.

- 8.** Pese a que los puntos de corte identificados en este trabajo mostraron una mejor capacidad para clasificar a los pacientes en base a su respuesta clínica que los hallados en estudios previos, en términos generales, éstos tampoco resultaron especialmente útiles, ya que se detectó un volumen significativo de falsos positivos por encima de las concentraciones diana.
- 9.** La práctica de establecer puntos de corte en las concentraciones plasmáticas para su posterior utilización como marcadores de respuesta al tratamiento, no será una estrategia recomendable en la práctica clínica de los primeros episodios psicóticos.
- 10.** De forma consistente con estudios previos llevados a cabo con pacientes crónicos con esquizofrenia, en los primeros episodios psicóticos la farmacocinética de la olanzapina se vio afectada por el sexo, la edad, el peso, la dosis, y el número de cigarrillos fumado al día. Ninguna de estas variables pudo explicar las variaciones en los niveles plasmáticos de la fracción activa de la risperidona.
- 11.** La monitorización de antipsicóticos de segunda generación no parece una herramienta que permita estimar de forma precisa el efecto de los antipsicóticos de segunda generación durante las etapas iniciales de la enfermedad.

10 REFERENCIAS

- Abdel-Rahman, S. M., & Kauffman, R. E. (2004). The integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics: understanding dose-response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *44*, 111-136. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121347
- AbdelMalik, P., Husted, J., Chow, E. W., & Bassett, A. S. (2003). Childhood head injury and expression of schizophrenia in multiply affected families. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(3), 231-236.
- Addington, J. (2002). Draft consensus statement-principles and practice in early psychosis. In J. Edwards & P. McGorry (Eds.), *Implementing early intervention in psychosis: a guide to establishing early psychosis services* (1st ed., pp. 145-155). London: Martin Dunitz.
- Addington, J., Mansley, C., & Addington, D. (2003). Weight gain in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*, *48*(4), 272-276.
- Aichhorn, W., Weiss, U., Marksteiner, J., Kemmler, G., Walch, T., Zernig, G., . . . Geretsegger, C. (2005). Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol*, *19*(4), 395-401. doi: 10.1177/0269881105053306
- Akamine, Y., Yasui-Furukori, N., Ieiri, I., & Uno, T. (2012). Psychotropic drug-drug interactions involving P-glycoprotein. *CNS Drugs*, *26*(11), 959-973. doi: 10.1007/s40263-012-0008-z
- Alphs, L. D., & Anand, R. (1999). Clozapine: the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry*, *60 Suppl 12*, 39-42.
- Alvan, G., Bechtel, P., Iselius, L., & Gundert-Remy, U. (1990). Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol*, *39*(6), 533-537.
- Alvarez-Jimenez, M., Gleeson, J. F., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Amminger, G. P., . . . McGorry, P. D. (2011). Prediction of a single psychotic episode: a 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, *125*(2-3), 236-246. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.020
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, *156*(11), 1686-1696.
- Aman, M. G., Vinks, A. A., Remmerie, B., Mannaert, E., Ramadan, Y., Mast, J., . . . Malone, K. (2007). Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clin Ther*, *29*(7), 1476-1486. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.07.026
- Ambudkar, S. V., Kim, I. W., & Sauna, Z. E. (2006). The power of the pump: mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1). *Eur J Pharm Sci*, *27*(5), 392-400. doi: 10.1016/j.ejps.2005.10.010
- Amchin, J., Zarycranski, W., Taylor, K. P., Albano, D., & Klockowski, P. M. (1999). Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol*, *39*(3), 297-309.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, & North American Association for the Study of Obesity. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, *27*(2), 596-601.
- an der Heiden, W., & Hafner, H. (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *250*(6), 292-303.
- Anderson, C., Clark, W. R., True, J., Ereshefsky, L., & Miller, A. (1993). Risperidone, a novel antipsychotic, and weight change. *Pharmacotherapy*, *13*(3), 292.
- Anderson, C., True, J., Ereshefsky, L., & Miller, A. (1994). Risperidone clinical efficacy: role of the metabolite 9-hydroxy-risperidone. *Psychopharmacol Bull*, *30*, 88.
- Andersson, M. L., Bjorkhem-Bergman, L., & Lindh, J. D. (2011). Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine--evidence from a Swedish TDM database. *Br J Clin Pharmacol*, *72*(1), 153-156. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03941.x

- Apiquian, R., Fresan, A., Herrera, K., Ulloa, R. E., Loyzaga, C., de la Fuente-Sandoval, C., . . . Nicolini, H. (2003). Minimum effective doses of haloperidol for the treatment of first psychotic episode: a comparative study with risperidone and olanzapine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6(4), 403-408. doi: 10.1017/s1461145703003742
- Aps, J. K., & Martens, L. C. (2005). Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int*, 150(2-3), 119-131. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.10.026
- Arakawa, R., Ito, H., Takano, A., Takahashi, H., Morimoto, T., Sassa, T., . . . Suhara, T. (2008). Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 197(2), 229-235. doi: 10.1007/s00213-007-1029-z
- Aravagiri, M., & Marder, S. R. (2002). Brain, plasma and tissue pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after separate oral administration to rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 159(4), 424-431. doi: 10.1007/s00213-001-0933-x
- Aravagiri, M., Marder, S. R., Nuechterlein, K. H., & Gitlin, M. J. (2003). Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone. *Ther Drug Monit*, 25(6), 657-664.
- Aravagiri, M., Teper, Y., & Marder, S. R. (1999). Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos*, 20(8), 369-377.
- Aravagiri, M., Yuwiler, A., & Marder, S. R. (1998). Distribution after repeated oral administration of different dose levels of risperidone and 9-hydroxy-risperidone in the brain and other tissues of rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 139(4), 356-363.
- Asberg, M., Cronholm, B., Sjoqvist, F., & Tuck, D. (1970). Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *Br Med J*, 4(5726), 18-21.
- Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Gitto, C., Ferrante, G. D., Madia, A. G., & Spina, E. (1998). No effect of citalopram on plasma levels of clozapine, risperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clinical Drug Investigation*, 16(5), 393-398.
- Ayrton, A., & Morgan, P. (2001). Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica*, 31(8-9), 469-497. doi: 10.1080/00498250110060969
- Balant-Gorgia, A. E., Gex-Fabry, M., Genet, C., & Balant, L. P. (1999). Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors. *Ther Drug Monit*, 21(1), 105-115.
- Baldessarini, R. J. (1996). Drugs and treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In L. S. Goodman & A. Gilman (Eds.), *The pharmacological basis of therapeutics*. (9th ed. ed., pp. 399-430). New York: McGraw-Hill.
- Baptista, T., Kin, N. M., Beaulieu, S., & de Baptista, E. A. (2002). Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 35(6), 205-219. doi: 10.1055/s-2002-36391
- Barnhill, J., Susce, M. T., Diaz, F. J., & de Leon, J. (2005). Risperidone half-life in a patient taking paroxetine -- a case report. *Pharmacopsychiatry*, 38(5), 223-225. doi: 10.1055/s-2005-873159
- Barr, C. E., Mednick, S. A., & Munk-Jorgensen, P. (1990). Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch Gen Psychiatry*, 47(9), 869-874.
- Bauer, B., Hartz, A. M., Fricker, G., & Miller, D. S. (2005). Modulation of p-glycoprotein transport function at the blood-brain barrier. *Exp Biol Med (Maywood)*, 230(2), 118-127.
- Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., . . . Zernig, G. (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 37(6), 243-265. doi: 10.1055/s-2004-832687
- Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Kuss, H. L., Laux, G., . . . Zernig, G. (2006). Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques: recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. *Revue médicale suisse*, 2(67).
- Bayer, T. A., Falkai, P., & Maier, W. (1999). Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res*, 33(6), 543-548.

- Beasley, C. M., Dellva, M. A., Tamura, R. N., Morgenstern, H., Glazer, W. M., Ferguson, K., & Tollefson, G. D. (1999). Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry*, *174*, 23-30.
- Beasley, C. M., Jr., Sanger, T., Satterlee, W., Tollefson, G., Tran, P., & Hamilton, S. (1996). Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)*, *124*(1-2), 159-167.
- Beasley, C. M., Jr., Tollefson, G., Tran, P., Satterlee, W., Sanger, T., & Hamilton, S. (1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, *14*(2), 111-123. doi: 10.1016/0893-133X(95)00069-P
- Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., . . . Meltzer, H. (2004). Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry*, *185*, 220-226. doi: 10.1192/bjp.185.3.220
- Bengtsson, F. (2004). Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit*, *26*(2), 145-151.
- Benitez, J., A, L. L., & Cobaleda, J. (1988). Debrisoquin oxidation polymorphism in a Spanish population. *Clin Pharmacol Ther*, *44*(1), 74-77.
- Bergemann, N., Frick, A., Parzer, P., & Kopitz, J. (2004). Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*, *37*(2), 63-68. doi: 10.1055/s-2004-815527
- Bernardo, M., Parellada, E., Lomena, F., Catafau, A. M., Font, M., Gomez, J. C., . . . Salamero, M. (2001). Double-blind olanzapine vs. haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline-endpoint. *Psychiatry Res*, *107*(2), 87-97.
- Berrettini, W. H. (2000). Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry*, *48*(6), 531-538.
- Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Ohlenschlaeger, J., le Quach, P., . . . Nordentoft, M. (2007). Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl*, *51*, s140-146. doi: 10.1192/bjp.191.51.s140
- Bhana, N., Foster, R. H., Olney, R., & Plosker, G. L. (2001). Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*, *61*(1), 111-161.
- Bigos, K. L., Pollock, B. G., Coley, K. C., Miller, D. D., Marder, S. R., Aravagiri, M., . . . Bies, R. R. (2008). Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol*, *48*(2), 157-165. doi: 10.1177/0091270007310385
- Bigos, K. L., Pollock, B. G., Stankevich, B. A., & Bies, R. R. (2009). Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gen Med*, *6*(4), 522-543. doi: 10.1016/j.genm.2009.12.004
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., . . . Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, *157*(4), 549-559. doi: 10.1176/appi.ajp.157.4.549
- Birchwood, M. (2002). The critical period for early intervention. In M. Birchwood, D. Fowler & C. Jackson (Eds.), *Early intervention in psychosis. A guide to concepts, evidence and interventions* (pp. 28-63). New York: John Wiley & Sons Ltd.
- Birchwood, M., Todd, P., & Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*, *172*(33), 53-59.
- Bishara, D., Olofinjana, O., Sparshatt, A., Kapur, S., Taylor, D., & Patel, M. X. (2013). Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol*, *33*(3), 329-335. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828b28d5
- Bondolfi, G., Dufour, H., Patris, M., May, J. P., Billeter, U., Eap, C. B., & Baumann, P. (1998). Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry*, *155*(4), 499-504. doi: 10.1176/ajp.155.4.499

- Bork, J. A., Rogers, T., Wedlund, P. J., & de Leon, J. (1999). A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry*, *60*(7), 469-476.
- Boter, H., Peuskens, J., Libiger, J., Fleischhacker, W. W., Davidson, M., Galderisi, S., & Kahn, R. S. (2009). Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res*, *115*(2-3), 97-103. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.019
- Botts, S., Diaz, F. J., Santoro, V., Spina, E., Muscatello, M. R., Cogollo, M., . . . de Leon, J. (2008). Estimating the effects of co-medications on plasma olanzapine concentrations by using a mixed model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *32*(6), 1453-1458. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.018
- Bowskill, S. V., Handley, S. A., Fisher, D. S., Flanagan, R. J., & Patel, M. X. (2012). Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002-2010. *Ther Drug Monit*, *34*(3), 349-355. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182577c43
- Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., Allardyce, J., Goel, R., McCreadie, R. G., & Murray, R. M. (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Bmj*, *323*(7325), 1336-1338.
- Bozina, N., Kuzman, M. R., Medved, V., Jovanovic, N., Sertic, J., & Hotujac, L. (2008). Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*, *42*(2), 89-97. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.002
- Bradford, D. W., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (2003). Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs*, *63*(21), 2265-2283.
- Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*, *80*(2-3), 213-225. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.008
- Broly, F., Gaedigk, A., Heim, M., Eichelbaum, M., Morike, K., & Meyer, U. A. (1991). Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in a European population. *DNA Cell Biol*, *10*(8), 545-558. doi: 10.1089/dna.1991.10.545
- Brosen, K. (1996). Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit*, *18*(4), 393-396.
- Brown, A. S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *49*(6), 473-486.
- Brown, S. (1997). Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *171*, 502-508.
- Brown, S., Kim, M., Mitchell, C., & Inskip, H. (2010). Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *196*(2), 116-121. doi: 10.1192/bjp.bp.109.067512
- Brune, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkamper, C., & Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res*, *92*(1-3), 151-159. doi: 10.1016/j.schres.2007.01.006
- Buckley, P. F., & Stahl, S. M. (2007). Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand*, *115*(2), 93-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00992.x
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., . . . Keller, W. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*, *36*(1), 71-93. doi: 10.1093/schbul/sbp116
- Bustillo, J., Lauriello, J., Horan, W., & Keith, S. (2001). The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry*, *158*(2), 163-175.
- Bustillo, J. R., Lauriello, J., & Keith, S. J. (1999). Schizophrenia: improving outcome. *Harv Rev Psychiatry*, *6*(5), 229-240.

- Byerly, M. J., Thompson, A., Carmody, T., Bugno, R., Erwin, T., Kashner, M., & Rush, A. J. (2007). Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 58(6), 844-847. doi: 10.1176/ps.2007.58.6.844
- Bymaster, F., Perry, K. W., Nelson, D. L., Wong, D. T., Rasmussen, K., Moore, N. A., & Calligaro, D. O. (1999). Olanzapine: a basic science update. *Br J Psychiatry Suppl*(37), 36-40.
- Bymaster, F. P., Rasmussen, K., Calligaro, D. O., Nelson, D. L., DeLapp, N. W., Wong, D. T., & Moore, N. A. (1997). In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry*, 58 Suppl 10, 28-36.
- Caldwell, C. B., & Gottesman, II. (1990). Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull*, 16(4), 571-589.
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*, 37(3), 177-193. doi: 10.2165/00003088-199937030-00001
- Callaghan, J. T., Cerimele, B. J., Kassahun, K. J., Nyhart, E. H., Jr., Hoyes-Beehler, P. J., & Kondraske, G. V. (1997). Olanzapine: interaction study with imipramine. *J Clin Pharmacol*, 37(10), 971-978.
- Cannon, T. D. (1997). On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia: a review and synthesis of epidemiologic studies. *International Review of Psychiatry*, 9(4), 387-398.
- Carcas Sansuán, A. J., & García Vega, O. (2003). Farmacocinética clínica y monitorización terapéutica de fármacos. In F. Ruza (Ed.), *Tratado de cuidados intensivos pediátricos* (3rd ed., pp. 122-130). Madrid: Ed. Norma-Capitel.
- Cardno, A. G., & Gottesman, II. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97(1), 12-17.
- Carman, J., Peuskens, J., & Vangeneugden, A. (1995). Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(4), 207-213.
- Casey, D. E. (1997). The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry*, 58 Suppl 10, 55-62.
- Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., . . . Davidson, M. (2003). Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res*, 65(2-3), 87-94.
- Castberg, I., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2007). Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry*, 68(10), 1540-1545.
- Castberg, I., & Spigset, O. (2005). Serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone after administration of the long-acting injectable form of risperidone: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*, 27(1), 103-106.
- Cipriani, A., Rendell, J. M., & Geddes, J. (2009). Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD004367. doi: 10.1002/14651858.CD004367.pub2
- Citrome, L. (2007). The effectiveness criterion: balancing efficacy against the risks of weight gain. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 12, 12-17.
- Citrome, L., Josiassen, R., Bark, N., Salazar, D. E., & Mallikaarjun, S. (2005). Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol*, 45(1), 89-93. doi: 10.1177/0091270004269870
- Citrome, L., Stauffer, V. L., Chen, L., Kinon, B. J., Kurtz, D. L., Jacobson, J. G., & Bergstrom, R. F. (2009). Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol*, 29(3), 278-283. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a289cb
- Claus, A., Bollen, J., De Cuyper, H., Eneman, M., Malfroid, M., Peuskens, J., & Heylen, S. (1992). Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand*, 85(4), 295-305.
- Colantuoni, C., Hyde, T. M., Mitkus, S., Joseph, A., Sartorius, L., Aguirre, C., . . . Kleinman, J. E. (2008). Age-related changes in the expression of schizophrenia susceptibility genes in the

- human prefrontal cortex. *Brain Struct Funct*, 213(1-2), 255-271. doi: 10.1007/s00429-008-0181-5
- Coldham, E. L., Addington, J., & Addington, D. (2002). Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 106(4), 286-290.
- Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. (1998). Clinical development of atypical antipsychotics: research design and evaluation. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 12, 10-16.
- Conca, A., Schmidt, E., Pastore, M., Hiemke, C., Duffy, D., & Giupponi, G. (2011). Therapeutic drug monitoring in Italian psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 44(6), 259-262. doi: 10.1055/s-0031-1286281
- Correll, C. U. (2008). Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*, 20(2), 195-201. doi: 10.1080/09540260801889179
- Correll, C. U., Leucht, S., & Kane, J. M. (2004). Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*, 161(3), 414-425. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.414
- Cozza, K. L., Armstrong, S. C., & Oesterheld, J. R. (2003). *Concise guide to drug interaction principles for medical practice: cytochrome P450s, UGTs, P-glycoproteins* (2nd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Mata, I., Martinez-Garcia, O., Ortiz, V., Pelayo-Teran, J. M., . . . Vazquez-Barquero, J. L. (2012). Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*, 219(1), 225-233. doi: 10.1007/s00213-011-2392-3
- Cross disorder group of the psychiatric genomics consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, 381(9875), 1371-1379. doi: 10.1016/s0140-6736(12)62129-1
- Crow, T. J., MacMillan, J. F., Johnson, A. L., & Johnstone, E. C. (1986). A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry*, 148, 120-127.
- Cullberg, J. (1999). Integrating intensive psychosocial therapy and low dose medical treatment in a total material of first episode psychotic patients compared to "treatment as usual" a 3 year follow-up. *Med Arh*, 53(3), 167-170.
- Cummings, M. R. (2016). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder. In M. R. Cummings (Ed.), *Human Heredity: Principles and Issues* (11th ed.). Boston, MA: Cengage Learning.
- Czuchta, D., & Ryan, K. (1999). *First Episode Psychosis. An Information Guide*. Toronto, ON: Centre for Addiction and Mental Health (CAMH).
- Chakos, M. H., Mayerhoff, D. I., Loebel, A. D., Alvir, J. M., & Lieberman, J. A. (1992). Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 28(1), 81-86.
- Chamorro, L., Luque, A., & Lobo, A. (2002). Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg Depression and Hamilton Anxiety rating scales. *Medicina clínica*, 118(13), 493-499.
- Chang, Y. C., Lane, H. Y., Yang, K. H., & Huang, C. L. (2006). Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 26(6), 554-559. doi: 10.1097/01.jcp.0000246211.95905.8c
- Chatterjee, A., Chakos, M., Koreen, A., Geisler, S., Sheitman, B., Woerner, M., . . . Lieberman, J. A. (1995). Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 152(12), 1724-1729. doi: 10.1176/ajp.152.12.1724
- Chen, P., Tanasijevic, M. J., Schoenenberger, R. A., Fiskio, J., Kuperman, G. J., & Bates, D. W. (2003). A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol*, 119(3), 432-438.
- Chen, P. S., Yang, Y. K., Su, S. F., Liao, Y. C., Chang, J. W., & Yeh, T. L. (2004). Correlation between scores on Continuous Performance Test and plasma concentration for schizophrenic patients on risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58(2), 168-172.

- Choudary, P. V. (2009). Genética. In R. E. Hales, S. C. Yudofsky & G. O. Gabbard (Eds.), *Tratado de psiquiatría clínica* (5th ed., pp. 185-232). Barcelona: Editorial Elsevier, Masson.
- Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., Bloom, D., Addington, D., MacEwan, G. W., . . . Arnott, W. (1993). A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, *13*(1), 25-40.
- Chue, P., Eerdekens, M., Augustyns, I., Lachaux, B., Molcan, P., Eriksson, L., . . . David, A. S. (2005). Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol*, *15*(1), 111-117. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.07.003
- D'Arrigo, C., Migliardi, G., Santoro, V., Morgante, L., Muscatello, M. R., Ancione, M., & Spina, E. (2005). Effect of fluvoxamine on plasma risperidone concentrations in patients with schizophrenia. *Pharmacol Res*, *52*(6), 497-501. doi: 10.1016/j.phrs.2005.09.005
- Dahl, M. L., Johansson, I., Bertilsson, L., Ingelman-Sundberg, M., & Sjoqvist, F. (1995). Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther*, *274*(1), 516-520.
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., & Koster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(3), 234-240.
- Darby, J. K., Pasta, D. J., Elfand, L., Dabiri, L., Clark, L., & Herbert, J. (1997). Risperidone dose and blood level variability: accumulation effects and interindividual and intraindividual variability in the nonresponder patient in the clinical practice setting. *J Clin Psychopharmacol*, *17*(6), 478-484.
- David, S. R., Taylor, C. C., Kinon, B. J., & Breier, A. (2000). The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther*, *22*(9), 1085-1096. doi: 10.1016/s0149-2918(00)80086-7
- Davidson, L., & McGlashan, T. H. (1997). The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, *42*(1), 34-43.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *29*(3), 587-593.
- de Haan, L., van Bruggen, M., Lavalaye, J., Booij, J., Dingemans, P. M., & Linszen, D. (2003). Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry*, *160*(2), 303-309. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.303
- de Jong, J., Hoogenboom, B., van Troostwijk, L. D., & de Haan, L. (2001). Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)*, *155*(2), 219-220.
- de Lange, E. C. (2004). Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, *56*(12), 1793-1809. doi: 10.1016/j.addr.2004.07.009
- de Leon, J. (2003). Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*, *6*(1), 57-72. doi: 10.1017/S1461145703003249
- de Leon, J. (2004). Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv*, *55*(5), 491-493.
- de Leon, J., Armstrong, S. C., & Cozza, K. L. (2005). The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics*, *46*(3), 262-273. doi: 10.1176/appi.psy.46.3.262
- de Leon, J., & Bork, J. (1997). Risperidone and cytochrome P450 3A. *J Clin Psychiatry*, *58*(10), 450.
- de Leon, J., & Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*, *76*(2-3), 135-157. doi: 10.1016/j.schres.2005.02.010
- de Leon, J., Susce, M. T., Pan, R. M., Fairchild, M., Koch, W. H., & Wedlund, P. J. (2005). The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*, *66*(1), 15-27.
- de Leon, J., Wynn, G., & Sandson, N. B. (2010). The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics*, *51*(1), 80-88. doi: 10.1176/appi.psy.51.1.80

- De Vane, C. L., & Markowitz, J. S. (2000). Antipsychotics. In R. H. Levy (Ed.), *Metabolic Drug Interactions* (pp. 245–257). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Dean, M., Rzhetsky, A., & Allikmets, R. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res*, *11*(7), 1156-1166. doi: 10.1101/gr.184901
- Demeule, M., Regina, A., Jodoin, J., Laplante, A., Dagenais, C., Berthelet, F., . . . Beliveau, R. (2002). Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol*, *38*(6), 339-348.
- Demjaha, A., MacCabe, J. H., & Murray, R. M. (2012). How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*, *38*(2), 209-214. doi: 10.1093/schbul/sbr100
- Demmole, D., Onkelinx, C., & Muller-Oerlinghausen, B. (1995). Interaction between olanzapine and lithium in healthy male volunteers. *Therapie*, *50* (Suppl), 486.
- Dervaux, A., & Laqueille, X. (2007). [Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects]. *Encephale*, *33*(4 Pt 1), 629-632.
- Details of calculations for ROC curves. (2009, January 1, 2009). from <http://graphpad.com/support/faq/details-of-calculations-for-roc-curves/>
- Dickerson, F. B. (2000). Cognitive behavioral psychotherapy for schizophrenia: a review of recent empirical studies. *Schizophr Res*, *43*(2-3), 71-90.
- DiPiro, J. T. (2010). *Concepts in clinical pharmacokinetics*: ASHP.
- Doran, A., Obach, R. S., Smith, B. J., Hosea, N. A., Becker, S., Callegari, E., . . . Zhang, C. (2005). The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos*, *33*(1), 165-174. doi: 10.1124/dmd.104.001230
- Drake, R. E., Bond, G. R., & Becker, D. R. (2012). *Individual Placement and Support: An Evidence-Based Approach to Supported Employment*. New York: Oxford University Press.
- Duggan, L., Fenton, M., Rathbone, J., Dardennes, R., El-Dosoky, A., & Indran, S. (2005). Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001359. doi: 10.1002/14651858.CD001359.pub2
- Eack, S. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2010). One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophr Res*, *120*(1-3), 210-216. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.042
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2010). Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(7), 674-682. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.63
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2007). Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects. *Schizophr Res*, *89*(1-3), 308-311. doi: 10.1016/j.schres.2006.08.018
- Eerdeken, M., van Hove, I., Remmerie, B., & Mannaert, E. (2004). Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res*, *70*(1), 91-100. doi: 10.1016/j.schres.2003.11.001
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., . . . Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(12), 6917-6922. doi: 10.1073/pnas.111134598
- Ejsing, T. B., Pedersen, A. D., & Linnet, K. (2005). P-glycoprotein interaction with risperidone and 9-OH-risperidone studied in vitro, in knock-out mice and in drug-drug interaction experiments. *Hum Psychopharmacol*, *20*(7), 493-500. doi: 10.1002/hup.720
- Eli Lilly and Company. (1998). Zyprexa (olanzapine) data on file. Indianapolis, IN.
- Emsley, R., Rabinowitz, J., & Medori, R. (2006). Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *163*(4), 743-745. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.743
- Emsley, R. A. (1999). Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull*, *25*(4), 721-729.

- Ereshefsky, L. (1996). Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry, 57 Suppl 11*, 12-25.
- Ereshefsky, L., & Lacombe, S. (1993). Pharmacological profile of risperidone. *Can J Psychiatry, 38 Suppl 3*, S80-88.
- F1D-MC-HGAD Study team. (1995). Olanzapine Versus Placebo and Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia. Indianapolis: Eli Lilly and Company.
- Fang, J., Bourin, M., & Baker, G. B. (1999). Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 359(2)*, 147-151.
- Farde, L., Nordstrom, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C., & Sedvall, G. (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry, 49(7)*, 538-544.
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern recognition letters, 27(8)*, 861-874.
- Feiden, K. (1999). *European Blue List: European Drug Registrations*: CRC Press.
- Fellows, L., Ahmad, F., Castle, D. J., Dusci, L. J., Bulsara, M. K., & Ilett, K. F. (2003). Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit, 25(6)*, 682-689.
- Feng, Y., Pollock, B. G., Coley, K., Marder, S., Miller, D., Kirshner, M., . . . Bies, R. R. (2008). Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE study. *Br J Clin Pharmacol, 66(5)*, 629-639. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03276.x
- Fernández, M. B. (2014). *Vademecum internacional 14: guía farmacológica*: Vidal Vademecum.
- Fidler, J. A., Shahab, L., West, O., Jarvis, M. J., McEwen, A., Stapleton, J. A., . . . West, R. (2011). 'The smoking toolkit study': a national study of smoking and smoking cessation in England. *BMC Public Health, 11*, 479. doi: 10.1186/1471-2458-11-479
- Fisher, D. S., Partridge, S. J., Handley, S. A., & Flanagan, R. J. (2013). Stability of some atypical antipsychotics in human plasma, haemolysed whole blood, oral fluid, human serum and calf serum. *Forensic Sci Int, 229(1-3)*, 151-156. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.03.021
- Flanagan, R. J. (2008). Side effects of clozapine and some other psychoactive drugs. *Curr Drug Saf, 3(2)*, 115-122.
- Fleischhacker, W. W., Oehl, M. A., & Hummer, M. (2003). Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry, 64 Suppl 16*, 10-13.
- Fulton, B., & Goa, K. L. (1997). Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs, 53(2)*, 281-298.
- Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B. C., & Andreasen, N. C. (2002). Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry, 159(7)*, 1183-1189. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1183
- Gaertner, I., Gaertner, H. J., Vonthein, R., & Dietz, K. (2001). Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol, 21(3)*, 305-310.
- Gallego, J. A., Robinson, D. G., Sevy, S. M., Napolitano, B., McCormack, J., Lesser, M. L., & Kane, J. M. (2011). Time to treatment response in first-episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months? *J Clin Psychiatry, 72(12)*, 1691-1696. doi: 10.4088/JCP.10m06349
- Gallhofer, B., Bauer, U., Gruppe, H., Krieger, S., & Lis, S. (1996). First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *J Prac Psych and Behav Hlth, 2*, 16-24.
- García, J. (2013). Vademex (version 2.2) [Mobile application software]. Retrieved from: <http://itunes.apple.com/>.
- García Ormazá, J., & Pérez Fernández, I. (2014). Etiopatogenia de los primeros episodios psicóticos. In R. Segarra Echebarría, I. Eguíluz Uruchurtu, A. Zabala Rabadán & M.

- Gutiérrez Fraile (Eds.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión crítica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Gardiner, S. J., & Begg, E. J. (2006). Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*, 58(3), 521-590. doi: 10.1124/pr.58.3.6
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., & Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Bmj*, 321(7273), 1371-1376.
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 35-66. doi: 10.1016/j.psc.2009.12.003
- Gex-Fabry, M., Balant-Gorgia, A. E., & Balant, L. P. (2003). Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit*, 25(1), 46-53.
- Giessmann, T., May, K., Modess, C., Wegner, D., Hecker, U., Zschiesche, M., . . . Siegmund, W. (2004). Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 76(3), 192-200. doi: 10.1016/j.clpt.2004.04.011
- Gilmore, J. H. (2010). Understanding what causes schizophrenia: a developmental perspective. *Am J Psychiatry*, 167(1), 8-10. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09111588
- Gitlin, M., Nuechterlein, K., Subotnik, K. L., Ventura, J., Mintz, J., Fogelson, D. L., . . . Aravagiri, M. (2001). Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1835-1842.
- Glatt, S. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry*, 160(3), 469-476. doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.469
- González Álvarez, I., Cabrera Pérez, M. A., & Bermejo Sanz, M. V. (2015). Absorción gastrointestinal de fármacos *Metodologías biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos* (pp. 2-28). Elche: Universidad Miguel Hernández.
- Gossen, D., de Suray, J. M., Vandenhende, F., Onkelinx, C., & Gangji, D. (2002). Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *AAPS PharmSci*, 4(2), E11. doi: 10.1208/ps040211
- Grant, S., & Fitton, A. (1994). Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs*, 48(2), 253-273.
- Grebb, J. A., & Cancro, R. (1989). Schizophrenia: Clinical features. In J. I. Kaplan & B. J. Sadock (Eds.), *Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry* (Vol. 5, pp. 757-777). Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- Green, A. I., Lieberman, J. A., Hamer, R. M., Glick, I. D., Gur, R. E., Kahn, R. S., . . . Zipursky, R. B. (2006). Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res*, 86(1-3), 234-243. doi: 10.1016/j.schres.2006.06.021
- Green, A. I., & Schildkraut, J. J. (1995). Should clozapine be a first-line treatment for schizophrenia? The rationale for a double-blind clinical trial in first-episode patients. *Harv Rev Psychiatry*, 3(1), 1-9.
- Green, B. (1999). Focus on olanzapine. *Curr Med Res Opin*, 15(2), 79-85. doi: 10.1185/03007999909113367
- Green, E. K., Grozeva, D., Jones, I., Jones, L., Kirov, G., Caesar, S., . . . Craddock, N. (2010). The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 15(10), 1016-1022. doi: 10.1038/mp.2009.49
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, S. N. S. (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente*. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

- Gurpegui, M., Aguilar, M. C., Martinez-Ortega, J. M., Diaz, F. J., & de Leon, J. (2004). Caffeine intake in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, *30*(4), 935-945.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., . . . Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(10), 718-779. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.008
- Haddad, P. M., & Sharma, S. G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*, *21*(11), 911-936.
- Hagg, S., Spigset, O., Lakso, H. A., & Dahlqvist, R. (2001). Olanzapine disposition in humans is unrelated to CYP1A2 and CYP2D6 phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol*, *57*(6-7), 493-497.
- Harris, M. G., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Purcell, R., Schwartz, O. S., Farrelly, S. E., . . . McGorry, P. D. (2005). The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr Res*, *79*(1), 85-93. doi: 10.1016/j.schres.2005.05.024
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., . . . DER HEIDEN, W. A. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *The British Journal of Psychiatry*, *178*(6), 506-517.
- Harrison, T. S., & Goa, K. L. (2004). Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs*, *18*(2), 113-132.
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Waternaux, C., & Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*, *151*(10), 1409-1416.
- Heller, S., Hiemke, C., Stroba, G., Rieger-Gies, A., Daum-Kreysch, E., Sachse, J., & Hartter, S. (2004). Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a nationwide TDM service. *Ther Drug Monit*, *26*(4), 459-461.
- Heykants, J., Huang, M. L., Mannens, G., Meuldermans, W., Snoeck, E., Van Beijsterveldt, L., . . . Woestenborghs, R. (1994). The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl*, 13-17.
- Hiemke, C. (2008a). Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol*, *64*(2), 159-166. doi: 10.1007/s00228-007-0430-1
- Hiemke, C. (2008b). Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *258 Suppl 1*, 21-27. doi: 10.1007/s00406-007-1005-y
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., . . . Zernig, G. (2011). AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*, *44*(6), 195-235. doi: 10.1055/s-0031-1286287
- Hiemke, C., Baumann, P., Laux, G., & Kuss, H. J. (2005). Therapeutic drug monitoring in psychiatry. Consensus guidelines of the AGNP/TDM expert group. *Psychopharmakotherapie*, *12*(5), 166-182.
- Hiemke, C., Dragicevic, A., Grunder, G., Hatter, S., Sachse, J., Vernaleken, I., & Muller, M. J. (2004). Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit*, *26*(2), 156-160.
- Hiemke, C., Peled, A., Jabarin, M., Hadjez, J., Weigmann, H., Hartter, S., . . . Silver, H. (2002). Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol*, *22*(5), 502-506.
- Higgins, C. F., & Gottesman, M. M. (1992). Is the multidrug transporter a flippase? *Trends Biochem Sci*, *17*(1), 18-21.
- Hoenicka, J., Garrido, E., Martinez, I., Ponce, G., Aragues, M., Rodriguez-Jimenez, R., . . . Palomo, T. (2010). Gender-specific COMT Val158Met polymorphism association in Spanish schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *153b*(1), 79-85. doi: 10.1002/ajmg.b.30957
- Huang, M. L., Van Peer, A., Woestenborghs, R., De Coster, R., Heykants, J., Jansen, A. A., . . . Jonkman, J. H. (1993). Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, *54*(3), 257-268.

- Hubschmid, T., & Ciompi, L. (1990). [Predictors of the course of schizophrenia--a review of the literature]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 58(10), 359-366. doi: 10.1055/s-2007-1001200
- Huq, Z. U. (2004). A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 24(2), 220-224.
- International Early Psychosis Association writing group, I. E. P. A. (2005). International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 48, s120-124. doi: 10.1192/bjp.187.48.s120
- Isaac, M., Chand, P., & Murthy, P. (2007). Schizophrenia outcome measures in the wider international community. *Br J Psychiatry Suppl*, 50, s71-77.
- Jackson, H., McGorry, P., Henry, L., Edwards, J., Hulbert, C., Harrigan, S., . . . Power, P. (2001). Cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE): a 1-year follow-up. *Br J Clin Psychol*, 40(Pt 1), 57-70.
- Jackson, H. J., McGorry, P. D., Killackey, E., Bendall, S., Allott, K., Dudgeon, P., . . . Harrigan, S. (2008). Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis: the ACE project. *Psychol Med*, 38(5), 725-735. doi: 10.1017/s0033291707002061
- Jager, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., . . . Riedel, M. (2009). Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia: Results from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*, 24(8), 501-506. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.02.005
- Jann, M. W., Hon, Y. Y., Shamsi, S. A., Zheng, J., Awad, E. A., & Spratlin, V. (2006). Lack of pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*, 26(5), 627-633. doi: 10.1592/phco.26.5.627
- Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., Awouters, F., Schellekens, K. H., Megens, A. A., & Meert, T. F. (1988). Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-5₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 244(2), 685-693.
- Jaquenoud Sirot, E., Knezevic, B., Morena, G. P., Harenberg, S., Oneda, B., Crettol, S., . . . Eap, C. B. (2009). ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 29(4), 319-326. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181acc372
- Jaquenoud Sirot, E., van der Velden, J. W., Rentsch, K., Eap, C. B., & Baumann, P. (2006). Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf*, 29(9), 735-768.
- Jönsson, E. G., Norton, N., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., Rylander, G., Asberg, M., . . . Sedvall, G. C. (2003). Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. *Schizophr Res*, 61(1), 31-37.
- Josiassen, R. C., Shaughnessy, R. A., Filymer, D. M., Donohue, A. M., Kacso, M., Finkel, N., . . . Skuban, N. (2010). Early intervention with second-generation antipsychotics in first-episode psychosis: results of an 8-week naturalistic study. *Early Interv Psychiatry*, 4(1), 57-63. doi: 10.1111/j.1751-7893.2010.00163.x
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., . . . Grobbee, D. E. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371(9618), 1085-1097. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60486-9
- Kakihara, S., Yoshimura, R., Shinkai, K., Matsumoto, C., Goto, M., Kaji, K., . . . Nakamura, J. (2005). Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol*, 20(2), 71-78.
- Kamiya, A., Kubo, K., Tomoda, T., Takaki, M., Youn, R., Ozeki, Y., . . . Sawa, A. (2005). A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nat Cell Biol*, 7(12), 1167-1178. doi: 10.1038/ncb1328
- Kane, J. M. (1996). Schizophrenia. *N Engl J Med*, 334(1), 34-41. doi: 10.1056/NEJM199601043340109
- Kane, J. M., Aguglia, E., Altamura, A. C., Ayuso Gutierrez, J. L., Brunello, N., Fleischhacker, W. W., . . . Schooler, N. R. (1998). Guidelines for depot antipsychotic treatment in

- schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 8(1), 55-66.
- Kane, J. M., Eerdeken, M., Lindenmayer, J. P., Keith, S. J., Lesem, M., & Karcher, K. (2003). Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*, 160(6), 1125-1132. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1125
- Kane, J. M., Rifkin, A., Woerner, M., Reardon, G., Sarantakos, S., Schiebel, D., & Ramos-Lorenzi, J. (1983). Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry*, 40(8), 893-896.
- Kantrowitz, J. T., & Citrome, L. (2008). Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opin Drug Saf*, 7(6), 761-769. doi: 10.1517/14740330802423234
- Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(7), 1081-1090. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.004
- Kapur, S., Remington, G., Zipursky, R. B., Wilson, A. A., & Houle, S. (1995). The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci*, 57(10), P1103-107.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., & Houle, S. (2000). Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157(4), 514-520.
- Kapur, S., Zipursky, R. B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156(2), 286-293. doi: 10.1176/ajp.156.2.286
- Kapur, S., Zipursky, R. B., Remington, G., Jones, C., DaSilva, J., Wilson, A. A., & Houle, S. (1998). 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry*, 155(7), 921-928.
- Karlsson, P., Farde, L., Halldin, C., Sedvall, G., Ynddal, L., & Sloth-Nielsen, M. (1995). Oral administration of NNC 756--a placebo controlled PET study of D1-dopamine receptor occupancy and pharmacodynamics in man. *Psychopharmacology (Berl)*, 119(1), 1-8.
- Kassahun, K., Mattiuz, E., Nyhart, E., Jr., Obermeyer, B., Gillespie, T., Murphy, A., . . . Lemberger, L. (1997). Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos*, 25(1), 81-93.
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13(2), 197-212.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Kelly, D. L., Conley, R. R., & Tamminga, C. A. (1999). Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophr Res*, 40(2), 101-104.
- Kemp, D. E., Ganocy, S. J., Brecher, M., Carlson, B. X., Edwards, S., Eudicone, J. M., . . . Calabrese, J. R. (2011). Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord*, 130(1-2), 171-179. doi: 10.1016/j.jad.2010.10.026
- Khashan, A. S., Abel, K. M., McNamee, R., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Baker, P. N., . . . Mortensen, P. B. (2008). Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry*, 65(2), 146-152. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.20
- Killackey, E. (2009). Psychosocial and psychological interventions in early psychosis: essential elements for recovery. *Early Interv Psychiatry*, 3 Suppl 1, S17-21. doi: 10.1111/j.1751-7893.2009.00126.x
- Killackey, E., Jackson, H. J., & McGorry, P. D. (2008). Vocational intervention in first-episode psychosis: individual placement and support v. treatment as usual. *Br J Psychiatry*, 193(2), 114-120. doi: 10.1192/bjp.bp.107.043109
- Killackey, E., Jorm, A., Alvarez-Jimenez, M., McCann, T. V., Hides, L., & Couineau, A. L. (2008). Do we do what we know works, and if not why not? *Aust NZ J Psychiatry*, 42(6), 439-444. doi: 10.1080/00048670802050652

- Kim, K. A., Park, P. W., Liu, K. H., Kim, K. B., Lee, H. J., Shin, J. G., & Park, J. Y. (2008). Effect of rifampin, an inducer of CYP3A and P-glycoprotein, on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol*, *48*(1), 66-72. doi: 10.1177/0091270007309888
- Kinon, B. J., Chen, L., Ascher-Svanum, H., Stauffer, V. L., Kollack-Walker, S., Zhou, W., . . . Kane, J. M. (2010). Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *35*(2), 581-590. doi: 10.1038/npp.2009.164
- Kinon, B. J., Volavka, J., Stauffer, V., Edwards, S. E., Liu-Seifert, H., Chen, L., . . . Citrome, L. (2008). Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol*, *28*(4), 392-400. doi: 10.1097/JCP.0b013e31817e63a5
- Kirschbaum, K. M., Henken, S., Hiemke, C., & Schmitt, U. (2008). Pharmacodynamic consequences of P-glycoprotein-dependent pharmacokinetics of risperidone and haloperidol in mice. *Behav Brain Res*, *188*(2), 298-303. doi: 10.1016/j.bbr.2007.11.009
- Kirschbaum, K. M., Muller, M. J., Malevani, J., Mobascher, A., Burchardt, C., Piel, M., & Hiemke, C. (2008). Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry*, *9*(3), 212-218. doi: 10.1080/15622970701361255
- Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*, *41*(2), 67-76. doi: 10.1080/03602530902722679
- Knegtering, R., Baselmans, P., Castelein, S., Bosker, F., Bruggeman, R., & van den Bosch, R. J. (2005). Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry*, *162*(5), 1010-1012. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.1010
- Kodesh, A., Goldshtein, I., Gelkopf, M., Goren, I., Chodick, G., & Shalev, V. (2012). Epidemiology and comorbidity of severe mental illnesses in the community: findings from a computerized mental health registry in a large Israeli health organization. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *47*(11), 1775-1782.
- Komossa, K., Depping, A. M., Gaudchau, A., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd008121. doi: 10.1002/14651858.CD008121.pub2
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Duggan, L., . . . Leucht, S. (2010). Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD006654. doi: 10.1002/14651858.CD006654.pub2
- Kontaxakis, V. P., Havaki-Kontaxaki, B. J., Stamouli, S. S., & Christodoulou, G. N. (2000). Optimal risperidone dose in drug-naive, first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(7), 1178-1179.
- Kopala, L. C., Fredrikson, D., Good, K. P., & Honer, W. G. (1996). Symptoms in neuroleptic-naive, first-episode schizophrenia: response to risperidone. *Biol Psychiatry*, *39*(4), 296-298. doi: 10.1016/0006-3223(95)00500-5
- Kopala, L. C., Good, K. P., & Honer, W. G. (1997). Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, *17*(4), 308-313.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, *6*(3), 243-250.
- Lader, M., & Taylor, D. (2009). Clinical psychopharmacology. In B. K. Puri & I. Treasaden (Eds.), *Psychiatry: an evidence-based text* (pp. 893-921). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Laika, B., Leucht, S., Heres, S., Schneider, H., & Steimer, W. (2010). Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J*, *10*(1), 20-29. doi: 10.1038/tpj.2009.32
- Lambert, M., Haro, J. M., Novick, D., Edgell, E. T., Kennedy, L., Ratcliffe, M., & Naber, D. (2005). Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings: six months tolerability results from the European Schizophrenia Out-patient Health Outcomes study. *Acta Psychiatr Scand*, *111*(3), 232-243. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00451.x

- Lambert, T. J., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2003). Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust*, *178 Suppl*, S67-70.
- Lane, H. Y., & Chang, W. H. (1999). Clozapine versus risperidone in treatment-refractory schizophrenia: possible impact of dosing strategies. *J Clin Psychiatry*, *60*(7), 487-488.
- Lane, H. Y., Chiu, W. C., Chou, J. C., Wu, S. T., Su, M. H., & Chang, W. H. (2000). Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry*, *61*(3), 209-214.
- Lane, H. Y., Guo, S. C., Hwang, T. J., Chen, Y. S., Cheng, J. J., Lee, Y. C., . . . Chang, W. H. (2002). Effects of olanzapine plasma concentrations on depressive symptoms in schizophrenia: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, *22*(5), 530-532.
- Larson, M. K., Walker, E. F., & Compton, M. T. (2010). Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother*, *10*(8), 1347-1359. doi: 10.1586/ern.10.93
- Lauriello, J., & Keith, S. J. (2005). Evidence-Based Reviews Using IM antipsychotics: Lessons from clinical practice Long-acting risperidone reopens the discussion of injectable agents' role. *Current Psychiatry*, *4*(4), 44-53.
- Lavalaye, J., Linszen, D. H., Booij, J., Reneman, L., Gersons, B. P., & van Royen, E. A. (1999). Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, *92*(1), 33-44.
- Lee, H. S., Tan, C. H., Khoo, Y. M., Chee, K. T., Wong, K. E., Chong, S. A., . . . Chan, A. (1999). Serum concentrations and clinical effects of risperidone in schizophrenic patients in Singapore--a preliminary report. *Br J Clin Pharmacol*, *47*(4), 460-461.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., & Kreyenbuhl, J. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, *161*(2 Suppl), 1-56.
- Leucht, S., Busch, R., Hamann, J., Kissling, W., & Kane, J. M. (2005). Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry*, *57*(12), 1543-1549. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.023
- Leucht, S., Busch, R., Kissling, W., & Kane, J. M. (2007). Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *68*(3), 352-360.
- Leucht, S., Correll, C. U., & Kane, J. M. (2011). Approaches to treatment resistant patients. In D. R. Weinberger (Ed.), *Schizophrenia* (3rd ed.). West Sussex, UK: Blackwell Publishing.
- Leucht, S., Davis, J. M., Engel, R. R., Kane, J. M., & Wagenpfeil, S. (2007). Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology*, *32*(9), 1903-1910. doi: 10.1038/sj.npp.1301325
- Levine, S., Deo, R., & Mahadevan, K. (1987). A comparative trial of a new antidepressant, fluoxetine. *Br J Psychiatry*, *150*, 653-655.
- Lewis, R. (1998). Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. *Can J Psychiatry*, *43*(6), 596-604.
- Leysen, J. E., Gommeren, W., Eens, A., de Chaffoy de Courcelles, D., Stoof, J. C., & Janssen, P. A. (1988). Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther*, *247*(2), 661-670.
- Leysen, J. E., Janssen, P. M., Gommeren, W., Wynants, J., Pauwels, P. J., & Janssen, P. A. (1992). In vitro and in vivo receptor binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and ocapiperidone. *Mol Pharmacol*, *41*(3), 494-508.
- Licht, R. W., Olesen, O. V., Friis, P., & Laustsen, T. (2000). Olanzapine serum concentrations lowered by concomitant treatment with carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol*, *20*(1), 110-112.
- Lieberman, J. A. (1993). Prediction of outcome in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *54 Suppl*, 13-17.
- Lieberman, J. A. (1996). Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry*, *57 Suppl 11*, 68-71.

- Lieberman, J. A. (2002). Investigating the early stages of schizophrenia: the hillside prospective study of first episode schizophrenia. In R. B. Zipursky & S. C. Schulz (Eds.), *The Early Stages of Schizophrenia* (pp. 55-79). Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Lieberman, J. A. (2006). Neurobiology and the natural history of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *67*(10), e14.
- Lieberman, J. A., Jarskog, L. F., & Malaspina, D. (2006). Preventing clinical deterioration in the course of schizophrenia: the potential for neuroprotection. *J Clin Psychiatry*, *67*(6), 983-990.
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, *50*(11), 884-897.
- Lieberman, J. A., Phillips, M., Gu, H., Stroup, S., Zhang, P., Kong, L., . . . Hamer, R. M. (2003). Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*, *28*(5), 995-1003. doi: 10.1038/sj.npp.1300157
- Lieberman, J. A., Sheitman, B., Chakos, M., Robinson, D., Schooler, N., & Keith, S. (1998). The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol*, *18*(2 Suppl 1), 20S-24S.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., & Perkins, D. O. (2007). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*: American Psychiatric Publishing.
- Lieberman, J. A., Tollefson, G., Tohen, M., Green, A. I., Gur, R. E., Kahn, R., . . . Hamer, R. M. (2003). Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*, *160*(8), 1396-1404.
- Lin, J. H. (2003). Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev*, *55*(1), 53-81.
- Lin, J. H., Chiba, M., & Baillie, T. A. (1999). Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized? *Pharmacol Rev*, *51*(2), 135-158.
- Lin, J. H., & Yamazaki, M. (2003). Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, *42*(1), 59-98. doi: 10.2165/00003088-200342010-00003
- Lin, Y. C., Ellingrod, V. L., Bishop, J. R., & Miller, D. D. (2006). The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Ther Drug Monit*, *28*(5), 668-672. doi: 10.1097/01.ftd.0000246761.82377.a6
- Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Citrome, L., Sheitman, B., McEvoy, J. P., . . . Lieberman, J. A. (2003). Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, *160*(2), 290-296. doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.290
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *334*, 1-100.
- Linnet, K., & Ejsing, T. B. (2008). A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, *18*(3), 157-169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.003
- Linnet, K., & Olesen, O. V. (2002). Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit*, *24*(4), 512-517.
- Liu, H. C., Chang, W. H., Wei, F. C., Lin, S. K., Lin, S. K., & Jann, M. W. (1996). Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*, *18*(2), 200-207.
- Loonen, A. J., Doorschot, C. H., Oostelbos, M. C., & Sitsen, J. M. (1999). Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*, *10*(1), 51-57.

- Lopez, L. V., & Kane, J. M. (2013). Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: a review of the literature. *Schizophr Res*, *147*(2-3), 368-374. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.002
- Loscher, W., & Potschka, H. (2005). Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*, *2*(1), 86-98. doi: 10.1602/neurorx.2.1.86
- Lostia, A. M., Mazzarini, L., Pacchiarotti, I., Lionetto, L., De Rossi, P., Sanna, L., . . . Tatarelli, R. (2009). Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response. *Ther Drug Monit*, *31*(4), 475-481. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181aa4780
- Lu, Y., Yan, Y., & Wang, X. F. (2004). Antiepileptic drug-induced multidrug resistance P-glycoprotein overexpression in astrocytes cultured from rat brains. *Chin Med J (Engl)*, *117*(11), 1682-1686.
- Lucas, R. A., Gilfillan, D. J., & Bergstrom, R. F. (1998). A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanism. *Eur J Clin Pharmacol*, *54*(8), 639-643.
- Lyons, M. J., Bar, J. L., Kremen, W. S., Toomey, R., Eisen, S. A., Goldberg, J., . . . Tsuang, M. (2002). Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia: a discordant twin study. *J Abnorm Psychol*, *111*(4), 687-693.
- Macias, W. L., Bergstrom, R. F., Cerimele, B. J., Kassahun, K., Tatum, D. E., & Callaghan, J. T. (1998). Lack of effect of olanzapine on the pharmacokinetics of a single aminophylline dose in healthy men. *Pharmacotherapy*, *18*(6), 1237-1248.
- Mackay, T. F. C. (2014). Epistasis and Quantitative Traits: Using Model Organisms to Study Gene-Gene Interactions. *Nature Reviews. Genetics*, *15*(1), 22-33.
- Mackin, P., Bishop, D., Watkinson, H., Gallagher, P., & Ferrier, I. N. (2007). Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry*, *191*, 23-29. doi: 10.1192/bjp.bp.106.031716
- Malla, A., Norman, R., Scholten, D., Townsend, L., Manchanda, R., Takhar, J., & Haricharan, R. (2004). A comparison of two novel antipsychotics in first episode non-affective psychosis: one-year outcome on symptoms, motor side effects and cognition. *Psychiatry Res*, *129*(2), 159-169. doi: 10.1016/j.psychres.2004.07.008
- Malla, A. K., Norman, R. M., Scholten, D. J., Zirul, S., & Kotteda, V. (2001). A comparison of long-term outcome in first-episode schizophrenia following treatment with risperidone or a typical antipsychotic. *J Clin Psychiatry*, *62*(3), 179-184.
- Mannens, G., Huang, M. L., Meuldermans, W., Hendrickx, J., Woestenborghs, R., & Heykants, J. (1993). Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos*, *21*(6), 1134-1141.
- Marder, S. R., & Meibach, R. C. (1994). Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *151*(6), 825-835. doi: 10.1176/ajp.151.6.825
- Markianos, M., Hatzimanolis, J., & Lykouras, L. (1999). Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*, *143*(3), 270-272.
- Markowitz, J. S., & DeVane, C. L. (1999). Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentration. *J Clin Psychopharmacol*, *19*(3), 289-291.
- Martínez Ortega, J. M., & Gurpegui, M. (2004). Tabaco y esquizofrenia. *Adicciones*, *16*(Supl.2), 13.
- Mauri, M. C., Laini, V., Boscati, L., Rudelli, R., Salvi, V., Orlandi, R., & Papa, P. (2001). Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels. *Eur Psychiatry*, *16*(1), 57-63.
- Mauri, M. C., Steinhilber, C. P., Marino, R., Invernizzi, E., Fiorentini, A., Cerveri, G., . . . Barale, F. (2005). Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry*, *20*(1), 55-60. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.009
- Mauri, M. C., Volonteri, L. S., Colasanti, A., Fiorentini, A., De Gaspari, I. F., & Bareggi, S. R. (2007). Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet*, *46*(5), 359-388. doi: 10.2165/00003088-200746050-00001

- May, P. R., Tuma, A. H., Dixon, W. J., Yale, C., Thiele, D. A., & Kraude, W. H. (1981). Schizophrenia. A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 38(7), 776-784.
- Maya, J. D. (2007). Farmacocinética: eliminación. *Medwave*, 7(5), e3450. <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3450>
doi:10.5867/medwave.2007.05.3450
- Maya, J. F., Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Cerimele, B. J., Kassahun, K., Nyhart, E. H., Jr., & Brater, D. C. (1997). Olanzapine and warfarin drug interaction. *Clin Pharmacol Ther*, 61(2), 182.
- Mayerhoff, D. I., Loebel, A. D., Alvir, J. M., Szymanski, S. R., Geisler, S. H., Borenstein, M., & Lieberman, J. A. (1994). The deficit state in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151(10), 1417-1422. doi: 10.1176/ajp.151.10.1417
- McEvoy, J. P., Hogarty, G. E., & Steingard, S. (1991). Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry*, 48(8), 739-745.
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., . . . Strakowski, S. D. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*, 164(7), 1050-1060. doi: 10.1176/ajp.2007.164.7.1050
- McGorry, P. D. (2010). Staging in neuropsychiatry: a heuristic model for understanding, prevention and treatment. *Neurotox Res*, 18(3-4), 244-255. doi: 10.1007/s12640-010-9179-x
- McGorry, P. D., Cocks, J., Power, P., Burnett, P., Harrigan, S., & Lambert, T. (2011). Very low-dose risperidone in first-episode psychosis: a safe and effective way to initiate treatment. *Schizophr Res Treatment*, 2011, 631690. doi: 10.1155/2011/631690
- McGorry, P. D., Killackey, E., & Yung, A. (2008). Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*, 7(3), 148-156.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164(12), 1791-1802. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906
- Medalia, A., & Choi, J. (2009). Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, 19(3), 353-364. doi: 10.1007/s11065-009-9097-y
- Medori, R., Mannaert, E., & Grunder, G. (2006). Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(4), 233-240. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.10.006
- Melkersson, K. I., Hulting, A. L., & Brismar, K. E. (2000). Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry*, 61(10), 742-749.
- Menezes, N. M., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med*, 36(10), 1349-1362. doi: 10.1017/S0033291706007951
- Mental Health Evaluation & Community Consultation Unit, M. H. E. C. C. U. (2000). *Early Psychosis: A Guide for Physicians*. Retrieved from www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2000/EarlyPsychosis_PhysicianGuide.pdf
- Mercader Bigas, J. M., Brunet Vega, A., Guillamat Thomas, R., & Vallès Callol, V. (2010). Psicofarmacogenética. In M. Salazar Vallejo, C. Peralta Rodrigo & F. J. Pastor Ruiz (Eds.), *Tratado de Psicofarmacología* (2nd ed., pp. 50-64). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Merlo, M. C., Hofer, H., Gekle, W., Berger, G., Ventura, J., Panhuber, I., . . . Marder, S. R. (2002). Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry*, 63(10), 885-891.
- Miceli, J. J., Anziano, R. J., Robarge, L., Hansen, R. A., & Laurent, A. (2000). The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 49 Suppl 1, 65s-70s.
- Migliardi, G., D'Arrigo, C., Santoro, V., Bruno, A., Cortese, L., Campolo, D., . . . Spina, E. (2007). Effect of topiramate on plasma concentrations of clozapine, olanzapine, risperidone, and

- quetiapine in patients with psychotic disorders. *Clin Neuropharmacol*, 30(2), 107-113. doi: 10.1097/01.wnf.0000240955.49315.65
- Miles, C. P. (1977). Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis*, 164(4), 231-246.
- Miller, B., Messias, E., Miettunen, J., Alaraisanen, A., Jarvelin, M. R., Koponen, H., . . . Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull*, 37(5), 1039-1047. doi: 10.1093/schbul/sbq011
- Minozzi, S., Davoli, M., Bargagli, A. M., Amato, L., Vecchi, S., & Perucci, C. A. (2010). An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev*, 29(3), 304-317. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00132.x
- Mintz, A. R., Dobson, K. S., & Romney, D. M. (2003). Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 61(1), 75-88.
- Modestin, J., Zarro, I., & Waldvogel, D. (1992). A study of suicide in schizophrenic in-patients. *Br J Psychiatry*, 160, 398-401.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56(8), 749-754.
- Molina Rodríguez, V. (2013). *La psicosis: Ideas sobre la locura*. [Kindle edition], Retrieved from <http://www.amazon.es/La-psicosis-Ideas-locura-referencia-ebook/dp/B00E92UYX8>
- Montes, J. M., Ciudad, A., Gascon, J., & Gomez, J. C. (2003). Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(4), 667-674. doi: 10.1016/s0278-5846(03)00077-0
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Moons, T., De Roo, M., Claes, S., & Dom, G. (2011). Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*, 12(8), 1193-1211.
- Moore, T. A., Buchanan, R. W., Buckley, P. F., Chiles, J. A., Conley, R. R., Crismon, M. L., . . . Miller, A. L. (2007). The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*, 68(11), 1751-1762.
- Moore, T. R., Hill, A. M., & Panguluri, S. K. (2014). Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice. *Recent Pat Biotechnol*, 8(2), 152-159.
- Muller-Spahn, F. (1992). Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double-blind parallel-group study versus haloperidol. The International Risperidone Research Group. *Clin Neuropharmacol*, 15 Suppl 1 Pt A, 90a-91a.
- Muscattello, M. R., Pacetti, M., Cacciola, M., La Torre, D., Zoccali, R., D'Arrigo, C., . . . Spina, E. (2005). Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia*, 46(5), 771-774. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.71104.x
- Myles, N., Newall, H. D., Curtis, J., Nielssen, O., Shiers, D., & Large, M. (2012). Tobacco use before, at, and after first-episode psychosis: a systematic meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 73(4), 468-475. doi: 10.4088/JCP.11r07222
- Naheed, M., & Green, B. (2001). Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin*, 17(3), 223-229. doi: 10.1185/0300799039117069
- Nakajima, M., Yokoi, T., Mizutani, M., Kinoshita, M., Funayama, M., & Kamataki, T. (1999). Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem*, 125(4), 803-808.
- Nasrallah, H. (2003). A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 1, 83-96.
- Nasrallah, H. A. (2008). Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*, 13(1), 27-35. doi: 10.1038/sj.mp.4002066
- National Institutes of Health (NIH). (2014). Medications for patients with first episode psychosis may not meet guidelines. Retrieved 31 March 2016, from <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/medications-patients-first-episode-psychosis-may-not-meet-guidelines>

- Nazirizadeh, Y., Vogel, F., Bader, W., Haen, E., Pfuhlmann, B., Grunder, G., . . . Hiemke, C. (2010). Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol*, *66*(8), 797-803. doi: 10.1007/s00228-010-0812-7
- Nemeroff, C. B. (1997). Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry*, *58 Suppl 10*, 45-49.
- Nesvag, R., Hendset, M., Refsum, H., & Tanum, L. (2006). Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr Scand*, *114*(1), 21-26. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00840.x
- Nesvag, R., & Tanum, L. (2005). Therapeutic drug monitoring of patients on risperidone depot. *Nord J Psychiatry*, *59*(1), 51-55. doi: 10.1080/08039480510018832
- Newcomer, J. W. (2005). Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*, *19 Suppl 1*, 1-93.
- Newcomer, J. W. (2007). Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*, *68 Suppl 4*, 8-13.
- Newcomer, J. W., & Haupt, D. W. (2006). The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*, *51*(8), 480-491.
- NICE. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE clinical guideline [CG178]* Retrieved from www.nice.org.uk/guidance/CG178/
- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M., & Volavka, J. (2004). Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 359-361. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.359
- Nordentoft, M., Jeppesen, P., Abel, M., Kassow, P., Petersen, L., Thorup, A., . . . Jorgensen, P. (2002). OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry Suppl*, *43*, s98-106.
- Nordentoft, M., Laursen, T. M., Agerbo, E., Qin, P., Hoyer, E. H., & Mortensen, P. B. (2004). Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. *Bmj*, *329*(7460), 261. doi: 10.1136/bmj.38133.622488.63
- Nordstrom, A. L., Farde, L., Nyberg, S., Karlsson, P., Halldin, C., & Sedvall, G. (1995). D1, D2, and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, *152*(10), 1444-1449.
- Nordstrom, A. L., Farde, L., Wiesel, F. A., Forslund, K., Pauli, S., Halldin, C., & Uppfeldt, G. (1993). Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, *33*(4), 227-235.
- Nozawa, M., Ohnuma, T., Matsubara, Y., Sakai, Y., Hatano, T., Hanzawa, R., . . . Arai, H. (2008). The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit*, *30*(1), 35-40. doi: 10.1097/FTD.0b013e31816336fd
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*(1), 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Turner, L. R., Ventura, J., Becker, D. R., & Drake, R. E. (2008). Individual placement and support for individuals with recent-onset schizophrenia: integrating supported education and supported employment. *Psychiatr Rehabil J*, *31*(4), 340-349. doi: 10.2975/31.4.2008.340.349
- Nyberg, S., Eriksson, B., Oxenstierna, G., Halldin, C., & Farde, L. (1996). *PET study of D2- and 5-HT₂ receptor occupancy induced by risperidone in schizophrenic patients*. Paper presented at the Am Coll Neuropsychopharmacol.
- Nyberg, S., Eriksson, B., Oxenstierna, G., Halldin, C., & Farde, L. (1999). Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 869-875. doi: 10.1176/ajp.156.6.869

- Nyberg, S., Nordstrom, A. L., Halldin, C., & Farde, L. (1995). Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int Clin Psychopharmacol*, *10 Suppl 3*, 81-85.
- O'Donovan, M. C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., . . . Cloninger, C. R. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, *40*(9), 1053-1055. doi: 10.1038/ng.201
- Odou, P., Levron, J., Luyckx, M., Brunet, C., & Robert, H. (2000). Risperidone drug monitoring. *Clinical Drug Investigation*, *19*(4), 283-292.
- Olesen, O. V. (1998). Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. Therapeutic threshold value for serum clozapine concentrations. *Clin Pharmacokinet*, *34*(6), 497-502. doi: 10.2165/00003088-199834060-00005
- Olesen, O. V., Licht, R. W., Thomsen, E., Bruun, T., Viftrup, J. E., & Linnet, K. (1998). Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit*, *20*(4), 380-384.
- Olesen, O. V., & Linnet, K. (1997). Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in serum from patients comedicated with other psychotropic drugs. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, *698*(1-2), 209-216.
- Olesen, O. V., & Linnet, K. (1998). Determination of olanzapine in serum by high-performance liquid chromatography using ultraviolet detection considering the easy oxidability of the compound and the presence of other psychotropic drugs. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, *714*(2), 309-315.
- Olesen, O. V., & Linnet, K. (1999). Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit*, *21*(1), 87-90.
- Oliva-Moreno, J., López-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R., Montejo-González, A. L., & Duque-González, B. (2006). The costs of schizophrenia in Spain. *The European Journal of Health Economics*, *7*(3), 179-184.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*, *10*(3), 799-812.
- Owen, A., Goldring, C., Morgan, P., Park, B. K., & Pirmohamed, M. (2006). Induction of P-glycoprotein in lymphocytes by carbamazepine and rifampicin: the role of nuclear hormone response elements. *Br J Clin Pharmacol*, *62*(2), 237-242. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02587.x
- Owen, M. J. (2012). Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*, *38*(5), 904-907. doi: 10.1093/schbul/sbs103
- Park, J. Y., Kim, K. A., Park, P. W., Lee, O. J., Kang, D. K., Shon, J. H., . . . Shin, J. G. (2006). Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, *79*(6), 590-599. doi: 10.1016/j.clpt.2006.02.008
- Park, P. W., Seo, Y. H., Ahn, J. Y., Kim, K. A., & Park, J. Y. (2009). Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients. *J Clin Pharm Ther*, *34*(5), 569-574. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01057.x
- Patel, M. X., Bowskill, S., Couchman, L., Lay, V., Taylor, D., Spencer, E. P., & Flanagan, R. J. (2011). Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol*, *31*(4), 411-417. doi: 10.1097/JCP.0b013e318221b408
- Penzak, S. R., Hon, Y. Y., Lawhorn, W. D., Shirley, K. L., Spratlin, V., & Jann, M. W. (2002). Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, *22*(4), 366-370.
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., . . . Kieseppä, T. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(1), 19-28.
- Peralta Martín, V., & Cuesta Zorita, M. (1994). Validacion de la escala de los sindromes positivo y negativo (IPANSS) en una muestra de esquizofrenicos espanoles. *Actas Luso Espanolas de Neurologia Psiquiatria y Ciencias Afines*, *22*(4), 171-177.

- Peralta, V., & Cuesta, M. (2009). Esquizofrenia y psicosis relacionadas. In T. Palomo & M. A. Jiménez-Arriero (Eds.), *Manual de Psiquiatría* (pp. 267-283). Madrid: Grupo ENE, SA.
- Perez-Iglesias, R., Martínez-García, O., Pardo-García, G., Amado, J. A., García-Unzueta, M. T., Tabares-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2014). Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol*, *17*(1), 41-51. doi: 10.1017/s1461145713001053
- Perry, P. J., Argo, T. R., Carnahan, R. M., Lund, B. C., Holman, T. L., Ellingrod, V. L., & Miller, D. (2005). The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol*, *25*(3), 250-254.
- Perry, P. J., Lund, B. C., Sanger, T., & Beasley, C. (2001). Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J Clin Psychopharmacol*, *21*(1), 14-20.
- Perry, P. J., Sanger, T., & Beasley, C. (1997). Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, *17*(6), 472-477.
- Peuskens, J. (1995). Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry*, *166*(6), 712-726; discussion 727-733.
- Piskulic, D., Barbato, M., Liu, L., & Addington, J. (2015). Pilot study of cognitive remediation therapy on cognition in young people at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res*, *225*(1-2), 93-98. doi: 10.1016/j.psychres.2014.10.021
- Plesnicar, B. K., Zalar, B., Breskvar, K., & Dolzan, V. (2006). The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol*, *20*(6), 829-833. doi: 10.1177/0269881106062894
- Pletnikov, M., & Waddington, J. (2016). *Modeling the Psychopathological Dimensions of Schizophrenia: From Molecules to Behavior* (1st ed.). Amsterdam: Academic Press.
- Preskorn, S. H. (2009). Patients who do not respond to the "usual" dose: why Terry fell off the dose-response curve. *J Psychiatr Pract*, *15*(6), 460-466. doi: 10.1097/01.pra.0000364288.01328.44
- Preskorn, S. H., & Fast, G. A. (1991). Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry*, *52 Suppl*, 23-33.
- Price, M. C., & Hoffman, D. W. (1997). Therapeutic drug monitoring of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in serum with solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit*, *19*(3), 333-337.
- Prior, T. I., & Baker, G. B. (2003). Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*, *28*(2), 99-112.
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*(7256), 748-752. doi: 10.1038/nature08185
- Quintin, P., & Thomas, P. (2004). [Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes]. *Encephale*, *30*(6), 583-589.
- Rabinowitz, J., & Davidson, M. (2001). Risperidone versus haloperidol in long-term hospitalized chronic patients in a double blind randomized trial: a post hoc analysis. *Schizophr Res*, *50*(1-2), 89-93.
- Ramos, A., Seoane, C. R., Rosa, I., Alonso, J., Bader, V., Korth, C., . . . Requena, J. R. (2012). DISC-1 regula la expresión del neuropéptido antidepresivo VGF en neuronas.
- Rao, T. A., Hiemke, C., Grasmader, K., & Baumann, P. (2001). [Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *69*(12), 580-582. doi: 10.1055/s-2001-19184
- Relly, T. M., & Heylen, S. L. E. (1996). Guidelines for the practical use of risperidone. In J. M. Kane, H. J. Moller & F. Awouters (Eds.), *Serotonin in Antipsychotic Treatment. Mechanism and Clinical Practice*. (pp. 357-368). New York: Marcel Dekker.
- Remington, G., Kapur, S., & Zipursky, R. B. (1998). Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, *172*(33), 66-70.

- Remington, G., Mamo, D., Labelle, A., Reiss, J., Shammi, C., Mannaert, E., . . . Kapur, S. (2006). A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry*, *163*(3), 396-401. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.396
- Remington, G. J., & Adams, M. E. (1995). Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry*, *40*(3 Suppl 1), S5-11.
- Remmerie, B. M., Sips, L. L., de Vries, R., de Jong, J., Schothuis, A. M., Hooijschuur, E. W., & van de Merbel, N. C. (2003). Validated method for the determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, *783*(2), 461-472.
- Richelson, E. (1999). Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry*, *60* Suppl 10, 5-14.
- Riedel, M., Schwarz, M. J., Strassnig, M., Spellmann, I., Muller-Arends, A., Weber, K., . . . Moller, H. J. (2005). Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *255*(4), 261-268. doi: 10.1007/s00406-004-0556-4
- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., . . . Lieberman, J. A. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(3), 241-247.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B., . . . Lieberman, J. A. (1999). Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, *156*(4), 544-549.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Napolitano, B., Patel, R. C., Sevy, S. M., Gunduz-Bruce, H., . . . Kane, J. M. (2006). Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry*, *163*(12), 2096-2102. doi: 10.1176/appi.ajp.163.12.2096
- Rosen, K., & Garety, P. (2005). Predicting recovery from schizophrenia: a retrospective comparison of characteristics at onset of people with single and multiple episodes. *Schizophr Bull*, *31*(3), 735-750.
- Ruschena, D., Mullen, P. E., Burgess, P., Cordner, S. M., Barry-Walsh, J., Drummer, O. H., . . . Wallace, C. (1998). Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, *172*, 331-336.
- Russell, J. M., & Mackell, J. A. (2001). Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*, *15*(7), 537-551.
- Sagud, M., Mihaljevic-Peles, A., Muck-Seler, D., Pivac, N., Vuksan-Cusa, B., Brataljenovic, T., & Jakovljevic, M. (2009). Smoking and schizophrenia. *Psychiatr Danub*, *21*(3), 371-375.
- Saito, M., Yasui-Furukori, N., Nakagami, T., Furukori, H., & Kaneko, S. (2005). Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, *25*(6), 527-532.
- Sajatovic, M., Velligan, D. I., Weiden, P. J., Valenstein, M. A., & Ogedegbe, G. (2010). Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res*, *69*(6), 591-599. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.007
- Salimi, K., Jarskog, L. F., & Lieberman, J. A. (2009). Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia: a comparative review. *CNS Drugs*, *23*(10), 837-855. doi: 10.2165/11314280-000000000-00000
- Salokangas, R. K., Saarijarvi, S., Taiminen, T., Lehto, H., Niemi, H., Ahola, V., & Syvalahti, E. (1997). Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*, *23*(1), 55-60. doi: 10.1016/S0920-9964(96)00083-7
- Sampedro, M. C., Unceta, N., Gomez-Caballero, A., Callado, L. F., Morentin, B., Goicolea, M. A., . . . Barrio, R. J. (2012). Screening and quantification of antipsychotic drugs in human brain tissue by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to postmortem diagnostics of forensic interest. *Forensic Sci Int*, *219*(1-3), 172-178. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.01.002
- Sanger, T. M., Lieberman, J. A., Tohen, M., Grundy, S., Beasley, C., Jr., & Tollefson, G. D. (1999). Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, *156*(1), 79-87.
- Santoro, V., D'Arrigo, C., Spina, E., Mico, U., Muscatello, M. R., & Zoccali, R. (2010). Effect of adjunctive duloxetine on the plasma concentrations of clozapine, olanzapine, and

- risperidone in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 30(5), 634-636. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181ee2afe
- Sartorius, N., Jablensky, A., Ernberg, G., Leff, J., Korten, A., & Gulbinat, W. (1987). Course of schizophrenia in different countries: Some results of a WHO international comparative 5 year follow up study. In H. Hafner, W. F. Gattaz & W. Janzarik (Eds.), *Search for the Causes of Schizophrenia* (pp. 107-113). Berlin: Springer Verlag.
- Sasongko, L., Link, J. M., Muzi, M., Mankoff, D. A., Yang, X., Collier, A. C., . . . Unadkat, J. D. (2005). Imaging P-glycoprotein transport activity at the human blood-brain barrier with positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther*, 77(6), 503-514. doi: 10.1016/j.clpt.2005.01.022
- Sauriol, L., Laporta, M., Edwardes, M. D., Deslandes, M., Ricard, N., & Suissa, S. (2001). Meta-analysis comparing newer antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: evaluating the indirect approach. *Clin Ther*, 23(6), 942-956.
- Scordo, M. G., Spina, E., Facciola, G., Avenoso, A., Johansson, I., & Dahl, M. L. (1999). Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)*, 147(3), 300-305.
- Schennach-Wolff, R., Seemuller, F. H., Mayr, A., Maier, W., Klingberg, S., Heuser, I., . . . Riedel, M. (2010). An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 196(6), 460-466. doi: 10.1192/bjp.bp.109.069328
- Schinkel, A. H. (1999). P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, 36(2-3), 179-194.
- Schinkel, A. H., & Jonker, J. W. (2003). Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev*, 55(1), 3-29.
- Schooler, N., Rabinowitz, J., Davidson, M., Emsley, R., Harvey, P. D., Kopala, L., . . . De Smedt, G. (2005). Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*, 162(5), 947-953. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.947
- Schotte, A., Janssen, P. F., Gommeren, W., Luyten, W. H., Van Gompel, P., Lesage, A. S., . . . Leysen, J. E. (1996). Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)*, 124(1-2), 57-73.
- Seeman, M. V. (1986). Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand*, 73(6), 609-617.
- Seeman, M. V. (2004). Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 161(8), 1324-1333. doi: 10.1176/appi.ajp.161.8.1324
- Segarra Echebarría, R., Eguíluz Uruchurtu, I., & Gutiérrez Fraile, M. (2014). Curso evolutivo y pronóstico de los primeros episodios de psicosis del espectro esquizofrénico. In R. Segarra Echebarría, I. Eguíluz Uruchurtu, A. Zabala Rabadán & M. Gutiérrez Fraile (Eds.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión crítica* (1ª ed., pp. 105-117). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Sheitman, B. B., Lee, H., Strous, R., & Lieberman, J. A. (1997). The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophr Bull*, 23(4), 653-661.
- Shiloh, R., Stryker, R., Weizman, A., & Nutt, D. J. (2006). *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy, Second Edition*: CRC Press.
- Sidhu, J., Job, S., Bullman, J., Francis, E., Abbott, R., Ascher, J., & Theis, J. G. (2006). Pharmacokinetics and tolerability of lamotrigine and olanzapine coadministered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 61(4), 420-426. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02598.x
- Singh, M. M., & Kay, S. R. (1975). A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*, 43(2), 103-113.
- Skogh, E., Reis, M., Dahl, M. L., Lundmark, J., & Bengtsson, F. (2002). Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit*, 24(4), 518-526.
- Snoeck, E., Van Peer, A., Sack, M., Horton, M., Mannens, G., Woestenborghs, R., . . . Heykants, J. (1995). Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)*, 122(3), 223-229.

- Soderberg, M. M., & Dahl, M. L. (2013). Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*, *14*(11), 1319-1336. doi: 10.2217/pgs.13.120
- Sommers, D. K., Snyman, J. R., van Wyk, M., Blom, M. W., Huang, M. L., & Levron, J. C. (1997). Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*, *12*(3), 141-145.
- Sotaniemi, E. A., Arranto, A. J., Pelkonen, O., & Pasanen, M. (1997). Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther*, *61*(3), 331-339. doi: 10.1016/s0009-9236(97)90166-1
- Sparshatt, A., Taylor, D., Patel, M. X., & Kapur, S. (2009). Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand*, *120*(6), 416-428. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01429.x
- Sparshatt, A., Taylor, D., Patel, M. X., & Kapur, S. (2010). A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry*, *71*(11), 1447-1456. doi: 10.4088/JCP.09r05060gre
- Sparshatt, A., Taylor, D., Patel, M. X., & Kapur, S. (2011). Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. *J Clin Psychiatry*, *72*(8), 1108-1123. doi: 10.4088/JCP.09r05739yel
- Spigset, O., Carleborg, L., Hedenmalm, K., & Dahlqvist, R. (1995). Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther*, *58*(4), 399-403. doi: 10.1016/0009-9236(95)90052-7
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Salemi, M., Scordo, M. G., Ancione, M., . . . Perucca, E. (2001). Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *153*(2), 238-243.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Salemi, M., Scordo, M. G., Giacobello, T., . . . Perucca, E. (2000). Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit*, *22*(4), 481-485.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Ancione, M., & Madia, A. (2001). Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit*, *23*(3), 223-227.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Ancione, M., Madia, A. G., . . . Perucca, E. (2000). Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*, *148*(1), 83-89.
- Spina, E., Avenoso, A., Scordo, M. G., Ancione, M., Madia, A., Gatti, G., & Perucca, E. (2002). Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol*, *22*(4), 419-423.
- Spina, E., Avenoso, A., Scordo, M. G., Ancione, M., Madia, A., & Levita, A. (2001). No effect of reboxetine on plasma concentrations of clozapine, risperidone, and their active metabolites. *Ther Drug Monit*, *23*(6), 675-678.
- Spina, E., D'Arrigo, C., Migliardi, G., Morgante, L., Zoccali, R., Ancione, M., & Madia, A. (2004). Plasma risperidone concentrations during combined treatment with sertraline. *Ther Drug Monit*, *26*(4), 386-390.
- Spina, E., & de Leon, J. (2007). Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *100*(1), 4-22. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00017.x
- Spina, E., & de Leon, J. (2014). Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, *10*(5), 721-746. doi: 10.1517/17425255.2014.885504
- Spina, E., & Italiano, D. (2015). Drug Interactions. In S. Shorvon, E. Perucca & J. Engel (Eds.), *The Treatment of Epilepsy* (4th ed.). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Spina, E., & Italiano, D. (2015). Drug interactions. . In S. Shorvon, E. Perucca & J. Engel (Eds.), *Treatment of epilepsy* (4th ed. ed., pp. 361-377). Oxford: Wiley-Blackwell Publishing Ltd.

- Spina, E., Pisani, F., & Perucca, E. (1996). Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet*, *31*(3), 198-214. doi: 10.2165/00003088-199631030-00004
- Stahl, S. M. (2014). *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*: Cambridge University Press.
- Steimer, W., Zopf, K., von Amelnunxen, S., Pfeiffer, H., Bachofer, J., Popp, J., . . . Leucht, S. (2005). Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem*, *51*(2), 376-385. doi: 10.1373/clinchem.2004.041327
- Stieffenhofner, V., Saglam, H., Schmidtman, I., Silver, H., Hiemke, C., & Konrad, A. (2011). Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry*, *44*(2), 55-59. doi: 10.1055/s-0030-1267178
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(12), 1187-1192. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Sumiyoshi, T., Kido, H., Sakamoto, H., Urasaki, K., Suzuki, K., Yamaguchi, N., . . . Yokogawa, K. (1994). In vivo dopamine-D2 and serotonin-5-HT₂ receptor binding study of risperidone and haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav*, *47*(3), 553-557.
- Suvisaari, J. M., Saarni, S. I., Perala, J., Suvisaari, J. V., Harkanen, T., Lonnqvist, J., & Reunanen, A. (2007). Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry*, *68*(7), 1045-1055.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*: Pharmaceutical Press.
- Szymanski, S., Masiar, S., Mayerhoff, D., Loebel, A., Geisler, S., Pollack, S., . . . Lieberman, J. (1994). Clozapine response in treatment-refractory first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *35*(4), 278-280.
- Tarrier, N., Lewis, S., Haddock, G., Bentall, R., Drake, R., Kinderman, P., . . . Dunn, G. (2004). Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, *184*, 231-239.
- Taylor, D., Ellison, Z., Ementon Shaw, L., Wickham, H., & Murray, R. (1998). Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacol*, *13*(1), 19-21.
- Taylor, D., Paton, C., & Kapur, S. (2015). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry* (12th ed.): John Wiley & Sons.
- The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. (2007, 23-Nov-2010). CYP1A2 allele nomenclature. *The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database* from <http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a2.htm>
- Thuerauf, N., & Fromm, M. F. (2006). The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *256*(5), 281-286. doi: 10.1007/s00406-006-0662-6
- Tiihonen, J., Halonen, P., Wahlbeck, K., Repo-Tiihonen, E., Hyvarinen, S., Eronen, M., . . . Tupala, E. (2005). Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry*, *66*(8), 1012-1015.
- Tizón, J. L., Ferrando, J., Artigue, J., Parra, B., Parés, A., Gomà, M., . . . Marzari, B. (2010). Psicosis y diferencias sociales: Comparando la prevalencia de las psicosis en dos medios urbanos diferenciados. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, *30*(2), 193-218.
- Tohen, M., Stoll, A. L., Strakowski, S. M., Faedda, G. L., Mayer, P. V., Goodwin, D. C., . . . Madigan, A. M. (1992). The McLean First-Episode Psychosis Project: six-month recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull*, *18*(2), 273-282.
- Tollefson, G. D., Sanger, T. M., Lu, Y., & Thieme, M. E. (1998). Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(3), 250-258.
- Topiwala, A., & Fazel, S. (2011). The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert Rev Neurother*, *11*(1), 53-63. doi: 10.1586/ern.10.180

- Touw, D. J., Neef, C., Thomson, A. H., & Vinks, A. A. (2005). Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit*, 27(1), 10-17.
- Tran, P., Beasley, C., & Street, J. (1996). *Olanzapine versus haloperidol: acute results of the multicenter international trial*. Paper presented at the 20th Congress of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP), Melbourne, Australia.
- Ucar, M., Neuvonen, M., Luurila, H., Dahlqvist, R., Neuvonen, P. J., & Mjorndal, T. (2004). Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol*, 59(12), 879-882. doi: 10.1007/s00228-003-0700-5
- Ueland, T., & Rund, B. R. (2004). A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 109(1), 70-74.
- Ueland, T., & Rund, B. R. (2005). Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 111(3), 193-201. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00503.x
- Ulrich, S., Baumann, B., Wolf, R., Lehmann, D., Peters, B., Bogerts, B., & Meyer, F. P. (2003). Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse--a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 41(1), 3-13.
- van Beijsterveldt, L. E., Geerts, R. J., Leysen, J. E., Megens, A. A., Van den Eynde, H. M., Meuldermans, W. E., & Heykants, J. J. (1994). Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 114(1), 53-62.
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374(9690), 635-645. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60995-8
- van Os, J., & Selten, J. P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry*, 172, 324-326.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveerse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., . . . Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*, 38(4), 661-671. doi: 10.1093/schbul/sbs050
- Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., Collier, D. A., & Lewis, C. M. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38(6), 1118-1123. doi: 10.1093/schbul/sbs096
- Veling, W., Susser, E., van Os, J., Mackenbach, J. P., Selten, J. P., & Hoek, H. W. (2008). Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry*, 165(1), 66-73. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030423
- Verdura Vizcaíno, E. J., Ballesteros Sanz, D., & Sanz-Fuentenebro, J. (2012). Monitorización de niveles de plasma de antipsicóticos atípicos. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(115), 499-519.
- Verma, S. K., Tan, C. H., Chan, Y. H., & Chong, S. A. (2005). Plasma risperidone levels and clinical response in patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 25(6), 609-611.
- Vicente-Herrero, M., Terradillos García, M., Capdevila Garcia, L. M., Ramírez Iñiguez De La Torre, M., & López-González, Á. A. (2013). La incapacidad temporal en España por algunas enfermedades psiquiátricas.(Trastornos esquizofrénicos, trastorno bipolar y trastornos ansiosos, depresivos y adaptativos). *Revista médica de Chile*, 141(2), 248-254.
- Virkkunen, M., Wahlbeck, K., Rissanen, A., Naukkarinen, H., & Franssila-Kallunki, A. (2002). Decrease of energy expenditure causes weight increase in olanzapine treatment - a case study. *Pharmacopsychiatry*, 35(3), 124-126. doi: 10.1055/s-2002-31521
- Vogel, F., Gansmuller, R., Leiblein, T., Dietmaier, O., Wassmuth, H., Grunder, G., & Hiemke, C. (2009). The use of ziprasidone in clinical practice: analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey. *Eur Psychiatry*, 24(3), 143-148. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.003
- Waade, R. B., Christensen, H., Rudberg, I., Refsum, H., & Hermann, M. (2009). Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit*, 31(2), 233-238. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181956726

- Wahlbeck, K., Tuunainen, A., Ahokas, A., & Leucht, S. (2001). Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)*, *155*(3), 230-233.
- Waldman, S. A. (2010). Interacciones fármaco-receptor. In S. A. Waldman & A. Terzic (Eds.), *Farmacología y terapéutica: principios para la práctica* (pp. 51-65): Manual Moderno.
- Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., & Hochman, K. M. (2004). Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol*, *55*, 401-430. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141950
- Wallerstedt, S. M., & Lindh, J. D. (2015). Prevalence of Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressants and Antipsychotics in Stockholm, Sweden: A Longitudinal Analysis. *Ther Drug Monit*, *37*(4), 461-465. doi: 10.1097/ftd.0000000000000167
- Wang, J.-S., Zhu, H.-J., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., & DeVane, C. L. (2006). Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein. *Psychopharmacology (Berl)*, *187*(4), 415-423.
- Wang, J. S., Taylor, R., Ruan, Y., Donovan, J. L., Markowitz, J. S., & Lindsay De Vane, C. (2004). Olanzapine penetration into brain is greater in transgenic Abcb1a P-glycoprotein-deficient mice than FVB1 (wild-type) animals. *Neuropsychopharmacology*, *29*(3), 551-557. doi: 10.1038/sj.npp.1300372
- Wang, L., Yu, L., Zhang, A. P., Fang, C., Du, J., Gu, N. F., . . . He, L. (2007). Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, *21*(8), 837-842. doi: 10.1177/0269881107077357
- Webster, A. J., & Straley, C. M. (2014). What Is the Relevance of a 2-Week Response to an Antipsychotic? *Current Psychiatry*, *13*(1), 52.
- Weigmann, H., Gerek, S., Zeisig, A., Muller, M., Hartter, S., & Hiemke, C. (2001). Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*, *23*(4), 410-413.
- West, J. C., Wilk, J. E., Olfson, M., Rae, D. S., Marcus, S., Narrow, W. E., . . . Regier, D. A. (2005). Patterns and quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice. *Psychiatr Serv*, *56*(3), 283-291. doi: 10.1176/appi.ps.56.3.283
- Wonodi, I., Stine, O. C., Mitchell, B. D., Buchanan, R. W., & Thaker, G. K. (2003). Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *120b*(1), 47-50. doi: 10.1002/ajmg.b.20037
- World Health Organization, W. H. O. (2012). *Duration of antipsychotic treatment in individuals with a first psychotic episode*. Retrieved from http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/psychosis/q3/en/.
- Wyatt, R. J. (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, *17*(2), 325-351.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*, *168*(5), 472-485. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855
- Wykes, T., Newton, E., Landau, S., Rice, C., Thompson, N., & Frangou, S. (2007). Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res*, *94*(1-3), 221-230. doi: 10.1016/j.schres.2007.03.030
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Matthiasson, P., Haworth, E., & Hutchinson, C. (2009). Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. *Schizophr Res*, *113*(2-3), 252-258. doi: 10.1016/j.schres.2009.05.025
- Xiberas, X., Martinot, J. L., Mallet, L., Artiges, E., Loc, H. C., Maziere, B., & Paillere-Martinot, M. L. (2001). Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *179*, 503-508.
- Yasui-Furukori, N., Hidestrand, M., Spina, E., Facciola, G., Scordo, M. G., & Tybring, G. (2001). Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos*, *29*(10), 1263-1268.
- Yasui-Furukori, N., Mihara, K., Takahata, T., Suzuki, A., Nakagami, T., De Vries, R., . . . Kaneko, S. (2004). Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone

- and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*, 57(5), 569-575. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02061.x
- Yasui-Furukori, N., Saito, M., Nakagami, T., Furukori, H., Suzuki, A., Kondo, T., & Kaneko, S. (2010). Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*, 24(7), 987-994. doi: 10.1177/0269881109104849
- Yoshimura, R., Ueda, N., & Nakamura, J. (2001). Possible relationship between combined plasma concentrations of risperidone plus 9-hydroxyrisperidone and extrapyramidal symptoms. Preliminary study. *Neuropsychobiology*, 44(3), 129-133. doi: 54932
- Yoshimura, R., Ueda, N., Nakamura, J., Eto, S., & Matsushita, M. (2002). Interaction between fluvoxamine and cotinine or caffeine. *Neuropsychobiology*, 45(1), 32-35.
- Zabala Rabadán, A., & Balanzá-Martínez, V. (2014). La cognición como síntoma clave de los PEP. In R. Segarra Echebarría, I. Eguíluz Uruchurtu, A. Zabala Rabadán & M. Gutiérrez Fraile (Eds.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión crítica* (1ª ed., pp. 65-82). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Zabala Rabadán, A., & Bustillo Iceta, M. (2014). Evaluación de los déficits cognitivos. In R. Segarra Echebarría, I. Eguíluz Uruchurtu, A. Zabala Rabadán & M. Gutiérrez Fraile (Eds.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión crítica* (1ª ed., pp. 105-117). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Zabala Rabadán, A., & Penadés Rubio, R. (2014). Rehabilitación cognitiva. In R. Segarra Echebarría, I. Eguíluz Uruchurtu, A. Zabala Rabadán & M. Gutiérrez Fraile (Eds.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión crítica* (1ª ed., pp. 160-173). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Zabala Rabadán, A., & Rapado Castro, M. (2014). Intervenciones psicosociales. In R. Segarra Echebarría, I. Eguíluz Uruchurtu, A. Zabala Rabadán & M. Gutiérrez Fraile (Eds.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión crítica* (1ª ed., pp. 145-160). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Zernig, G., Lechner, T., Kramer-Reinstadler, K., Hinterhuber, H., Hiemke, C., & Saria, A. (2004). What the clinician still has to be reminded of. *Ther Drug Monit*, 26(5), 582.
- Zhang-Wong, J., Zipursky, R. B., Beiser, M., & Bean, G. (1999). Optimal haloperidol dosage in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*, 44(2), 164-167.
- Zhang, G., Jr, A. V., & Bartlett, M. G. (2008). Bioanalytical methods for the determination of antipsychotic drugs. *Biomed Chromatogr*, 22(7), 671-687. doi: 10.1002/bmc.997
- Zhang, J. P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(6), 1205-1218. doi: 10.1017/s1461145712001277
- Zhou, S. F. (2016). *Cytochrome P450 2D6: Structure, Function, Regulation and Polymorphism*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Zhu, H. J., Wang, J. S., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., Gibson, B. B., & DeVane, C. L. (2007). Risperidone and paliperidone inhibit p-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology*, 32(4), 757-764. doi: 10.1038/sj.npp.1301181
- Zipursky, R., Kapur, S., Jones, C., Remington, G., Shammi, C., & Houle, S. (1997). Is there a "glass ceiling" to the D2 occupancy of clozapine? (abstract). *J Psychopharmacol*, 11, A73.
- Zipursky, R. B., Christensen, B. K., Daskalakis, Z., Epstein, I., Roy, P., Furimsky, I., . . . Kapur, S. (2005). Treatment response to olanzapine and haloperidol and its association with dopamine D2 receptor occupancy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*, 50(8), 462-469.
- Zipursky, R. B., Gu, H., Green, A. I., Perkins, D. O., Tohen, M. F., McEvoy, J. P., . . . Lieberman, J. A. (2005). Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry*, 187, 537-543. doi: 10.1192/bjp.187.6.537
- Zoccali, R., Muscatello, M. R., Torre, D. L., Malara, G., Canale, A., Crucitti, D., . . . Spina, E. (2003). Lack of a pharmacokinetic interaction between mirtazapine and the newer

antipsychotics clozapine, risperidone and olanzapine in patients with chronic schizophrenia. *Pharmacol Res*, 48(4), 411-414.

Zullino, D. F., Delessert, D., Eap, C. B., Preisig, M., & Baumann, P. (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*, 17(3), 141-143.

ANEXO I: ABREVIATURAS

9-OH-RSP: 9-OH-risperidona (9-hidroxi-risperidona). Metabolito activo de la risperidona.

ABC, transportadores: (por sus siglas en inglés *ATP Binding Cassette*). Superfamilia de proteínas en su mayoría especializadas en el transporte activo de sustancias a través de la membrana celular. Utilizan la energía de hidrólisis del ATP para llevar a cabo su función de transporte.

AGNP: *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (grupo de trabajo de neuropsicofarmacología y farmacopsiquiatría).

AIMS: *Abnormal Involuntary Movements Scale* (Escala de Movimientos Involuntarios Anormales).

AM: *active moiety* (fracción activa del fármaco: suma de los niveles en plasma de risperidona y 9-OH-risperidona).

ASG: Antipsicótico de Segunda Generación, también conocido como atípico.

ATP: nucleótido Adenosín Trifosfato. Esta molécula es la principal fuente de energía para la mayoría de las funciones celulares y reacciones químicas de los organismos vivos.

AUC: *Area Under the Curve* (área bajo la curva ROC).

BARS: *Barnes Akathisia Rating Scale* (Escala de Acatisia de Barnes).

BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor* (gen del factor neurotrófico derivado del cerebro).

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale* (Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica).

CGI: *Clinical Global Impression Scale*, (Escala de Impresión Clínica Global).

CGI₂: índice de mejoría global, uno de los 3 ítems de la escala CGI.

CI: Cociente intelectual.

C_{max}: Concentración plasmática máxima tras la administración del fármaco.

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Conjunto de aproximadamente 100 genes cuya función fundamental es la inmunológica.

COMT: gen codificador de la enzima catecol-O-metiltransferasa.

CYP: *Cytochrome Pigment 450* (Citocromo P450). Complejo enzimático cuya principal función es el procesamiento químico de agentes xenobióticos para convertirlos en sustancias fácilmente eliminables a nivel renal.

DE: desviación estándar.

DISC1: *Disrupted in schizophrenia 1* (gen alterado en la esquizofrenia 1).

DRD: familia de genes de los receptores de dopamina.

DTNBP1: *Dystrobrevin-binding protein 1* (el gen para la proteína de unión distrobrevina 1, o disbindina).

DUP: *Duration of Untreated Psychosis* (duración de la psicosis sin tratar)

Dx: diagnóstico.

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.

EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea del Medicamento).

EPSE: *Extrapyramidal Side Effects Rating Scale* (Escala de Evaluación de Efectos Secundarios Extrapiramidales).

ESI: *electrospray ionisation* (ionización por electro spray). Técnica empleada en espectrometría de masas para la producción de iones.

ESRS: *Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* (Escala de Síntomas Extrapiramidales).

FMO3: enzima hepática flavin monooxigenasa 3.

HPLC-MS/MS: *High Performance Liquid Chromatography-tandem mass spectrometry* (cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem).

HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression* (Escala de Depresión de Hamilton).

IEPA: *International Early Psychosis Association* (Asociación Internacional de Psicosis Temprana).

LLOQ: *Lower Limit of Quantitation* (límite inferior de cuantificación). La concentración mínima de un analito que la técnica analítica escogida es capaz de medir de forma fiable.

MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (Escala de Depresión Montgomery-Åsberg).

MAO-A: gen de la monoamino oxidasa A.

MDR-1, gen: *Multiple Drug Resistance-1* (gen de la resistencia a múltiples fármacos 1).

MRM: Monitorización de Reacciones Múltiples. Técnica altamente sensible y específica empleada en espectrometría de masas para la cuantificación de las concentraciones de los analitos de interés previamente definidos.

MTF: Monitorización Terapéutica de Fármacos. Medición de los niveles en plasma o suero sanguíneo de un determinado fármaco y de sus metabolitos para la toma de decisiones clínicas.

ng/ml: nanogramos/mililitro.

NR: no respondedor.

NRG1: gen de la neuroregulina 1.

NRS: *Simpson Angus Neurological Rating Scale for extrapyramidal effects* (Escala Neurológica Simpson Angus de Efectos Extrapiramidales).

OLZ: olanzapina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: psicosis afectivas

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale* (Escala de los Síndromes Positivo y Negativo).

PEP: Primer Episodio Psicótico.

PET: *Positron Emission Tomography* (Tomografía por Emisión de Positrones). Técnica de imagen funcional que permite medir la actividad metabólica en distintos tejidos del cuerpo humano tras la administración intravenosa de una sustancia radioactiva.

Pgp: *P-Glycoprotein* (Glicoproteína-P). Proteína transportadora que actúa como mecanismo de defensa celular ante agentes xenobióticos.

PRS: *Psychopathology Rating Schedule* (programa para la valoración de la psicopatología de Singh y Kay).

R: respondedor.

RI: rango intercuartílico.

RLAI: *risperidone long acting injection* (formulación intramuscular de acción prolongada).

ROC, curva: *Receiver Operating Characteristic* (curva de la Característica Operativa del Receptor).

RSP: risperidona.

SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos).

SAS: *Simpson Angus Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects* (Escala Simpson Angus de Efectos Secundarios Extrapiramidales).

SCID-I: *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-TR).

SE: *Standard Error* (error estándar).

SEP: síntomas extrapiramidales.

SGIker: Servicio Central de Análisis de la UPV/EHU.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism* (polimorfismo de nucleótido simple).

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography* (tomografía computarizada de emisión monofotónica). Técnica de imagen funcional que proporciona información funcional y metabólica utilizando rayos gamma tras la administración intravenosa de un isótopo radioactivo.

SZ: esquizofrenia.

SzA: esquizoafectivo.

SzF: esquizofreniforme.

TAKE: *Targeting Abnormal Kinetic Effects Scale* (escala de Evaluación de Efectos Cinéticos Anormales).

TCC: terapia cognitivo-conductual.

UGT: sistema uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UDP-glucuronosiltransferasa). Superfamilia de enzimas metabolizadoras que catalizan la glucuronidación de algunos agentes xenobióticos. Existen 4 familias UGT en los humanos: la UGT₁, la UGT₂, la UGT₃, y la UGT₈.

UKU: *Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale* (Escala de Efectos Secundarios del Comité de Investigaciones Clínicas).

μL: microlitro.