

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

Programa de Recerca i Clínica dels Trastorns Mentals

Bienni 1998 / 2000

FUNCIO SEROTONINÈRGICA I RESPOSTA TERAPÈUTICA

EN PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA:

la corba plasmàtica de prolactina mitjançant estimulació

amb m-clorofenilpiperacina

Tesi presentada per a accedir al grau de Doctor en Medicina per en

Joan Salvà i Coll

Treball realitzat a l'Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia

de l'Hospital Clínic de Barcelona, sota la direcció del

Dr. Miquel Bernardo Arroyo

Barcelona, 6 de Juny de 2006

MIQUEL BERNARDO ARROYO, Professor Associat de Psiquiatria de la
Universitat de Barcelona

FA CONSTAR,

Que la Tesi Doctoral per a optar al grau de Doctor titulada FUNCIO
SEROTONÈRGICA I RESPOSTA TERAPÈUTICA EN PACIENTS AMB
ESQUIZOFRÈNIA: LA CORBA PLASMÀTICA DE PROLACTINA
MITJANÇANT ESTIMULACIÓ AMB m-CLOROFENILPIPERACINA,
presentada per en Joan Salvà i Coll, sota la meva direcció, representa
una gran aportació al tema i reuneix els mèrits suficients per a ésser
presentada i defensada davant el Tribunal corresponent.

Barcelona a sis de Juny de dos mil sis

Dr. Miquel Bernardo i Arroyo

A na Margit i als meus pares

*El mirall de la veritat
s'esmicolà a l'origen en fragments petitíssims
i cada un dels trossos recull tanmateix
una engruna d'autèntica llum*

Salvador Espriu

*I have yet to see any problem, however complicated, which, when
you looked at it the right way, did not become still more complicated*

Paul Anderson

AGRAÏMENTS

Aquest treball no hagués estat possible sense el suport i ajut de molts dels professionals vinculats tant a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, com a l'Hospital Clínic de Barcelona.

En primer lloc voldria fer palès el meu agraïment al director de la tesi, el Dr. Miquel Bernardo, ja que sense la seva brillant direcció, infinita paciència i sàvies observacions, aquest projecte hagués estat impossible de realitzar. Agraïment que faig extensiu, per suposat, al seu l'infatigable equip: Immaculada Baeza, Silvia Caterineu, Mireia Font, Carme Rovirosa i Àlicia Duran, i a na Carme Colmenar, peça clau en el funcionament de l'hospitalització de psiquiatria del Clínic.

En segon lloc, voldria donar les gràcies al Dr. Peter J. Knott, Professor de Farmacologia i Associat de Recerca en Psiquiatria del Mount Sinai Medical Center de Nova York, on en la tardor del 1996 vaig descobrir la passió per la psicofarmacologia i d'on varen començar a brollar idees per a aquest projecte, agraïment que faig extensiu a la seva metòdica i pacient col·laboradora Dona Hollander.

A continuació, voldria agrair d'una forma general, la col·laboració de tots aquells que d'una o altra manera han aportat el seu granet d'arena en aquest projecte. Així, vull agrair al personal d'infermeria de l'Hospital de dia i planta d'hospitalització, especialment a na Chus, n'Àngela i na Pura, el seu inestimable ajut en la realització del test neuroendocrí i en l'atenció dels malalts ingressats. Voldria fer una menció especial dels residents de psiquiatria, avui ja grans professionals: Guillem Massana, Víctor Navarro, Immaculada Baeza, Astrid Morer, Antoni Benabarre, Maria Luisa Imaz, José Manuel Arcega, Bàrbara Corbella, Gemma Parramon i José M. Goikolea, perquè foren fonamentals en el període de reclutament de l'estudi, ja que d'una forma totalment desinteressada i malgrat la coneguda duresa de la seva feina, varen tenir encara, l'humor d'avisar-me, per a avaluar els pacients que podien complir criteris d'inclusió. Aixímateix, voldria agrair especialment la col·laboració de la Dra. Rosa Catalán, que des de la U.S.M. i amb el seu entusiasme encomanadís, em remeté també malalts per a avaluar.

A la Dra. Roser Casamitjana i al Dr. Joan M. Gaya Beltrán pel seu inestimable ajut des del Laboratori d'hormonologia de l'Hospital Clínic. A les Dres. Mercè Roca Massa i Montse Tusé del Servei de farmàcia de l'Hospital Clínic pel seu ajut en la preparació de les càpsules de mCPP. Imprescindible per a completar l'anàlisi estadística ha estat la cessió per part de la Dra. Esther Gómez, psiquiatra de l'Hospital Clínic de Barcelona del programa informàtic, que ja usà en la seva Tesi, per a calcular el àrea sota la corba (AUC).

Molt particularment vull agrair al Dr. Alfonso Palmer, el meu estadístic de capçalera i a la vegada Professor d'Anàlisi de Dades de la Universitat de les Illes Balears, el seu inestimable ajut en la realització de l'anàlisi estadística i les seves brillants explicacions que converteixen l'anàlisi de dades en un joc per a infants.

Voldria també agrair el suport al personal del Servei de Psiquiatria de l'Hospital Universitari Son Dureta, en especial al Dr. Saturio Leal, per les facilitats que m'ha donat per a finalment acabar aquest projecte.

Així mateix voldria també donar les gràcies al meu amic, el Dr. Mauro García-Toro pel seu suport i les seves magnífiques reflexions respecte del treball que aquí es presenta.

No puc deixar de citar amb especial agraïment a na Pilar Bouzas, secretària del Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, per la seva impagable professionalitat i esperit de servei a la comunitat universitària, fent especial esment a totes les facilitats que m'ha posat en el procés de dipòsit i lectura i que m'han estalviats molts de viatges a Barcelona.

Finalment vull agrair l'especial col·laboració dels meus germans Miquel, Bernat, Guillem i als meus pares, la seva ajuda, comprensió, recolzament i estímul intel·lectual que sempre han estat per a mi, a part de l'esplèndida correcció ortogràfica de'n Miquel i els feixucs tràmits burocràtics fets amb alegria per en Bernat.

A sa meva estimada filla Júlia, de 3 anys, li he de reconèixer les seves desesperants interrupcions i les seves perseverants qüestions sobre el per què de les coses, que sé bé del cert, m'han obert els ulls a noves realitats. I sobre el petit Bernat encara no puc dir res, com no sigui que ens ha ajudat a tots a mantenir-nos amb la ment desperta i activa durant les llargues nits de tecleig final.

I finalment vull agrair especialment el suport incondicional i l'encoratjament constant que he rebut per part de la meva estimada esposa Margit, sense els quals no hagués arribat en aquest punt. Aquesta tesi és en gran part obra seva i a ella va dedicada.

FINANÇAMENT

Aquesta tesi ha estat possible gràcies al suport econòmic de l'Hospital Clínic de Barcelona, a través del Premi Fi de Residència - 1998, i del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad mitjançant la Beca FIS 98/0446 : "Valor Predictivo de la Prueba de Determinación Plasmática de Ácido Homovanílico Libre en las Recaídas de Pacientes con Esquizofrenia". Ambdós dirigits pel Dr. M. Bemardo .

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	19
1.1 Situació del tema.....	21
1.2 Les psicosis.....	26
1.3 Història de la malaltia. L'esquizofrènia.....	28
1.4 Classificació dels símptomes. Història	29
1.5 Esquizofrènia positiva versus negativa	30
1.6 Història del tractament de l'esquizofrènia i primeres hipòtesis fisiopatològiques	34
1.7 Primera hipòtesis verificable.....	35
1.8 Preeminència de la hipòtesis dopaminèrgica	36
1.9 Altres hipòtesis.....	38
1.10 Clozapina.....	40
1.11 El paper dels ASG en la reformulació de les hipòtesis etiopatogèniques de l'esquizofrènia.....	41
1.12 Mètodes d'estudi dels sistemes de neurotransmissió.....	44
1.13 Proves d'estimulació neuroendocrines.....	46
1.14 Característiques del mCPP.....	48
2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA CIENTÍFIC.....	53
2.1 Definició del problema: coneixements actuals.....	55
2.2 Tractament	57
2.3 Justificació i Objectius.....	62
2.4 Hipòtesis.....	65
3. METODOLOGIA.....	67
3.1 SUBJECTES.....	69
3.1.1 Procediments de selecció i exclusió.....	69

3.1.1.1	Criteris d'inclusió.....	69
3.1.1.2	Criteris d'exclusió.....	70
3.2	DISSENY MOSTRAL.....	71
3.2.1	Marc mostral.....	71
3.2.2	Mostreig.....	72
3.2.3	Grandària de la mostra.....	73
3.2.4	Pacients inclosos	74
3.2.5	Causas d'exclusió.....	76
3.2.5.1	Refusen participar.....	76
3.2.5.2	Pacients exclosos durant l'estudi.....	76
3.2.6	Descripció de la Mostra.....	77
3.3	TÈCNiques I PROCEDIMENTS.....	84
3.3.1	Procediment i Cronologia de l'estudi.....	84
3.3.2	Disseny de l'estudi.....	87
3.3.3	Variables.....	88
3.3.4	La prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP.....	89
3.3.4.1	Efectes secundaris durant la prova neuroendocrina.....	91
3.3.5	Mètodes bioquímics.....	93
3.3.5.1	Determinació de prolactina.....	93
3.3.5.2	Determinació de ACTH.....	93
3.3.5.3	Determinació de GH.....	94
3.3.6	Avaluacions clíniques.....	95
3.3.6.1	PANSS.....	95
3.3.6.2	CGI.....	98
3.3.6.3	Simpson-Angus.....	99
3.3.6.4	BARS.....	100
3.3.6.5	CDS.....	101

3.4	PROCESSAMENT DE DADES.....	103
3.4.1	Transformació de les variables.....	103
3.4.1.1	Corba hormonal.....	103
3.4.1.2	Resposta clínica.....	104
3.5	MÈTODES ESTADÍSTICS.....	105
3.5.1	Descripció de la mostra.....	105
3.5.2	Comparació de variables.....	105
3.5.3	Correlacions.....	106
3.6	RECURSOS HUMANS I MATERIALS.....	107
3.6.1	Parts del projecte realitzats directament pel doctorand.....	107
3.6.2	Parts del projecte que s'han delegat en tercers	108
4.	RESULTATS.....	109
4.1	VALORS BASALS.....	111
4.1.1	Comparació entre els nivells plasmàtics basals d'hormones a les 0 i 6 setmanes.....	111
4.1.2	Comparació de les escales clíniques abans i després del tractament antipsicòtic (0 i 6 setmanes).....	113
4.1.2.1	Resultats PANSS.....	113
4.1.2.2	Resultats CGI.....	115
4.1.2.3	Resultats Escala de Simpson-Angus.....	116
4.1.2.4	Resultats BARS.....	117
4.1.3	Comparació dels paràmetres biològics abans i després del tractament i de la prova neuroendocrina.....	117
4.1.3.1	Pes.....	117

4.1.3.2	Freqüència cardíaca.....	118
4.1.3.3	Tensió arterial.....	119
4.1.3.4	Temperatura.....	120
4.2	RESPOSTES HORMONALS INDUÏDES.....	121
4.2.1	Comparació dels nivells hormonals basal (Temps 0) i màxim durant la prova neuroendocrina.....	121
4.2.2	Comparació entre els increments hormonals induïts durant la prova d'estimulació neuroendocrina a les 0 i 6 setmanes.....	122
4.3	CORRELACIÓ CLÍNICO-HORMONAL.....	128
5.	DISCUSSIÓ.....	131
5.1	VALORS BASALS.....	133
5.1.1	Comparació entre els nivells plasmàtics basals d'hormones a les 0 i 6 setmanes.....	133
5.1.2	Comparació de les escales clíniques abans i després del tractament antipsicòtic (0 i 6 setmanes).....	135
5.1.3	Comparació dels paràmetres biològics abans i després del tractament i de la prova neuroendocrina.....	137
5.2	RESPOSTES HORMONALS INDUÏDES.....	140
5.2.1	Comparació dels nivells hormonals basal (Temps 0) i màxim durant la prova neuroendocrina.....	140
5.2.2	Comparació entre els increments hormonals induïts durant la prova d'estimulació neuroendocrina a les 0 i 6 setmanes.....	141
5.3	CORRELACIÓ CLÍNICO-HORMONAL.....	151

5.4	CONSIDERACIONS SOBRE POSSIBLES INCONSISTÈNCIES DE LA METODOLOGIA.....	155
5.4.1	Modificacions de la metodologia i del pla de treball sobre el projectat i la seva justificació.....	155
5.4.1.1	Tubs d'extracció.....	155
5.4.1.2	Dosis de mCPP.....	155
5.4.1.3	Determinació de ACTH i GH.....	156
5.4.1.4	Cicle menstrual.....	156
5.4.1.5	Escales de valoració clínica.....	157
5.4.1.6	Valoració hormonal basal.....	157
5.4.2	Principals limitacions de l'estudi.....	158
5.4.2.1	Disseny de l'estudi.....	158
5.5	RELLEVÀNCIA DELS RESULTATS.....	164
5.5.1	Significat i aplicació pràctica dels resultats.....	164
5.5.2	Qüestions rellevants descobertes i pendents de resoldre.....	165
5.6	INDICACIONS PER A FUTURES INVESTIGACIONS.....	166
6.	CONCLUSIONS	169
7.	BIBLIOGRAFIA	173
8.	ANNEXES	189

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Condicions clíniques influenciades per una funció serotoninèrgica alterada.....	23
Taula 2. Diagnòstics dels pacients inicialment avaluats.....	68
Taula 3. Causes d'exclusió dels pacients amb esquizofrènia.....	68
Taula 4. Característiques clíniques dels pacients inclosos.....	72
Taula 5. Medicació rebuda pels pacients.....	75
Taula 6. Característiques clíniques i evolutives dels pacients.....	76
Taula 7. Cronologia de l'estudi.....	80
Taula 8. La prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP.....	84
Taula 9. Nivells plasmàtics hormonals basals abans i després del tractament amb risperidona.....	102
Taula 10. Puntuacions en les subescales de la PANSS abans i després del tractament antipsicòtic.....	104
Taula 11. <i>Stem-and-Leaf Plot</i> dels valors del CGI a les 0 i a les 6 setmanes.....	106
Taula 12. <i>Stem-and-Leaf Plot</i> dels valors de l'escala de Simpson-Angus abans i després de l'estudi.....	107
Taula 13. Freqüència cardíaca, prèvia i a les 4 h del mCPP, en les 0 i 6 setmanes.....	110
Taula 14. Tensió arterial, prèvia i a les 4 h del mCPP, en les 0 i 6 setmanes.....	111
Taula 15. Temperatura, prèvia i a les 4 h del mCPP, en les 0 i 6 setmanes.....	112
Taula 16. Nivells hormonals basal i màxim assolit en les proves d'estimulació neuroendocrina amb mCPP a les 0 i 6 setmanes.....	113
Taula 17. Comparació entre els increments hormonals induïts per el mCPP en les proves 1 i 2	118

ABREVIATURES

ACTH	Hormona adenocorticotropa
Δ ACTH	Increment de ACTH= (Valor màxim menys Valor basal)
APG	Antipsicòtics de primera generació
ASG	Antipsicòtics de segona generació
AUC	Àrea sota la corba (<i>area-under-the-curve</i>)
BARS	<i>Barnes Akathisia Rating Scale</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
BZD	Benzodiazepines
CDS	<i>Calgary Depression Scale</i>
CGI	<i>Clinical Global Impresion</i> (= ICG)
CGI-SI	<i>Clinical Global Impresion</i> , subescala de gravetat de la malaltia
CGI-GI	<i>Clinical Global Impresion</i> , subescala de canvi
CLZ	Clozapina
cols.	col·laboradors
D	Dopamina
DS	Desviació estàndard
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition</i>
ES	Error estàndard
ev	Endovenós
FC	Freqüència cardíaca
GH	Hormona de creixement
Δ GH	Increment de GH= (Valor màxim menys Valor basal)
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
HVA	Àcid homovanílic
ICD-10	<i>International Classification of Diseases, 10th revision</i>
ICG	Escala de Impressió Clínica Global
ISRS	inhibidors selectius de la recaptació de serotonina
Ki	Constant d'inhibició
LSD	Dietilamida de l'àcid lisèrgic
mCPP	meta-clorofenilpiperacina
ng	Nanogram
NMDA	N-metil-D-aspartat
NS	No significatiu estadísticament
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrom Scale for Schizophrenia</i>
PANSS-C	Escala composta de la PANSS
PANSS-P	Subescala de símptomes positius de la PANSS
PANSS-N	Subescala de símptomes negatius de la PANSS
PANSS-G	Subescala de Psicopatologia General de la PANSS
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
pg	Picogram
PRL	Prolactina

ΔPRL	Increment de Prolactina= (Valor màxim menys Valor basal)
RSP	Risperidona
rpm	Revolucions per minut
SAPS	<i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms</i>
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPET	<i>Single Photon Emission Tomography</i>
v.o.	Administració per via oral
VP	Valor perdut

1. INTRODUCCIÓ

1.1 SITUACIÓ DEL TEMA

L'esquizofrènia és una de les principals malalties a la que s'enfronta la psiquiatria. Afecta aproximadament a tot el món a una de cada cent persones, sol aparèixer al principi de l'edat adulta, es manifesta al llarg de la vida de manera fluctuant, amb una elevada taxa de recaigudes i és profundament disruptiva. És una síndrome clínica de psicopatologia variable que afecta a quasi tots els dominis de la funció mental, com el llenguatge, el raonament, la percepció, l'emoció, l'activitat motora i la conducta (Buchanan, 2000).

L'esquizofrènia és tan heterogènia que, malgrat es sol analitzar com si fóra una única malaltia, és probable que inclogui diversos trastorns amb diferent etiologia, símptomes, evolució i resposta al tractament. Avui en dia els clínics segueixen fent el diagnòstic d'esquizofrènia basant-se únicament en els antecedents psiquiàtrics i l'exploració psicopatològica del malalt, sense que hi hagi cap prova de laboratori que pugui ajudar en el diagnòstic.

En el moment actual del nostre coneixement, la hipòtesi que sembla explicar millor les característiques de la malaltia, integrant factors biològics, psicosocials i ambientals, és el model de diàtesi-stress, en el què en una persona amb una vulnerabilitat específica (diàtesi), l'aplicació

d'una influència estressant (stress), acaba per desencadenar els símptomes de l'esquizofrènia.

Aquesta hipòtesis encaixa amb l'existència d'un component genètic de la malaltia (a major parentesc més risc de patir la malaltia; concordança en bessons monozigots en estudis d'adopció) i s'especula que podria ser explicat per l'afectació de varis gens, els quals o bé afectarien directament el desenvolupament fetal o bé farien el fetus més vulnerable a diverses agressions intrauterines, portant ambdós casos a una alteració del neurodesenvolupament, especialment del sistema límbic. Avui per avui, els gens responsables són desconeguts, però no és massa aventurat predir que en un futur no massa llunyà i mitjançant les investigacions genètiques moleculars, s'aconseguirà identificar alguns dels gens que predisposen a l'esquizofrènia.

L'esquizofrènia és una malaltia, o grup de malalties, complexes que fan necessària l'abordatge des d'una varietat de perspectives biològiques, psicològiques, socials i ambientals diferents. Malgrat això, el tractament psicofarmacològic és la pedra angular en la que es basa el maneig d'aquesta malaltia. La introducció dels antipsicòtics de primera generació va permetre que els pacients es poguessin beneficiar d'altres modalitats terapèutiques i curiosament coincideix temporalment amb la fi del model manicomial, la desinstitucionalització dels pacients psiquiàtrics i

l'aparició d'un enfoc rehabilitador i comunitari. Sense tractament farmacològic, el maneig d'aquests pacients seria molt difícil.

Des del punt de vista clínic, s'han fet progressos considerables en millorar la fiabilitat i la validesa dels sistemes diagnòstics, essent probable que els individus que en l'actualitat reben un diagnòstic d'esquizofrènia, representin un grup de pacients més homogeni que els que rebien el mateix diagnòstic fa més de 25 anys.

Malgrat els innombrables esforços fets durant les darreres dècades per a identificar bons predictors de resposta al tractament antipsicòtic, no hem passat de seguir recomanant que, en tot aquell malalt diagnosticat d'esquizofrènia, es provi una medicació antipsicòtica durant varies setmanes en espera d'una resposta favorable. Malauradament, tot i que la majoria de pacients se'n beneficien, hi ha una elevada proporció de pacients que no responen i pels que es fa necessari fer successius assaigs amb fàrmacs antipsicòtics en espera de milloria clínica, amb la considerable pèrdua d'un temps massa valuós per al pacient i la seva família.

Per tant, és de considerable interès el fet de poder disposar d'elements de judici que ens indiquin "a priori" a quin antipsicòtic respondrà un determinat pacient, sense haver d'esperar les quatre o sis setmanes de rigor que requereix un assaig terapèutic.

Aquesta qüestió s'ha intentat contestar des de diversos enfoc, com la neuroimatge, la neuropsicologia, la neuroquímica, la farmacogenètica i també la neuroendocrinologia.

Dins aquest darrer enfoc és on es desenvoluparà la present Tesi, en base a les proves d'estimulació endocrines, a través de les quals podem obtenir de forma indirecta per a cada malalt concret, una valuosa informació sobre la manera com estan funcionant "in vivo" els diversos sistemes de neurotransmissió individuals.

En les següents pàgines intentarem aportar una mica de llum al difícil trencaclosques neuroquímico subjacent a la malaltia prínceps de la psiquiatria, l'esquizofrènia.

El paper de la serotonina en l'esquizofrènia i altres patologies tan diverses com la migranya, el trastorn obsessiu-compulsiu o la depressió major segueix essent de gran interès (Taula 1). Qualsevol mètode directe o indirecte per a estudiar el sistema serotoninèrgic en pacients amb aquests trastorns, i els efectes dels tractaments, estrès,... sobre l'activitat serotoninèrgica central en humans és important, especialment si els mètodes són d'accés general per a la majoria dels centres, relativament barats i fiables. El primer problema al que ens enfrontem quan intentem avaluar l'activitat serotoninèrgica cerebral és que la serotonina es troba en moltes cèl·lules distintes de les neurones, tals com plaquetes, cèl·lules

mastoides, enterocromafins. De fet, només entre un 1 i un 2% de la serotonina de tot el cos es troba localitzada en el cervell i per tant la mesura directa en plasma no reflexa l'activitat serotoninèrgica cerebral. Tanmateix la 5-HT no pot creuar la barrera hemato-encefàlica, i per tant les neurones han de sintetitzar-la, emmagatzemar-la i alliberar-la a l'espai sinàptic (Cooper 1996). Una intervenció farmacològica directa sobre els receptors neuronals provocarà una resposta a nivell cerebral que tal vegada es pugui mesurar de forma indirecta a nivell perifèric, malgrat que la informació que ens aporti sigui només parcial. Aquesta és la filosofia de les proves d'estimulació neuroendocrines.

Avui en dia la teoria dopaminèrgica de l'esquizofrènia segueixi essent fonamental per a entendre'n la fisiopatologia. Tanmateix aquesta darrera hipòtesi ha perdut la seva exclusivitat com a única hipòtesi defensable sobre la patogènia de l'esquizofrènia. Malgrat que el bloqueig dels receptors D2 en el sistema mesolímbic es segueix pensant que és la base de l'acció dels fàrmacs antipsicòtics, ja no és la única manera d'explicar els efectes inicials de tots aquests fàrmacs.

La clozapina, així com també els ASG, suggereixen clarament la importància d'altres receptors diferents dels D2 en l'acció antipsicòtica. Així els efectes de la clozapina sobre altres receptors dopaminèrgics (D1, D3, D4) així com la seva acció sobre d'altres que modulen la transmissió dopaminèrgica (per. ex: 5-HT_{2A}, 5-HT₃, muscarínic) o sobre la

transmissió GABAèrgica o glutamatèrgica poden també estar implicades en una o més de les seves accions úniques.

Taula 1. Condicions clíniques influenciades per una funció serotoninèrgica alterada (Cooper 1996)

Trastorns afectius Envelliment i trastorns neurodegeneratius Trastorns d'ansietat Síndrome Carcinoide Regulació del ritme circadià Trastorns del desenvolupament Trastorns de la conducta alimentària Emesi Migranya Mioclònies	Regulació neuroendocrina Trastorn obsessiu-compulsiu Sensibilitat al dolor Síndrome pre-menstrual Trastorn per estrès post-traumàtic Esquizofrènia Trastorns sexuals Trastorns del son Trastorns per estrès Abús de substàncies
--	--

1.2 LES PSICOSIS

El terme psicosis, en l'àmbit mèdic, fa referència a una greu alteració de la capacitat de contrastar la realitat que pot ésser causada per una gran varietat de problemes mèdics i psiquiàtrics. Els símptomes psicòtics generalment s'inclouen dins les tres següents categories:

- Al·lucinacions o percepcions sensorials en absència d'estímul extern. Poden ser en forma de veus, soroll o música (auditives), visions (visuals), olors, gust (olfactives i/o gustatives) i sensacions de tacte (tàctils).
- Deliris o creences falses sostingudes fermament. Poden ser de persecució, de naturalesa somàtica, de grandesa, de gelosia, o del sentiment de què qualcú ha estat reemplaçat per un impostor (Síndrome de Capgras).
- Trastorn formal del pensament, que fa referència a una disrupció en la forma o organització del pensament. Un pacient pot ser incoherent i tenir dificultats per a comunicar els seus pensaments als altres, o tenir associacions laxes, neologismes, bloqueig del pensament, ecolàlia, associacions fonètiques, pensament concretista o pobresa del llenguatge.

1.3 HISTÒRIA DE LA MALALTIA. L'ESQUIZOFRÈNIA

Els autors fonamentals en la història de la conceptualització de l'esquizofrènia es resumeixen a continuació:

- Kraepelin, l'any 1896, va distingir la “Dementia Praecox” de la “Psicosis maniàco-depressiva” i va emfatitzar que seguia un curs crònic i deteriorant. Alguns investigadors han usat el terme “Esquizofrènia Kraepeliniana” per a referir-se a una condició en la qual el pacient no aconsegueix la remissió dels símptomes ni arriba a viure de forma independent durant un període de 5 anys.
- Bleuler, l'any 1911, va encunyar el terme “esquizofrènia” per a expressar una escissió de les funcions psíquiques (pensament-emocions-conducta) d'aquests pacients. Va descriure els símptomes específics fonamentals (o primaris) de la malaltia com les “quatre As”: Autisme, Ambivalència, Associacions laxes i Afecte inadequat. Va posar èmfasi en els “símptomes negatius” i va descriure símptomes accessoris (secundaris) que incloïen les idees delirants i les al·lucinacions.

- Schneider, en la dècada del 1950, va descriure els 11 “símtomes de primer rang” de l’esquizofrènia, entre els que s’inclouen les al·lucinacions, deliris, i la subtracció i inserció del pensament. Va posar èmfasi en els “símtomes positius” de l’esquizofrènia i creia que el diagnòstic de la malaltia es podia fer usant els “símtomes de segon rang”, entre els quals s’inclouen altres trastorns de la percepció (fora dels de primer rang), idees delirants d’aparició sobtada, perplexitat, empobriment emocional i canvis d’humor depressius i eufòrics.

1.4 LA CLASSIFICACIÓ DELS SÍMTOMES. HISTÒRIA

Kraepelin (1899) va descriure tres síndromes en l’esquizofrènia: paranoide, hebefrènica i catatònica. Eugen Bleuler (1911) va afegir-ne un quart: esquizofrènia simple. Anàlisi factorial dels símtomes de l’esquizofrènia han revelat com a mínim tres síndromes: símtomes positius, com les al·lucinacions i els deliris; alteracions cognitives/desorganització; i símtomes negatius (Peralta, 1992). Símtomes positius: aproximadament tres-quartes parts dels pacients

amb esquizofrènia presenten símptomes positius, tal com al·lucinacions auditives, idees delirants o alteracions cognitives (OMS 1973).

Alteracions cognitives: els trastorns formals del pensament tals com associacions laxes es troben amb freqüència en els pacients amb esquizofrènia i en alguns dels seus familiars (Romney 1990).

Símptomes negatius: aproximadament una quarta part dels pacients diagnosticats d'esquizofrènia presenten de forma predominant símptomes negatius tals com aplanament afectiu, afecte inadequat, abúlia, anhedònia, retracció social i disminució de l'atenció (Andreasen 1982)

1.5 ESQUIZOFRÈNIA POSITIVA VERSUS NEGATIVA

En establir el començament de la malaltia, és útil la diferenciació entre l'inici dels símptomes positius i negatius. L'edat d'inici de la malaltia s'estableix en funció del moment en què varen debutar els símptomes positius o "psicòtics". L'edat d'inici del trastorn obtinguda d'aquesta manera és bastant fiable, ja que els símptomes psicòtics habitualment provoquen una ruptura en la vida del pacient que és fàcilment identificable pels familiars. Per contra, l'aparició de símptomes negatius

sol antecedir en mesos o anys a la dels positius. Aquests símptomes negatius solen aparèixer de forma insidiosa i provoquen canvis molt graduals en la conducta dels pacients, pel què en els estadis inicials solen passar desapercebuts. La identificació de l'edat d'inici d'aquests símptomes té importància ja que el començament insidiós es considera un factor de mal pronòstic (Consenso Español 1998).

De tots els esforços recents per a classificar els símptomes de l'esquizofrènia, la distinció "positiva i negativa" ha demostrat ser la més perdurable (Berrios, 1995). Segons els coneixements clínics actuals, "positiu" fa referència a un símptoma que és una exageració d'una funció "que la gent normal no té": per tant, els seus continguts es podrien dir que són florits, accessibles i mesurables. Un símptoma "negatiu", d'altra banda, descriu un dèficit o una absència d'una funció o d'un signe, un buit, un estat de "no tenir una conducta que la gent normal té".

D'interès és la categorització de Crow (1980), que proposà una nova tipologia d'esquizofrènia integrant la presentació clínica, fisiopatologia i resposta al tractament en un únic model: els pacients amb esquizofrènia de tipus I clínicament presentarien símptomes positius, com les al·lucinacions i els deliris; la fisiopatologia subjacent inclouria un excés de receptors dopaminèrgics i hi hauria una resposta més favorable a la medicació antipsicòtica i millor pronòstic. Per contra, els pacients amb esquizofrènia de tipus II presentarien símptomes del tipus aplanament

afectiu i pobresa del llenguatge, que seria una manifestació d'una anomalia estructural/anatòmica subjacent, reflectida per un engrandiment dels ventricles cerebrals i atrofia cortical en els estudis de neuroimatge. Aquests símptomes, per tant, tendrien a respondre poc al tractament, seguirien un curs crònic i tendrien un mal pronòstic. Aquest model de categorització no s'ha pogut comprovar. Un pas més enllà fou el desenvolupament d'escala clínicques estandarditzades per a avaluar els símptomes negatius (SANS) (Andreasen 1983) i els símptomes positius (SAPS) (Andreasen 1984). Com a resultat de la validació d'aquestes escales, es proposà la categorització dels pacients amb esquizofrènia en tres subtipus: negativa, positiva i mixta en funció del predomini de símptomes (Andreasen 1982).

La recerca científica basada en aquest enfoc categorial fou prolífica en els anys 80, però el fet que la majoria de pacients queien dins el subtipus "mixte" (Andreasen 1985) i que els estudis longitudinals revelaven que els símptomes dels pacients variaven al llarg del temps (Breier 1987, Marneros 1991) comportà la necessitat d'un nou model explicatiu i va fer abandonar la divisió dels pacients en grups mutualment excloents basant-se en els símptomes positius i negatius. En la realitat clínica quotidiana, el que s'observa, és que els pacients presenten simultàniament una combinació de símptomes en diverses proporcions,

imposant-se el concepte de símptomes positius i negatius com a dimensió clínica.

D'especial interès es l'intent d'esbrinar si els símptomes negatius són d'origen "primari" i per tant formen part dels símptomes nuclears de l'esquizofrènia, com l'anhedònia o l'embotament afectiu o bé si són secundaris a conseqüència d'altres símptomes (depressió, ansietat, deprivació ambiental) o al tractament de la malaltia (antipsicòtics) (Carpenter 1988)

De fet és prou conegut que una de les majors dificultats en la recerca clínica a l'hora de valorar els símptomes negatius de l'esquizofrènia radica en que aquests símptomes es poden confondre amb o estan emmascarats per diversos altres factors:

- Els efectes adversos dels APG, com la bradicinèsia del parkinsonisme iatrogènic
- La depressió, que s'ha descrit que apareix aviat en el curs de l'esquizofrènia, persisteix malgrat millorin els símptomes psicòtics amb el tractament (Knights 1981) i són freqüents durant la fase residual (Siris 1991).
- Una reacció als símptomes positius: per exemple l'evitació del contacte social secundari a la desconfiança i les idees paranoides.
- Escassa estimulació ambiental com a resultat de la institucionalització crònica (Carpenter 1988)

1.6 HISTÒRIA DEL TRACTAMENT DE L'ESQUIZOFRÈNIA I PRIMERES HIPÒTESIS FISIOPATOLÒGIQUES

Fins a principis dels anys 50 els pacients amb psicosis esquizofrèniques eren tractats amb coma insulínic o teràpia electroconvulsiva, intervencions gairebé heroiques, però amb uns resultats poc satisfactoris. La introducció l'any 1952 de la clorpromacina, va fer que durant els següents 30 anys el tractament farmacoteràpic d'aquesta patologia fóra dominat per aquest agent i compostos relacionats (APG), els quals tenen "in vitro" un potent efecte bloquejador dels receptors de la dopamina D2, atorgant especial preeminència a aquesta substància, la dopamina, en la fisiopatologia de l'esquizofrènia degut a què els antagonistes dels receptors de la dopamina de la família D2 redueixen els símptomes psicòtics (Carlsson & Lindqvist 1963).

1.7 PRIMERA HIPÒTESI VERIFICABLE

Tanmateix i en contra de l'esperat, històricament, la primera hipòtesi verificable sobre la patogènesi de l'esquizofrènia fou relacionada amb la serotonina (Woolly 1954) i no amb la dopamina, i va marcar el naixement de la psiquiatria biològica moderna. Estava basada en tres observacions:

- (1) la capacitat del LSD per produir símptomes psicòtics,
- (2) la interferència que el LSD+ provoca en l'activitat serotoninèrgica en un model biològic perifèric i
- (3) les semblances entre la psicosi causada per l'esquizofrènia i la provocada per el LSD (Bleich 1991).

Inicialment es va considerar que el LSD era un antagonista de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), i es va interpretar que els seus efectes eren el reflex d'un dèficit relatiu de 5-HT en el Sistema Nerviós Central. Aquesta primera hipòtesi serotoninèrgica de l'esquizofrènia, fou rebutjada en objectivar-se que un potent antagonista 5-HT (2-bromo-LSD) no tenia propietats al·lucinògenes. Posteriorment es va constatar que el LSD té propietats agonistes 5-HT a més de les ja conegudes propietats antagonistes 5-HT (van Praag 1992). Una versió revisada de la hipòtesi serotoninèrgica postulava que tant un excés com un dèficit de 5-HT podria tenir importància en les psicosis, especialment aquelles amb un curs cíclic.

1.8 PREMINÈNCIA DE LA HIPÒTESI DOPAMINÈRGICA

Ben aviat i en relació a l'aparició dels APG amb potent capacitat de bloqueig dels receptors de la dopamina D2, correlacionada amb la seva potencia clínica –reducció de símptomes psicòtics- (Carlsson 1963), va deixar en l'oblit aquesta primera hipòtesi serotoninèrgica de l'esquizofrènia i durant les següents dues dècades, la major part de la recerca sobre la fisiopatologia de l'esquizofrènia es va centrar en la hipòtesis dopaminèrgica.

Aquesta hipòtesi postula que els símptomes de l'esquizofrènia poden derivar d'un augment en l'activitat dopaminèrgica límbica (símptomes positius) i d'una disminució en l'activitat dopaminèrgica frontal (símptomes negatius). La patologia en la funció dopaminèrgica podria ser secundària a alteracions en el nombre o la sensibilitat dels receptors o en un excés o dèficit en l'alliberament de dopamina. Aquesta hipòtesi ve recolzada pels efectes psicotogènics de les drogues que incrementen els nivells de dopamina (com per exemple les amfetamines o la cocaïna) i els efectes antipsicòtics dels antagonistes dels receptors de la dopamina (haloperidol,...). Els receptors dopaminèrgics identificats es classifiquen de D1 a D5, essent probable que els D1 estiguin implicats en els símptomes negatius. Els nivells plasmàtics del metabòlit de la dopamina HVA probablement estiguin relacionats amb la gravetat i la resposta

potencial al tractament dels símptomes psicòtics. La neuroanatomia de les vies neuronals dopaminèrgiques a nivell cerebral, pot explicar tant els efectes terapèutics com els efectes secundaris dels antipsicòtics. De cada vegada s'està reconeixent més la importància de les distribucions anatòmiques úniques dels cinc subtipus de receptor DA i dels efectes preferents dels antipsicòtics atípics sobre aquests subtipus de receptors. Així, les quatre vies dopaminèrgiques cerebrals inclouen(Strange 2001):

- Via nigro-estriada (receptors D2, es projecta des de la substància negra als ganglis basals): associada als símptomes extrapiramidals provocats pels antipsicòtics
- Via mesolímbica (àrea ventral tegmental -amígdala) (receptors D4 i D3): es relaciona amb els símptomes positius
- Via mesocortical (àrea ventral tegmental-lòbul frontal) (receptors D3): relació amb símptomes negatius, cognitius i positius
- Via tubero-Infundibular (receptor D2, des de l'hipotàlem fins a la hipòfisi anterior): associada a la hiperprolactinèmia i l'alteració de la termoregulació.

Entre les limitacions de la teoria DA hi trobem, entre d'altres, la resposta de tots els tipus de psicosis i no tan sols de l'esquizofrènia, als agents bloquejants de la dopamina: aquest fet implica la presència d'alteracions dopaminèrgiques en les psicosis de diferents causes. La complexa

interacció entre els diferents sistemes neurotransmissors que s'estableix en el cervell, incloses les interaccions serotonina-dopamina, fan que les teories d'un únic neurotransmissor resultin simplistes i incompletes.

1.9 ALTRES HIPÒTESIS

- Hipòtesi glutamatèrgica: en base a l'acció psicomimètica de la fenciclidina en subjectes normals i l'exacerbació de la psicosis en l'esquizofrènia que causa la Ketamina es va plantejar un possible rol per al glutamat en les psicosis. S'ha plantejat que la hipofunció del receptor del glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA), causaria símptomes positius i negatius d'esquizofrènia, fet que estaria recolzat pels efectes terapèutics en contextos experimentals- que presenten els agonistes NMDA glicina i D-cicloserina.
- Hipòtesi serotonina-dopamina (1989) proposa que el bloqueig absolut o relatiu dels receptors 5-HT₂ és el fet crític que marca la diferència entre els APG i els ASG, presentant aquests últims una major activitat sobre els receptors 5-HT₂ de la serotonina que en

els receptors D2 de la dopamina. S'ha proposat que el bloqueig del sistema de la serotonina presenta un efecte modulador sobre les vies motores (Meltzer 1999) i això explicaria la menor propensió dels ASG a provocar parkinsonisme o efectes secundaris extrapiramidals.

- Una observació més recent, és que els ASG ocupen els receptors D2 de la dopamina només breument, en contrast amb l'ocupació observada amb els APG (Kapur 2001). S'ha suggerit que aquesta unió més laxa impedeix que els ASG causin efectes secundaris de tipus motor.

1.10 CLOZAPINA

A principis dels anys 80, la reintroducció de la clozapina (CLZ) (retirada del mercat en els anys 70 a causa d'efectes adversos hematològics) va suposar un avenç clínic significatiu en el tractament de l'esquizofrènia i va fer revifar l'interès en la recerca sobre la serotonina. La CLZ va esdevenir el prototipus dels ASG, antigament anomenats antipsicòtics "atípics", l'atipicitat dels quals estaria basada en una menor propensió a provocar efectes adversos extrapiramidals en comparació amb els neuroleptics "clàssics" (actualment APG). La CLZ fou també el primer antipsicòtic amb una eficàcia superior demostrada en els pacients amb esquizofrènia resistent al tractaments amb APG (Kane 1988). Des del punt de vista bioquímic la diferència es sustenta en què l'efecte bloquejant de la CLZ sobre els receptors Dopamina-2 (D2) és menys pronunciada que el que tenen els APG; mentre que el bloqueig sobre els receptors dopamina-1 (D1), dopamina-4 (D4) i serotonina-2 (5-HT₂) és major.

1.11 EL PAPER DELS ASG EN LA REFORMULACIÓ DE LES HIPÒTESIS ETIOPATOGENÈTIQUES DE L'ESQUIZOFRÈNIA

A partir del cas de la clozapina, s'han introduït nous APG que intenten aconseguir, amb major o menor èxit, superposar-se a la seva eficàcia clínica distintiva i evitar els seus greus efectes adversos. Entre ells hi ha la risperidona, olanzapina, sertindol, quetiapina i la ziprasidona. L'examen dels perfils d'afinitat per receptors de cadascun dels ASG no revela cap patró ni relació d'activitats uniformes, a part de la seva afinitat relativament més gran per receptors 5-HT₂ que pels receptors D₂.

La clozapina té una màxima afinitat per als receptors histaminèrgics, mentre que la quetiapina s'uneix més estretament a receptors alfa-1 adrenèrgics i la ziprasidona és l'únic membre del grup que interactua fermament amb receptors 5-HT₁. L'afinitat pels receptors 5-HT₂ i D₂ varia en un rang de més de 100 vegades dins d'aquesta classe de fàrmacs. Així i tot cada un d'ells és un agent antipsicòtic més eficaç que centenars de composts relacionats que difereixen tan sols lleugerament en les seves afinitats. Per tant, sembla que múltiples sistemes de neurotransmissió interactuen en un equilibri particular de nivells

d'activitat per a regular els signes i símptomes de l'esquizofrènia, i a més, els antipsicòtics poden modular aquests circuits alterant subtilment qualsevol dels diversos sistemes de neurotransmissors (Kaplan 2000)

L'eficàcia clínica dels ASG s'ha atribuït als seus efectes sobre els sistemes serotoninèrgics del cervell (Ichikawa 1999). Així els ASG presenten una relativa major afinitat per als receptors 5-HT_{2A} que per els dopaminèrgics D₂ (Meltzer 1989). Més recentment el perfil clínic de la classe dels ASG ha estat atribuït a un nivell relativament major d'ocupació dels receptors corticals serotoninèrgics 5-HT_{2A}, a dosis terapèutiques, en relació a l'ocupació dels receptors estriatals dopaminèrgics D₂ (Kapur 1999). Recents dades pre-clíniques suggereixen que els fàrmacs antipsicòtics de primera i segona generació son agonistes inversos dels receptors 5-HT_{2A} (Egan 1998), però només els ASG provoquen la internalització d'aquests receptors (Willins 1999). A més, els ASG, però no els APG, presenten una activitat agonista inversa sobre els receptors 5-HT_{2C} (Herrick-Davis 2000) i potser també sobre els receptors 5-HT₆ (Zhukovskaya 2000).

Els ASG difereixen dels APG com l'haloperidol en què, a causa del bloqueig dels receptors 5-HT_{2A} i també els receptors dopamina D₂, redueixen d'una forma més efectiva els símptomes negatius i produeixen menys efectes adversos extrapiramidals (Kapur 1996; Lieberman 1998). La possibilitat de què la seva major utilitat clínica pogués ésser deguda a

l'antagonisme del receptor 5-HT_{2A} (Chouinard 1993) està recolzada per la connexió que s'ha trobat entre els polimorfismes en el gen del receptor 5-HT_{2A} dels pacients esquizofrènics i la seva resposta a CLZ (Arranz 1995 i 1998). Els estudis amb PET demostren que els ASG redueixen els símptomes positius de l'esquizofrènia amb un menor nivell d'ocupació dels receptors dopamina D₂ respecte dels APG, 20-67% comparat amb un 60-89%; essent l'ocupació del receptor 5-HT_{2A} amb els ASG del 85-90% (Farde 1992, Nordström 1993a i 1993b, Kufferle 1997). Aquests resultats suggereixen que l'antagonisme del receptor 5-HT_{2A} podria alleujar els símptomes positius i negatius de l'esquizofrènia sense provocar efectes adversos extrapiramidals.

Els estudis farmacogenètics aporten intents de donar suport a la hipòtesi de que les variacions entre els gens dels receptors 5-HT prediuen una resposta diferencial als ASG (Arranz 1998). A pesar dels progressos, encara no s'ha pogut relacionar directament l'acció serotoninèrgica dels ASG amb la seva eficàcia clínica.

1.12 MÈTODES D'ESTUDI DELS SISTEMES DE NEUROTRANSMISSIÓ INDIVIDUALS

EL desenvolupament de mètodes mínimament invasius per a mesurar l'activitat dels sistemes de neurotransmissió individuals, ha esdevingut molt útil per als investigadors clínics que estudien les bases biològiques dels trastorns psiquiàtrics.

L'estudi dels neurotransmissors i els seus metabòlits en el líquid cefaloraquídi fou la primera metodologia que ens va permetre accedir a l'activitat cerebral humana "in vivo".

L'aparició de les noves tècniques de neuroimatge funcional (PET, SPECT, ressonància magnètica funcional), ens ha permès l'obtenció d'imatges "in vivo" del cervell humà, confirmant que existeixen anomalies cerebrals demostrables en l'esquizofrènia i ha obert la porta a l'estudi diagnòstic i orientació terapèutica en pacients individuals. Així s'han reportat augments i decrements anormals en l'activitat de diverses àrees cerebrals, com els lòbuls frontals, lòbul temporal medial, ganglis basals i tàlem, indicant que el nucli del problema de l'esquizofrènia és de naturalesa dinàmica. L'evidència preliminar apunta a un trastorn del desenvolupament de les connexions entre àrees cerebrals, que podria

estar vinculat a anomalies dels axons llargs mielinitzats i de sinapsis i dendrites (Hirsch 2003). Tanmateix i malgrat un gran nombre de troballes en la neuroimatge han estat replicades, hi ha també moltes inconsistències entre els estudis, les quals probablement sorgeixen a partir de diverses causes (entre elles la pròpia evolució de la tecnologia, l'heterogeneïtat de l'esquizofrènia o la sensibilitat de la funció cerebral a subtils variacions en les circumstàncies que l'envolten).

Darrerament s'ha produït una transició en la investigació cap als models de base genètica, fonamentat en el consens existent sobre la naturalesa genètica de la vulnerabilitat a patir esquizofrènia que implica la complexa interacció de varis gens amb l'ambient. Aquests models requereixen un profund coneixement de les alteracions neuroquímiques que tenen lloc en la malaltia per tal de proporcionar gens candidats i poder continuar donant lloc a nous enfoc terapèutics en l'esquizofrènia.

Les proves d'estimulació neuroendocrines, basant-se en l'ús de diferents agonistes i antagonistes, també tenen el seu lloc dins el conjunt d'estratègies usades per a tenir accés a informació directa sobre la situació funcional dels receptors monoaminèrgics del cervell i seran la base de l'enfoc usat en aquesta tesi.

1.13 PROVES D'ESTIMULACIÓ NEUROENDOCRINES

Les "proves d'estimulació neuroendocrines" (*challenge test*) estan basades en la regulació de la secreció hormonal per part de neurotransmissors específics coneguts: es mesuren en sang perifèrica hormones que se sap que estan sota control serotoninèrgic, abans i després d'estimular o inhibir els receptors 5-HT.

En les proves d'estimulació 5-HT, s'administra un agonista 5-HT, i es mesuren els efectes controlats per la 5-HT. L'alliberament d'ACTH, cortisol, hormona de creixement i prolactina estan considerades entre aquestes funcions mediades per la 5-HT (Tuomisto 1985). La resposta hormonal a aquesta estimulació es una mesura indirecta de la sensibilitat funcional d'aquests receptors (Yatham 1993, Coccaro 1994). Una resposta augmentada és indicativa d'una hipersensibilitat del receptor 5-HT, mentre que una resposta aplanada és indicativa d'una hiposensibilitat del receptor 5-HT (Murphy 1986, van Praag 1987 i 1992). En resum, s'administren agonistes serotoninèrgics que estimularan l'alliberament de prolactina per part de la hipòfisi i aquest efecte serà bloquejat pels agents antagonistes 5-HT (Martin 1987)

Els receptors de la serotonina poden ésser estimulats utilitzant diverses substàncies(van Praag 1987, Kahn 1991):

- agonistes 5-HT indirectes:
 1. precursors 5-HT (per exemple triptòfan i 5-hidroxitriptòfan),
 2. agents alliberadors de 5-HT (p.e. fenfluramina, clomipramina)

- agonistes 5-HT directes (p.e. m-clorofenilpiperacina -mCPP-, quipazine, buspirona, ipsapirona).

Així, degut a què l'alliberació de prolactina per part de la hipòfisi està controlada, en part, per neurones serotoninèrgiques centrals, l'increment de la prolactina plasmàtica a conseqüència d'una dosi de l'agonista indirecte de la serotonina, fenfluramina, ha estat àmpliament utilitzada com a índex de l'activitat serotoninèrgica cerebral. Els estudis neuroendocrins havien demostrat que l'alliberament de prolactina (PRL) en resposta a la d-fenfluramina és un test altament específic de la funció 5-HT (Invernizzi 1986).

En aquest treball vàrem optar per l'agonista directe 5-HT meta-clorofenilpiperacina (mCPP) degut a què és la substància més

àmpliament utilitzada per a l'estudi de la funció serotoninèrgica en psiquiatria, per a realitzar la prova d'estimulació neuroendocrina degut a que incrementa de forma consistent i fiable els nivells d'hormona adenocorticotropa, cortisol i prolactina en els humans, efectes que semblen ser mediats per la serotonina (Kahn 1991).

1.14 CARACTERÍSTIQUES DEL mCPP

La m-clorofenilpiperacina (mCPP), un metabòlit de l'antidepressiu trazodona, és àmpliament utilitzada i potencialment molt útil com a prova neuroendocrina d'activitat serotoninèrgica central (Kahn 1991, Murphy 1991).

Per moltes raons la mCPP és una bona candidata per a estudiar el funcionament dels receptors 5-HT en els pacients psiquiàtrics. És segura tant si s'administra per via oral com per via endovenosa, és predominantment un agonista del receptor postsinàptic (Mueller 1986) i en dosis suficients causa una resposta fiable d'alliberament hormonal (Murphy 1989). Des del punt farmacocinètic la mCPP presenta un pic

plasmàtic entre 90-120 minuts després de l'administració oral, sense que es trobin diferències entre homes i dones (Cowen 1995).

La mCPP té un efecte potent sobre els receptors 5-HT_{1C} i 5-HT₂ (Conn 1987), així com també sobre altres subtipus de receptors 5-HT (Hoyer 1988). Precisament una de les hipòtesis sobre la eficàcia diferencial de la clozapina en l'esquizofrènia es basa en els seus efectes sobre la funció serotoninèrgica, en part perquè justament té una major afinitat, per sobre de la majoria de APG convencionals, per als receptors 5-HT_{1C} i 5-HT₂ (Canton 1990).

La mCPP es un agonista del receptor serotoninèrgic 5-HT_{2C} i en menor mesura, també té afinitat per a altres receptors serotoninèrgics, en el següent ordre de major a menor constants de dissociació: 5-HT₃, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}. A més té una lleugera afinitat per als receptors α ₂-adrenèrgics i escassa afinitat per altres receptors adrenèrgics i doparminèrgics i el transportador 5-HT (Hamik 1989). La mCPP consistentment provoca a nivell hipofisari alliberament hormonal en humans, incloent l'alliberació de corticotropina (ACTH), cortisol, prolactina i hormona de creixement (GH) (Mueller 1985,1986, Zohar 1987, Lawlor 1989, Cowen 1995). Es pensa que aquesta resposta hormonal a nivell hipofisari reflexa la responsibilitat del receptor de serotonina. Aquesta varia considerablement en els pacients psiquiàtrics i

és susceptible de ser canviat amb el tractament farmacològic. Les proves d'estimulació neuroendocrina, com les que usen mCPP, són vistes com a una important eina científica en la psiquiatria biològica (Feuchtl 2004).

Els efectes de la mCPP sobre l'hormona del creixement no estan tan clars com en les altres hormones: una dosi de 0'75 mg/kg v.o. no elevà els nivells de GH en comparació amb el placebo (Mueller 1986), però en canvi 0'1 mg/Kg ev induí un alliberament significatiu de GH (Charney 1987).

Les dades obtingudes pels quatre principals grups que han estudiat la resposta dels pacients amb esquizofrènia a la mCPP són les següents: dos grups reporten un lleuger increment en les escales de símptomes positius (Iqbal 1991, Krystal 1993), un grup reporta augment d'ansietat (Owen 1993) i el grup del Mount Sinai Medical Center, que reporta reduccions en la ansietat i en els símptomes positius (Kahn 1992). Iqbal fa un disseny doble-cec amb un petit grup de pacients diagnosticats d'esquizofrènia (n=7) i controls normals (n=8), estudia la resposta a la mCPP (0'25 mg/kg v.o.) i troba que els pacients tenen una disminució de l'alliberació de cortisol i prolactina comparats amb els controls. Atribueix aquest "aplanament" en l'alliberació hormonal induïda per la mCPP entre els pacients amb esquizofrènia i els normals a una disfunció 5-HT_{2C} en la regió hipotalàmica. Owen utilitzà mCPP a dosi de 0'075 a 0'1 mg/Kg i.v. administrada en 1'5 minuts, dosi més baixa i en una durada inferior

a la utilitzada per Krystal (0'1 mg/Kg i.v. en infusió durant 20 minuts) i això podria explicar les diferències en les troballes. Aquests resultats contrasten amb els de Kahn (1992), que troba milloria dels símptomes psicòtics i disminució de l'ansietat i no trobà diferències en l'alliberació d'ACTH a dosis de 0'35 mg/Kg de mCPP (via oral) entre pacients diagnosticats d'esquizofrènia (n=22) i controls normals, però sí detecta un "aplanament" de la resposta del cortisol.

La variabilitat en les troballes entre els diferents estudis amb mCPP fa difícil fer generalitzacions respecte de la sensibilitat dels receptors 5-HT dels pacients amb esquizofrènia. Entre els factors que contribueixen a les diferents troballes entre els estudis s'hi troben les mostres petites i heterogènies, amb diferents històries de medicació i períodes sense medicació, les diferents vies d'administració i la utilització de diferents escales d'avaluació (per exemple, PANSS versus BPRS) (Ibqal 1993). Globalment, aquests estudis proporcionen dades importants però preliminars, essent necessari refinar-les i replicar-les en futurs estudis (J.A. den Boer 1995).

2. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA CIENTÍFIC

2.1 DEFINICIÓ DEL PROBLEMA: CONEIXEMENTS ACTUALS

La prova d'estimulació en pacients amb esquizofrènia ha rebut molta atenció:

- La majoria d'estudis fets amb pacients amb esquizofrènia fins al moment troben que la mCPP provoca l'alliberament hormonal comparat amb el placebo (Krystal 1993).
- El tractament amb un ASG (antagonista serotonina-dopamina com la clozapina o la olanzapina) bloqueja l'alliberació de ACTH, cortisol, prolactina i hormona de creixement provocada pel mCPP, aportant major evidència de què la CLZ i la olanzapina bloquegen efectivament la resposta hormonal del sistema 5-HT (Breier 1993, Owen 1993, Scheepers 2001).
- El tractament amb un APG (antagonista dopaminèrgic, com per exemple l'haloperidol o la flufenazina) no bloqueja l'alliberació de ACTH, cortisol, PRL i GH provocada pel mCPP, indicant que els APG no bloquegen la resposta hormonal del sistema 5-HT (Owen 1993).

- L'administració d'altres dosis de mCPP no provoca psicosi en subjectes sans (Chamey 1986).
- No hi ha acord, tanmateix, en relació a les respostes conductuals que provoca la mCPP en pacients amb esquizofrènia. Alguns investigadors reporten que la mCPP exacerba els símptomes psicòtics en pacients no medicats i en pacients tractats amb APG convencionals (Krystal 1992 i 1993; Iqbal 1991) i que aquests efectes són bloquejats per la clozapina (Krystal 1992). Altres investigadors no arriben a trobar increments significatius en la psicosis de pacients sense medicar ni entre els tractats amb APG (Owen 1993). Koren (1997) demostra que el metilfenidat, però no la mCPP, produeix símptomes psicòtics en pacients amb primer episodi d'esquizofrènia i ambdós tenen un mínim efecte en els ítems de símptomes psicopatològics dels subjectes sans.
- Altres autors no troben respostes conductuals ni canvis fisiològics (no s'afecta la temperatura corporal), malgrat que la mCPP (a dosis de 0'35 mg/kg v.o.) incrementà els nivells d'ACTH i Prolactina en pacients amb esquizofrènia en comparació amb el placebo (Kahn, 1992).

2.2 TRACTAMENT

La decisió d'usar risperidona com a fàrmac antipsicòtic en aquest estudi, es va fer tenint en compte diversos arguments i partint de la base de què calia homogeneïtzar el tractament en tots els pacients i per tant era precís donar un fàrmac que fos de primera elecció en les Guies Clíiques per al tractament de l'esquizofrènia en el moment en què es va posar en marxa la investigació. La risperidona era l'únic antipsicòtic de segona generació que en aquell moment complia aquest criteri (ésser de primera elecció per al tractament de les exacerbacions de l'esquizofrènia en la Guia Clínica de l'Hospital Clínic), la seva eficàcia clínica era clara, el seu ús habitual, i a més presentava un perfil farmacodinàmic molt interessant per a l'estudi en qüestió, degut a la seva capacitat de bloquejar diferents subtipus de receptors serotoninèrgics (especialment 5-HT_{2C}). Aquests elements foren determinants a l'hora d'optar per aquest, i no d'altres, medicaments antipsicòtics.

La RSP és un derivat benzisoxazòlic, usat en el tractament de l'esquizofrènia, que combina un potent antagonisme serotoninèrgic amb l'antagonisme dopaminèrgic D₂ (Janssen 1988).

El desenvolupament de la molècula sorgí a partir de l'observació de què els antagonistes 5-HT com la ritanserina, quan eren afegits al règim terapèutic de pacients que estaven tractats amb haloperidol, milloraven

els símptomes negatius, la depressió i ansietat en l'esquizofrènia i reduïen els trastorns del moviment (Gelders 1986).

La RSP es classifica entre els ASG, els quals tenen en conjunt una elevada eficàcia antipsicòtica i una baixa propensió a produir simptomatologia extrapiramidal. Presenta activitat antagonista en els receptors dopaminèrgics (D1, D2, D3 i D4), serotoninèrgics (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C), alfa-1 i alfa-2 adrenèrgics i histaminèrgics (H1) (Schotte 1996, Richelson 2000). Malgrat que la seva activitat noradrenèrgica i antihistamínica estigui associada a efectes secundaris, no es pensa que sigui rellevant en relació a l'espectre d'activitat antipsicòtica. Aquest fàrmac i el seu metabòlit actiu 9-hidroxil-risperidona es diferencien dels APG degut a un clar predomini d'ocupació dels receptors 5-HT2A en front dels D2 (Schotte 1996). El bloqueig dels receptors serotoninèrgics suprimeix la inhibició de l'activitat dopaminèrgica en certes àrees cerebrals responsables dels símptomes extrapiramidals -ganglis basals- i possiblement dels símptomes negatius de l'esquizofrènia -cortex prefrontal- (Kapur, 1996).

La RSP "in vitro" presenta una elevada afinitat pel receptor 5-HT2A ($K_i=0,52$ nM). La clozapina té una menor afinitat amb una K_i pel receptor 5-HT2A de 9.6 nM i l'haloperidol, una $K_i=200$ nM (Schotte 1996). Malgrat això, "in vivo", la manca de diferència en l'índex d'unió al receptor 5-HT2A estudiat mitjançant SPET entre els dos antipsicòtics indica que

tenen igual propensió per bloquejar aquest receptor a dosis terapèutiques eficaces i que a dosis clínicament rellevant, el grau de bloqueig del receptor és independent de l'afinitat absoluta d'aquests dos fàrmacs (risperidona i clozapina) pel receptor 5-HT_{2A} (Travis 1998).

La RSP, i el seu metabòlit actiu 9-hidroxisperidona, constitueixen la fracció antipsicòtica i tenen similars perfils farmacològics. Des del punt de vista farmacocinètic, s'absorbeix ràpidament i el pic de concentració plasmàtica arriba prop de les 2 hores de l'administració; amb una farmacocinètica lineal per a les dosis entre 0'5 i 25 mg/dia (Livingston 1994).

L'eficàcia del fàrmac en l'esquizofrènia ha estat àmpliament comprovada i els estudis mostren milloria en les puntuacions totals dels instruments de mesura escollits, essent els resultats similars al del fàrmac contra el que es comparen (APG, ASG) i/o significativament millors que els del placebo (Borison 1992, Chouinard 1993). En canvi, l'eficàcia en el tractament dels símptomes negatius no és tan clara ja que no s'observa una milloria significativa en comparació amb placebo en totes les dosis de RSP (Chouinard 1993, Marder 1997).

En relació als efectes adversos, la RSP està menys associada a sedació i a símptomes extrapiramidals que l'haloperidol en un rang de dosis de entre 4-8 mg al dia. La RSP produeix hipotensió postural, tal com s'espera a causa de la seva activitat adrenèrgica alfa-1, malgrat que l'efecte és lleu. Un important efecte secundari és l'augment de pes, complicació freqüent dels fàrmacs antipsicòtics. En els estudis oberts a llarg termini l'increment de pes es situà en una mitjana de 2'3 Kg (Mertens 1992). La RSP també provoca un augment de prolactina dosi-depenent, tal com fan altres antagonistes D2, i subseqüentment pot provocar alteracions menstruals, galactorrea, ginecomàstia i disminució de la líbido. Els nivells de GH, tri-iodetironina i cortisol no són modificats pel fàrmac, així com tampoc ho són els tests bioquímics i hematològics de rutina.

El bloqueig dels receptors dopaminèrgics D2 provoca una elevació dels nivells plasmàtics de PRL, que s'observa en els pacients tractats amb qualsevol dels APG, mentre que el tractament amb clozapina, el prototipus d'ASG, no l'eleva (Meltzer 1979) i el canvi d'APG a clozapina normalitza els nivells elevats de PRL (Markianos 1999).

Tot i què el tractament amb haloperidol eleva els nivells plasmàtics de prolactina, no té influència sobre els increments addicionals després de l'administració d'agents serotoninèrgics tal com la mCPP (Kahn 1993b), la clomipramina (Angelopoulos 1997) o la D-fenfluramina (Mohr 1999). El

tractament amb flufenazina no té efecte sobre la resposta de la PRL al mCPP (Owen 1993), mentre que el tractament amb clozapina bloqueja l'alliberament de PRL induït per la fenfluramina (Lemus 1991, Curtis 1995).

En relació a la influència del tractament amb risperidona sobre la resposta neuroendocrina als agents serotoninèrgics, un únic estudi publicat l'any 1998 en el que es troba una resposta disminuïda de la PRL a la fenfluramina en pacients amb esquizofrènia després d'haver rebut tractament amb risperidona durant 12 setmanes en comparació amb un altre grup de 10 pacients que havien estat lliures de medicació durant 2 setmanes (Jones 1998b).

2.3 JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

Des de la seva introducció com a tractament per als pacients amb esquizofrènia, els antipsicòtics han canviat radicalment l'evolució clínica de la malaltia.

Tanmateix, després de més de 50 anys de farmacoteràpia, es segueixen pautant els tractaments antipsicòtics de forma empírica (realitzant un assaig terapèutic de 4 – 6 setmanes i esperant la resposta clínica) sense tenir elements de judici previs que ens permetin determinar “a priori” quins pacients respondran a un fàrmac determinat.

Tal com s'ha assenyalat prèviament, la dopamina està implicada en la fisiopatologia de l'esquizofrènia, però per sí sola no explica els complexes fenòmens que s'hi esdevenen.

Els ASG, a part de bloquejar els receptors de la dopamina, tenen com a peculiaritat l'elevada afinitat per als receptors serotoninèrgics, i es pensa que això podria contribuir a la seva eficàcia clínica.

En concret, l'eficàcia clínica de l'ASG per excel·lència, la clozapina, està relacionada d'una banda amb la seva acció antagonista 5-HT i de l'altra amb un to serotoninèrgic elevat previ al tractament.

La risperidona és un ASG eficaç, que presenta “in vitro” un perfil d’unió a receptors en certa manera similar al de la clozapina amb una elevada afinitat pels receptors serotoninèrgics del tipus 2 (5-HT₂).

La importància de l’antagonisme 5-HT en l’eficàcia clínica global de la risperidona no està clara.

Alguns estudis indiquen que les dades obtingudes “in vivo” a través de la neuroimatge sobre l’activitat dels receptors pot ser clínicament més útil en guiar la prescripció clínica, que la simple afinitat per al receptor “in vitro” que presenta cada fàrmac (Travis 1998).

Per això sembla rellevant plantejar un estudi on s’avaluï “in vivo”, l’acció antagonista 5-HT a nivell cerebral de la risperidona i la seva relació amb la resposta clínica.

Les proves d’estimulació neuroendocrines, malgrat les seves limitacions, són una eina més dins el conjunt de tècniques científiques que es poden usar “in vivo” per a poder aportar llum a la fisiopatologia de les malalties mentals.

La prova d’estimulació neuroendocrina amb mCPP permet avaluar “in vivo” l’estat de la neurotransmissió a les vies serotoninèrgiques en el cervell humà.

Emprant una estratègia neuroendocrina s’intentarà contrastar la hipòtesi de què la resposta clínica a la risperidona està relacionada amb una alteració de la funció serotoninèrgica.

D'acord amb les consideracions esmentades, els objectius concrets que es varen plantejar foren els següents:

1. Estudiar, de forma indirecta mitjançant la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP, l'activitat serotoninèrgica central en pacients amb esquizofrènia en exacerbació aguda no medicats.
2. Determinar si l'existència d'una disfunció serotoninèrgica central en pacients no medicats diagnosticats d'esquizofrènia en descompensació aguda, s'associa a la milloria clínica que es produeix en administrar un tractament antipsicòtic antagonista dopamina- serotoninina, com és la risperidona.
3. Avaluar l'efecte del tractament amb un antagonista dopamina-serotoninina (risperidona) sobre els receptors serotoninèrgics, determinant si és capaç de modificar la resposta a la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP.
4. Estudiar el perfil clínic dels pacients no medicats diagnosticats d'esquizofrènia, en relació a l'activitat serotoninèrgica central.

2.4 HIPÒTESIS

1. Durant el tractament de les exacerbacions agudes de l'esquizofrènia amb un antipsicòtic amb activitat antagonista dopamina-serotonina, com és la risperidona, es produirà un increment dels nivells plasmàtics basals de PRL, però no de GH ni ACTH.
2. Durant la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP es produirà un augment de les concentracions plasmàtiques de PRL, GH i ACTH respecte dels valors basals en pacients amb esquizofrènia no medicats.
3. Hi haurà correlació entre l'activitat serotoninèrgica central (mesurada de forma indirecta mitjançant la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP) i la resposta al tractament amb un antipsicòtic amb activitat antagonista dopamina-serotonina, com és la risperidona.
4. El tractament amb un ASG (risperidona) atenuarà la resposta d'alliberament hormonal (PRL, GH i ACTH) que es produeix durant la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP.

3. METODOLOGIA

3.1 SUBJECTES

3.1.1 PROCEDIMENTS DE SELECCIÓ I EXCLUSIÓ

3.1.1.1 CRITERIS D'INCLUSIÓ

- Pacients d'ambdós sexes, d'altra banda sans, amb el diagnòstic d'esquizofrènia (qualsevol subtipus) que compleixen criteris DSM-IV (A.P.A. 1994) (veure ANNEX VII) segons disposa l'entrevista clínica estructurada per al DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV: SCID-Psychotic Disorders).
- Edat compresa entre els 18 i 65 anys.
- Que han donat el consentiment previ, informat, lliure i revocable segons el model annex protocolitzat (annex I).
- En fase de recaiguda psicòtica.
- Que no hagin pres medicació antipsicòtica durant les dues darreres setmanes (4 setmanes en el cas d'antipsicòtics intramusculars d'alliberació retardada - “depot”) abans de l'estudi. Els nivells de PRL en subjectes tractats amb APG es normalitzen a les 72 hores de la retirada d'aquests fàrmacs (Meltzer 1976).

- Les pacients del sexe femení no podien estar prenent anticonceptius orals degut a què els estrògens (endògens o exògens) augmenten la secreció de PRL.

3.1.1.2 CRITERIS D'EXCLUSIÓ

Abans del començament de l'estudi els criteris d'exclusió foren:

- Comorbilitat psiquiàtrica (Criteris DSM-IV), incloent dependència o abús d'alcohol o altres drogues en els darrers 3 mesos. Es varen excloure els pacients amb el diagnòstic de Trastorn esquizoafectiu.
- Malaltia mèdica, endocrinològica o neurològica greu, epilèpsia o síndrome cerebral orgànic agut o crònic.
- Embaràs i lactància.
- Tractament amb fàrmacs simpaticomimètics o serotoninèrgics.
- Utilització d'altres fàrmacs que produeixen interferències medicamentoses sobre la neurotransmissió cerebral (L-dopa, apomorfina, bromocriptina, metaclopramida).

3.2 DISSENY MOSTRAL

3.2.1 MARC MOSTRAL

Foren inclosos els pacients atesos tant al Servei d'Urgències com al dispensari de l'Hospital Clínic de Barcelona i que requerien ingrès en la Sala de Psiquiatria a causa de l'exacerbació de la simptomatologia psicòtica.

L'estudi havia obtingut prèviament l'acceptació per part dels Comitès Ètic i del Comitè d'Investigació de l'Hospital Clínic de Barcelona, rebent finançament oficial a través del programa de beques-premi fi de residència 1998. Degut a les qüestions ètiques significatives que emergeixen en plantejar un estudi de recerca en psicofarmacologia experimental en grups de pacients que poden tenir alterada la capacitat de judici, es varen acceptar només pacients ingressats voluntàriament a la unitat d'aguts de psiquiatria de l'hospital. Els pacients, juntament amb els familiars, eren informats de les característiques de l'estudi, fent-los constar que la decisió de participar o de no, no comportava cap tipus d'avantatge respecte de la resta de pacients que ingressaven a la unitat (no s'oferia compensació econòmica i no implicava poder perllongar o escurçar l'ingrés). Finalment s'obtenia el consentiment informat per part del pacient i d'un familiar de primer grau.

3.2.2 MOSTREIG

El reclutament es va fer de forma consecutiva, avaluant tots els pacients amb el diagnòstic de síndrome psicòtica que ingressaven dins la unitat d'aguts de psiquiatria de l'Hospital Clínic.

L'Hospital Clínic de Barcelona prestava, en el moment de l'estudi, assistència psiquiàtrica de dos tipus:

- sectorial, atenent a la població general que vivia en el Districte Esquerra de l'Eixample de la Ciutat de Barcelona
- supra-sectorial, atenent pacients complexos derivats des d'altres àrees de Salut Mental de Catalunya.

A més disposava d'un servei d'urgències psiquiàtriques amb un elevat nivell d'activitat i on s'atenien molts de transeünts.

Es va protocolitzar que no s'administressin antipsicòtics des d'urgències, usant les benzodiazepines, tant per via oral com parenteral, com a ansiolítics o per a tranquil·lització ràpida dels malalts fins que entraven a la planta de psiquiatria, on se'ls oferia la possibilitat d'entrar en aquest o en altres protocols de recerca.

Per al nostre estudi, en primer lloc es determinava si els possibles candidats complien criteris d'esquizofrènia i en segon lloc si havien estat prenent medicació antipsicòtica en els dies previs a l'ingrés, fet que determinà l'exclusió d'una gran majoria de pacients.

Als pacients diagnosticats d'esquizofrènia i que no havien pres antipsicòtics, se'ls proposava participar en l'estudi tal com s'ha descrit en l'apartat anterior.

De forma rutinària es realitzava en tots els pacients la bateria d'exploracions estàndard en la pràctica clínica d'una unitat d'Hospitalització Psiquiàtrica Breu de referència, incloent l'exploració física i analítiques de rutina de laboratori (bioquímica i hemograma, incloent funció renal i hepàtica), així com hormones tiroïdals i serologies per a descartar lues i el virus de la immunodeficiència humana, detecció d'alcohol i drogues d'abús en la orina, ECG i test d'embaràs en les dones. En cap dels casos inclosos no es va detectar patologia mèdica concomitant i els subjectes amb resultat positiu en l'anàlisi d'alcohol o altres drogues en orina no foren inclosos.

3.2.3 GRANDARIA DE LA MOSTRA

En la majoria d'estudis previs publicats sobre el tema, el nombre de subjectes no arribava a la dotzena, bàsicament degut a les dificultats en la selecció i la complexitat de l'execució de la tècnica en aquest tipus de pacients. Així els estudis publicats abans de l'estudi de camp es movien entre els 19 (Kahn 1993) 15 (Iqbal 1991), 10 (Curtis 1995, Kahn

1993b), 9 (Kahn 1994), 7 (Lemus 1991) i els 6 (Breier 1993), mentre que els posteriors recollien mostres una mica majors: 23 (Mohr 1998), 20 (Jones 1998 i 1998b), 14 (Sabbe 2001), 18 (Scheepers 2001), 22 (Abi-Saab 2002)

En qualsevol cas, el número de pacients necessari per a detectar una diferència d'una desviació estàndard entre dues avaluacions, amb una potencia = 0'80 i un grau de significació $\alpha=0'05$, és de 17 (Cohen 1992). Tanmateix si les diferències fossin majors, amb un nombre inferior de malalts seria suficient per a contrastar la hipòtesi.

En base a aquestes consideracions es va determinar que 20 pacients serien suficients per a comprovar o rebutjar les hipòtesis establertes.

3.2.4 PACIENTS INCLOSOS

Durant el període de reclutament es varen considerar un total de 181 pacients amb síndrome psicòtica com a possibles candidats per a la inclusió en el protocol de recerca.

En la Taula 2. es desglossen el nombre de pacients que corresponen a cada categoria diagnòstica:

Taula 2. Distribució per diagnòstics dels pacients inicialment avaluats

DIAGNÒSTIC	Nº PACIENTS
Esquizofrènia	129
Trastorn esquizoafectiu	24
Altres trastorns psicòtics	28
TOTAL	181

Per tant, 129 pacients complien criteris diagnòstics d'esquizofrènia, dels quals se'n varen excloure 109 per les següents causes (Taula 3):

Taula 3. Causes d'exclusió dels pacients amb esquizofrènia

CAUSES D'EXCLUSIÓ	Nº PACIENTS
Refusen participar	3
S'inclouen en altres protocols del Servei	6
Tractament amb antipsicòtics en les 2 setmanes prèvies	72
Edat (menys de 18 o més de 65)	8
Abús de drogues concomitant	16
Seguiment improbable	4
TOTAL	109

3.2.5 CAUSES D'EXCLUSIÓ

3.2.5.1 REFUSEN PARTICIPAR

Un total de 3 pacients que complien tots els criteris d'inclusió refusaren de participar en l'estudi i no foren inclosos. Aquest nombre és sorprenentment baix tenint en compte les característiques dels pacients amb esquizofrènia i la dificultat afegida que suposa fer estudis en aquesta població a causa, d'una banda de l'absència de consciència de malaltia, i de l'altra a causa de la interferència dels símptomes propis de la malaltia (desconfiança, suspicàcia, deliris paranoides,...).

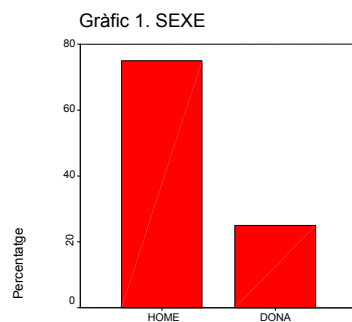
3.2.5.2 PACIENTS EXCLOSOS DURANT L'ESTUDI

Es va realitzar la primera prova amb mCPP en 20 pacients, 15 dels quals varen fer el retest. Dels 5 pacients en els que no es va fer la segona prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP, 2 casos foren exclosos de l'anàlisi per l'ús de tractaments no permesos i en 3 casos es va considerar oportú la seva inclusió en l'anàlisi amb les dades recollides fins el moment de la sortida de protocol: un cas de negativa del pacient a fer la segona prova, un cas en el que es va pautar un antidepressiu en la cinquena setmana, i un cas d'abandó del tractament a l'alta hospitalària (en la setmana 4).

3.2.6 DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

Es varen incloure en l'estudi vint pacients que complien criteris DSM-IV (APA, 1994) per a esquizofrènia, seleccionats entre els que consecutivament havien requerit ingrés en la unitat d'hospitalització psiquiàtrica d'aguts de l'Hospital Clínic de Barcelona. No presentaven altra patologia psiquiàtrica comòrbida ni símptomes depressius rellevants.

Figura I: Descripció de la mostra: gènere dels pacients



Cinc pacients eren de sexe femení (Figura I). La mitjana d'edat dels pacients era de 28'65 anys (ES= 1'75), la mitjana de durada de la

malaltia era de 6'6 anys (ES= 1'44) i el nombre d'hospitalitzacions psiquiàtriques prèvies era de 1'35 (ES= 0'41) (Figura II).

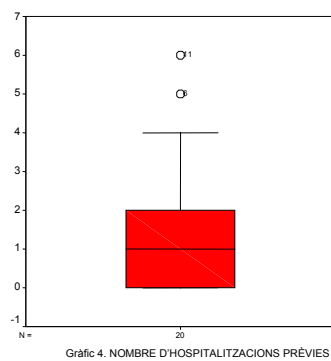
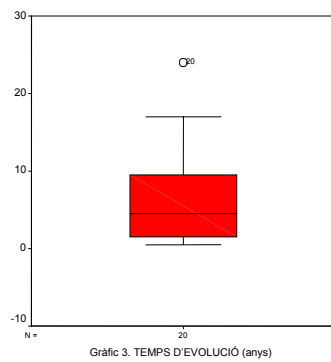
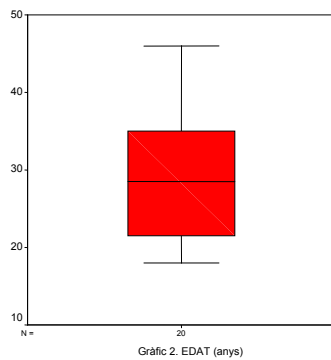


Figura II: Descripció de la Mostra: edat, durada de la malaltia i ingressos previs

El principal criteri d'exclusió era que haguessin pres medicació antipsicòtica en els dies previs a l'estudi. Dels inclosos, un total de sis malalts eren *naïve* (no havien rebut en cap moment de la seva vida cap tipus de tractament antipsicòtic) i el M- estimador de Huber per al temps sense prendre antipsicòtics de la resta de pacients, prèviament a la prova era de uns quatre mesos ($128'71 \pm 73'81$ dies).

Taula 4. Característiques clíniques dels pacients inclosos en l'estudi

	Estadístics descriptius				
	N	Mínim	Màxim	M- Estimador de Huber	ES
Edat (anys)	20	18	46	28'18	1'75
Evolució de la malaltia (Anys)	20	0'5	24	5'12	1'44
Nombre d'hospitalitzacions prèvies	20	0	6	0'84	0'41
Temps total d'hospitalització prèvia (mesos):	20	0	10'50	0'16	0'71
Temps lliure d'antipsicòtics prèviament a la prova dels pacients no-naïve (dies)	14	30	912	128'71	73'81

Abans de la primera prova neuroendocrina, l'únic psicofàrmac que estava permès eren les benzodiazepines i per tant els pacients no varen rebre ni antipsicòtics, ni anticolinèrgics, ni altres psicofàrmacs. En la taula 4 es resumeixen les dosis equivalents de lorazepam que varen prendre els pacients en la setmana prèvia a la primera (dosi total= 6'37 mg ES= 1'6) i segona prova (dosi total= 6'08 mg ES= 2'20) i en el dia previ a la primera (2'75 mg/dia ES= 0'64) i segona prova (0'83 mg/dia ES= 0'32) (Figura III).

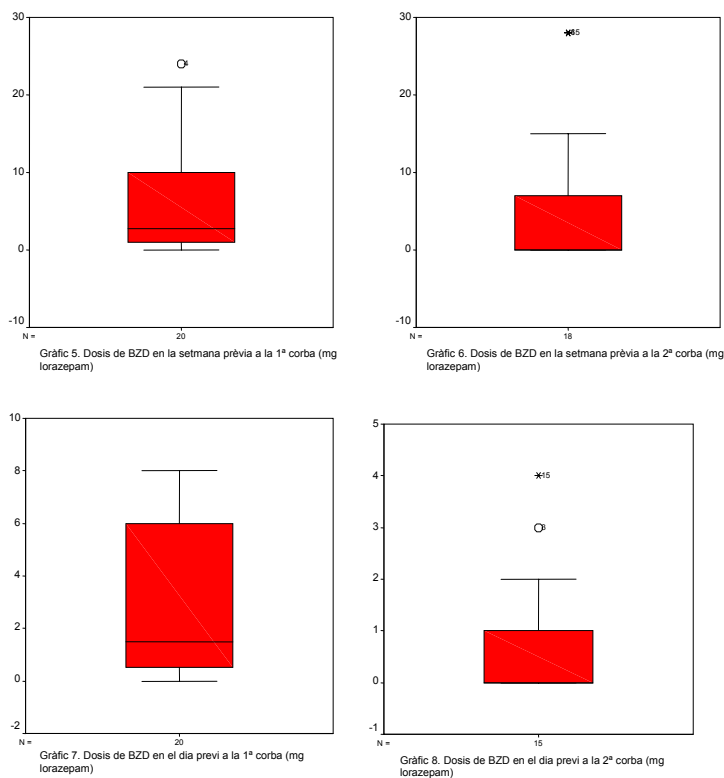


Figura III: Dosis de BZD en la setmana i en el dia previ a la primera i segona prova d'estimulació neuroendocrina

També s'hi especifica la dosi mitjana de mg/dia de risperidona que varen prendre els pacients durant les sis setmanes (6'32 mg/dia ES= 0'39) i la dosi que estaven prenent en la sisena setmana, quan es va realitzar la segona prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP (6'47 mg/dia ES= 0'63) (Figura IV; Taula 5)

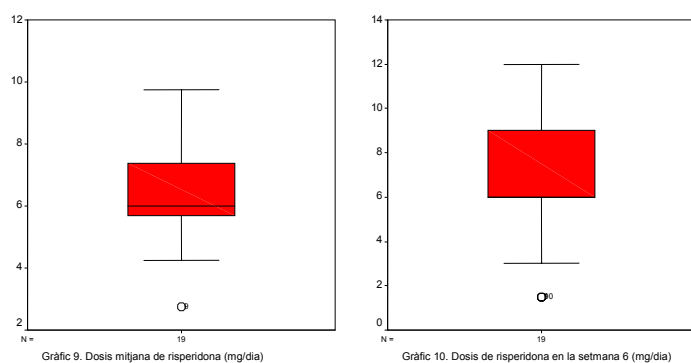


Figura IV: Dosi mitjana de risperidona (mg/dia) i en la darrera setmana de l'estudi

La dosi mitjana de biperidè que prenen els pacients en la sisena setmana era de 1'55 mg/dia (ES= 0'52). Un total de 7/18 pacients varen rebre aquest fàrmac (Taula 5).

Taula 5. Medicació rebuda pels pacients.

	Estadístics descriptius				
	N	Mínim	Màxim	Mitjana	ES
Dosi mitjana de risperidona (mg/dia)	19	2'75	9'75	6'32	0'39
Dosi de risperidona en la setmana 6 (mg/dia)	19	1'5	12	6'47	0'63
Dosi total de BZD en mg de lorazepam presa en la setmana prèvia a la 1 ^a prova	20	0	24	6'37	1'61
Dosi de BZD en mg/dia lorazepam en el dia previ a la 1 ^a prova	20	0	8	2'75	0'64
Dosi total de BZD en mg de lorazepam presa en la setmana prèvia a la 2 ^a prova	18	0	28	6'08	2'20
Dosi de BZD en mg/dia lorazepam en el dia previ a la 2 ^a prova	15	0	4	0'83	0'32
Dosis de biperidè en la setmana 6 (mg/dia)	18	0	6	1'55	0'52
Dosis de mCPP en la prova 1 (mg/Kg)	20	0'45	0'53	0'50	0'004
Dosis de mCPP en la prova 2 (mg/Kg)	15	0'46	0'52	0'49	0'005

Les característiques dels vint pacients estudiats es resumeixen en la taula 6:

Taula 6. Característiques clíniques i evolutives dels pacients

<i>cas</i>	<i>Sex</i>	<i>DX</i>	<i>edat</i>	<i>Ae</i>	<i>NH</i>	<i>DF</i>	<i>RSX</i>	<i>AK</i>	<i>PRL</i> <i>s0</i>	<i>PRL</i> <i>s6</i>	<i>PNS</i> <i>T0</i>	<i>PNS</i> <i>T6</i>	<i>C0</i>	<i>C6</i>
1	D	P	33	5	1	730	6	No	12,9	157,1	104	46	6	2
2	H	P	23	7	1	30	9,75	Si	2,0	33,2	88	40	6	2
3	H	N	22	5	0	90	7,25	No	3,5	37,4	133	58	7	3
4	H	P	27	4	1	150	6	Si	7,1	35,7	102	40	5	2
5	D	P	28	3	0	912	4,33	Si	15,2	148,3	98	31	6	1
6	D	N	37	16	5	60	5,40	No	5,4	66,4	115	63	5	3
7	H	N	29	6	0	30	VP	VP	2,7	VP	97	VP	6	VP
8	H	P	29	2	1	365	6	No	5,5	47,0	93	34	6	1
9	D	P	21	4	3	450	2,75	No	8,1	79,6	70	45	4	2
10	D	P	38	4	0	naïve	4,25	Si	8,1	101,7	110	63	7	2
11	H	P	31	13	6	60	6,75	No	2,0	16,4	118	75	6	4
12	H	P(D)	21	1	0	naïve	6	Si	6,6	28,0	96	52	6	3
13	H	P(D)	18	0,5	0	naïve	4,75	No	4,5	21,8	90	41	6	2
14	H	N	46	10	1	150	8,40	No	4,0	39,8	128	61	6	3
15	H	P	19	0,5	0	naïve	9	Si	7,5	43,1	133	69	6	4
16	H	P	37	17	1	180	6	VP	5,4	VP	98	VP	7	VP
17	H	P	24	0,5	0	naïve	8	Si	7,5	40,2	104	67	5	3
18	H	P	20	0,5	0	naïve	7,50	Si	7,3	36,8	91	42	6	2
19	H	P	31	9	3	90	6	Si	4,2	24,8	87	57	6	3
20	H	N	39	24	4	90	6	no	7,8	15,4	94	69	6	3

Sex: sexe dels pacients: D= dona, H= home

DX: tipus esquizofrènia: P = Predomini símptomes positius N = predomini símptomes negatius (en la PANSS), (D)=clínicament esquizofrènia desorganitzada

Edat: en anys

Ae= anys d'evolució de la malaltia esquizofrènica

NH= nombre d'hospitalitzacions prèvies al present ingrés

DF= temps immediatament anterior a l'estudi sense haver pres antipsicòtics (en dies)

RSX= dosi mitjana de risperidona durant les 6 setmanes de l'estudi (mg/dia)

AK= tractament amb biperidè en qualsevol moment durant l'estudi

PRL s0= nivells plasmàtics de prolactina abans de començar l'estudi (ng/mL)

PRL s6= nivells plasmàtics de prolactina al final de l'estudi (ng/mL)

PNS T0= valors de l'escala PANSS TOTAL abans de començar l'estudi

PNS T6= valors de l'escala PANSS TOTAL al final de l'estudi

C0= valors de l'escala CGI abans de començar l'estudi

C6= valors de l'escala CGI al final de l'estudi

3.3 TÈCNIQUES I PROCEDIMENTS

3.3.1 PROCEDIMENT - CRONOLOGIA DE L'ESTUDI

Els pacients que complien criteris d'esquizofrènia i s'ingressaven per descompensació a la sala d'hospitalització de Psiquiatria, eren avaluats. Foren inclosos després de rebre la informació sobre l'estudi aquells que acceptaren participar i signaren el consentiment informat aprovat per el comitè d'ètica de l'Hospital (VEURE ANNEX I). Havien d'haver estat sense medicació antipsicòtica tal i com s'exposa en els criteris d'inclusió com a mínim 2 setmanes abans de l'ingrés.

Immediatament després de realitzar la primera prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP (prova 1), s'iniciava el tractament a dosis estàndard amb un ASG protocolitzat com a de primera elecció en el tractament de les descompensacions psicòtiques de l'esquizofrènia en la Guia clínica de l'Hospital: risperidona. La dosi de RSP s'anava incrementant durant alguns dies en base a criteris clínics, segons recomanacions del fabricant, fins arribar a la dosi terapèutica. Aquesta dosi terapèutica es mantenia constant fins la setmana 6, quan es repetia per segona vegada la segona prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP (Prova 2).

Si la situació clínica ho permetia, després de varis dies d'ingrés (habitualment a partir de la segona o tercera setmana), eren donats d'alta per a continuar el control ambulatoriament.

En el cas de què apareguessin símptomes extrapiramidals rellevants s'administraven fins a 6 mg de biperidè al dia per via oral, o bé 5 mg intramuscular en dosi únic en cas de distònia. En cas de què fóra precís s'administraven també v.o. una dosi diària de lorazepam de fins a 6 mg (o una dosi de BZD equivalent, per exemple: fins a 15 mg de diazepam). Aquests fàrmacs en aquestes dosis no modifiquen els nivells de prolactina.

ETAPES DE L'ESTUDI

Un cop realitzat el diagnòstic l'avaluació i el seguiment es va organitzar en tres etapes (Taula 7.):

ETAPA I

Situació basal:

- 1) Bateria d'escala per a l'avaluació de símptomes mitjançant la PANSS (1 hora), CGI (3 min.), Simpson-Angus i BARS (15 min.) i Calgary (10 min.).

- 2) Primera prova d'estimulació amb mCPP -Prova 1-,
(d'aproximadament 5 hores de durada)

ETAPA II

Període de seguiment:

tractament farmacològic amb un ASG (antagonista dopamina-serotonina) segons el protocol del Servei de Psiquiatria del Clínic (Risperidona 4-14 mg/dia) i entrevistes clíniques de control setmanal durant 6 setmanes, utilitzant les escales PANSS, CGI, Simpson-Angus i BARS. Aquesta fase d'avaluació era cega per als resultats de la prova 1.

ETAPA III

Avaluació final:

- 1) Bateria d'escales per a l'avaluació de símptomes mitjançant la PANSS, CGI, Simpson-Angus, BARS i Calgary.
- 2) Segona prova d'estimulació amb mCPP (Prova 2)

Essent també cega per als resultats de la prova 1.

Taula 7. Cronologia de l'estudi

	ETAPA I BASAL		ETAPA II SEGUIMENT				ETAPA III FINAL
	Setmana 0	Setmana 1	Setmana 2	Setmana 3	Setmana 4	Setmana 5	Setmana 6
mCPP	Prova 1						Prova 2
PANSS	x	x	x	x	x	x	x
CGI	x	x	x	x	x	x	x
Simpson- Angus	x	x	x	x	x	x	x
BARS	x	x	x	x	x	x	x
Calgary	x						x
Detecció drogues d'abús	x	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	x
RSP		x	x	x	x	x	x
Biperidè		(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)
BZD	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)

(x) = opcional

3.3.2 DISSENY DE L'ESTUDI

Es va dissenyar un estudi experimental, en el qual s'avaluà la resposta d'un grup de subjectes (funció serotoninèrgica en malalts esquizofrènics) abans i després d'una determinada intervenció (tractament antipsicòtic). L'avaluació fou en forma de cec simple, ja que l'observador realitzà les avaluacions clíniques sense disposar de les dades de laboratori. Es tracta, en definitiva, d'un estudi longitudinal prospectiu de cohorts i dades aparellades.

3.3.3 VARIABLES

- **Nivell hormonal basal** (determinació de PRL,GH i ACTH abans de cada prova d'estimulació neuroendocrina).
- **Màxima resposta hormonal** (Pic): el nivell hormonal màxim assolit en qualsevol dels temps durant la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP.
- **Increment hormonal** (Δ PRL, Δ GH i Δ ACTH): fou definit com la diferència entre la màxima resposta hormonal i el nivell hormonal basal.
- **Àrea sota la corba** (AUC): definida per a cada una de les hormones estudiades: AUC-PRL, AUC-GH i AUC-ACTH.
- **Resposta al tractament**: es va definir la resposta al tractament com una disminució de la puntuació de la PANSS Total a les sis setmanes de tractament, igual o superior al 20% respecte de l'avaluació inicial en la setmana 0, mentre que l'absència d'aquest canvi es va definir com a no-resposta al tractament, tal i com s'usa de forma habitual en els estudis clínics (Guia Clínica 2005).

3.3.4 LA PROVA D'ESTIMULACIÓ NEUROENDOCRINA AMB mCPP

- Es va realitzar segons el mètode usat per Kahn (1992, 1993), anàleg al descrit per McBride (1990) i validat en subjectes sans a partir dels estudis de Charney (1987).
- Després d'haver-se obtingut el consentiment informat, lliure i revocable per a la investigació, cada pacient participava en dues sessions en les que es realitzaven les proves d'estimulació neuroendocrines amb mCPP (Taula 8).
- Es podien administrar benzodiazepines en els dies previs a la prova, usualment lorazepam o diazepam (les dosis equivalents són: lorazepam 2 mg = diazepam 10 mg = flunitrazepam 1 mg)
- La prova es realitzava a la sala d'hospitalització de psiquiatria, en la capçalera del propi malalt en el cas dels pacients ingressats o bé en les dependències de l'Hospital de Dia de Psiquiatria en els pacients ambulatoris (habitualment en la segona prova d'estimulació neuroendocrina).
- El pacient romania en dejú sense fumar i en repòs des de les 23 h de la nit anterior a la prova.
- No li estava permès beure (excepte aigua), menjar, fumar o dormir durant el procediment.
- El pacient romania ajagut al llit durant el procediment.

- 8'00 hores: s'introduïa asèpticament un catèter heparinitzat de diàmetre 20 en una vena de la fossa antecubital del braç no dominant
- Es posava un gota a gota de 500 mL SG 5% (per a mantenir la via lliure i evitar els efectes estressants de la hipoglucèmia)
- Es prenen les constants vitals (FC, tensió arterial i temperatura) en el moment basal i durant el procediment mitjançant els mètodes rutinaris estandarditzats de la pràctica clínica habitual.
- S'establia un període d'adaptació de 45-60 minuts (degut a l'augment en el nivell plasmàtic de les hormones hipofisàries provocat per l'estrès de la punxada)
- A les 8'45 h i 9'00 h s'extreien dues mostres de sang (11 ml) per a establir la línia basal de prolactina. A partir del tercer pacient i tenint en compte la semblança de les determinacions fetes en els minuts 0 i -15, i en base a criteris economicistes, es va decidir protocolitzar conjuntament amb el Servei d'hormonologia fer només una determinació basal de prolactina.
- Immediatament després s'administrava una única dosi estàndard via oral de mCPP (0'5 mg/Kg pes), dosi basada en les dades obtingudes d'estudis previs (Kahn 1993)
- extracció seriada de les mostres de sang en els 240 minuts següents, tal i com s'il·lustra en la taula, per tal de determinar la resposta

hormonal. (Tub vacutainer® de tap marró, sense additius per a GH i prolactina i tub H-1 EDTA-K3-Aprotinina per a ACTH).

- Transport immediat de les mostres al laboratori
- centrifugació immediata a 3000 g durant 10 minuts per a la separació del plasma i realització de l'anàlisi de rutina (màxim 20 minuts en nevera) o bé congelació del plasma a -20°C fins al moment de l'anàlisi.

Taula 8. La prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP

Temps (minuts)	-60	0	60	120	150	180	240
Determinació hormonal (PRL, GH, ACTH)	Inserció catèter	Dosis Mcpp 0'5mg/Kg					
		x	x	x	x	x	x
Constants vitals (FC, Tensió arterial, temperatura)		x	x	x	x	x	x

3.3.4.1 EFECTES SECUNDARIS DURANT LA PROVA D'ESTIMULACIÓ NEUROENDOCRINA

Entre els efectes secundaris més freqüents que varen patir els malalts durant la prova d'estimulació neuroendocrina, tots molt lleus i transitoris, s'hi trobaven: nàusees (3 malalts), sensació de mareig (3),

somnolència (4), sensació de fred (2) i visió borrosa (2). En cap cas varen interferir amb la realització de la prova i la tolerabilitat va ser excel·lent.

Tot i què no era l'objectiu de l'estudi, es va registrar l'exacerbació de la simptomatologia psicòtica durant la realització de la prova en un sol malalt, mostrand-se ansiós, desconfiat, suspicax i paranoide, arrencant-se la via després de l'extracció dels 120 minuts.

No varen aparèixer altres efectes adversos del mCPP descrits en la literatura com crisis de migranya o síndrome serotoninèrgica (Klaassen 1998).

3.3.5 MÈTODES BIOQUÍMICS

La determinació analítica dels nivells plasmàtics de les hormones estudiades es va fer en el Laboratori d'Hormonologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.

3.3.5.1 DETERMINACIÓ DE PROLACTINA

Es va realitzar mitjançant un mètode automatitzat d'Enzimomunuoanàlisi heterogeni tipus sandwich, amb separació de fases lliure i lligada mitjançant partícules magnètiques i lectura espectrofotomètrica cinètica (Technicon Immuno 1, Bayer. Tarrytown, NY). Els rangs normals es situen entre 5'4-20 ng / mL per a les dones i entre 2'8-15 ng / mL per als homes. Els quoefficients intra- i inter-assaig de variació es situen per sota del 5%.

3.3.5.2 DETERMINACIÓ DE CORTICOTROPINA (ACTH)

Les mostres per a determinar l'ACTH foren recollides en tubs prèviament refrigerats que contenien EDTA, centrifugats en centrífuga refrigerada i guardats a -80°C fins el dia de l'assaig. Es varen analitzar mitjançant el mètode immunoradiomètric -IRMA- (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA). El rang normal es situa entre 10-60 pg / mL. El coeficient de variació intra- i inter-assaig és del 7'2 % i el 10 % respectivament.

3.3.5.3 DETERMINACIÓ D' HORMONA DE CREIXEMENT (GH)

Es va realitzar mitjançant el mètode d'enzimomunooanàlisi heterogeni amb separació sòlida i lectura per quimioluminiscència amplificada enzimàticament (Immulate, DPC. Los Angeles, CA). Calibrat contra el primer estàndard internacional de la OMS, IRP 66/217. El rang normal es situa entre 2'8-3'3 ng/mL. El coeficient de variació inter-assaig és del 6'2% i l'intra-assaig és del 4'1%.

3.3.6 AVALUACIONS CLÍNIQUES

L'avaluació clínica i diagnòstic fou realitzat pel doctorand, de forma paral·lela a l'avaluació rutinària per part del metge d'urgències i l'especialista en psiquiatria corresponent de la planta d'hospitalització.

- Història clínica completa
- Exploració física, neurològica i psicopatològica
- Bioquímica, hemograma i ECG basals de rutina en tot pacient ingressat
- Prova d'embaràs en les dones en edat fèrtil
- Alcoholèmia i drogues d'abús en orina a l'ingrés i els dies de la prova si el pacient estava en règim ambulatori

ESCALES DE VALORACIÓ CLÍNICA

3.3.6.1 PANSS

La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) per a l'esquizofrènia (Kay 1987), fou desenvolupada a partir de la BPRS amb l'objectiu de millorar-ne les seves propietats psicomètriques i ampliar notablement l'avaluació dels símptomes negatius. Existeix una traducció i validació a

l'espanyol (Peralta 1994). Consta de tres subescales: positiva, negativa i psicopatologia general. Aquesta darrera subescala permet l'avaluació de nombrosos símptomes a més dels positius i negatius. Entre les escales d'esquizofrènia és la que conté un major nombre de tipus de símptomes (que no de ítems). A diferència de les altres escales d'esquizofrènia –que es puntuen atenent a una entrevista clínica no estructurada-, la PANSS requereix una entrevista semiestructurada però que s'integra perfectament en l'entrevista clínica habitual. Per a assolir una fiabilitat òptima es recomana que, si és possible, dos o més avaluadors experimentats realitzin les exploracions amb la PANSS de forma simultània i independent en la mateixa entrevista amb el malalt. En tal cas, les puntuacions dels ítems i de les escales s'obtenen de la mitjana aritmètica de tots els avaluadors o bé mitjançant consens després de discutir les puntuacions individuals. Els símptomes positius i negatius estan perfectament equilibrats, el que permet fer un diagnòstic del subtipus positiu i negatiu en funció de la valència de la puntuació diferencial d'ambdues subescales. Les versions americana i espanyola disposen de valors normatius, el que permet calibrar les definicions de les síndromes en funció de la sensibilitat/especificitat desitjades (Consenso Español 1998).

- Aquesta escala es tal vegada la que ha estat millor estudiada des del punt de vista psicomètric. El fet de que contengui una gran diversitat

de símptomes permet una avaluació multidimensional de l'esquizofrènia. Actualment hi ha consens (Lindenmayer 1994) de que la majoria de símptomes de l'escala s'agrupen en torn a 5 síndromes: psicosis, desorganització (o cognitiu), negatiu, excitació i afectiu (depressiu).

- Valora signes i símptomes. Ha estat validada amb cura en front d'altres instruments i té una excel·lent fiabilitat test-retest i entre diferents examinadors. Els resultats es poden presentar en forma de PANSS-Total, que és la resultant del sumatori de les puntuacions obtingudes en cada un dels 30 ítems en que es compon l'escala. Tanmateix, des del punt de vista clínic, és major l'interès per la informació que s'obté a partir de les tres subescales que es constitueixen (veure ANNEX II): set ítems constitueixen l'escala positiva, set la negativa i setze l'escala de psicopatologia general (cada un dels ítems es puntua entre 0 i 7, essent 0 l'absència del símptoma i 7 la seva presència en un nivell extrem de gravetat):
 - Símtomes positius (PANSS-P): (1) Deliris, (2) Desorganització conceptual, (3) Comportament al·lucinatori, (4) Excitació, (5) Grandiositat, (6) Suspició/perjudici i (7) Hostilitat
 - Símtomes negatius (PANSS-N): (1) Embotiment afectiu, (2) Retraïment emocional, (3) Contacte pobre, (4) Retracció social,

(5) Dificultat en el pensament abstracte (6) Espontaneïtat i fluïdesa en la conversació i (7) Pensament estereotipat.

- Escala de psicopatologia general (PANSS-G)
- Addicionalment a aquestes escales, n'hi ha una anomenada escala composta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuació de l'escala negativa a la puntuació de l'escala positiva: $(\text{PANSS-P}) - (\text{PANSS-N}) = (\text{PANSS-C})$. Aquesta escala reflexa el grau de predomini dels símptomes positius o dels negatius i els seus valors es situen entre -42 i +42 punts.

3.3.6.2 CGI

La Clinical Global Impression Scale –CGI- (Guy 1976) és una escala descriptiva, molt senzilla d'utilitzar, que proporciona informació qualitativa sobre la gravetat del quadre i el canvi que ha experimentat el pacient respecte de l'estat basal (Veure ANNEX III). És d'ús generalitzat en la valoració del curs natural de la malaltia psiquiàtrica sota una mateixa prescripció de tractament i existeix una versió heteroaplicada, en la qual el clínic atorga las puntuacions basant-se en la seva experiència, i una versió autoaplicada en la que és el propi malalt el que valora la seva situació. Consta de dues subescales:

- la primera de les quals avalua la gravetat del quadre clínic (CGI-SI): consta d'un únic ítem que valora la gravetat utilitzant una escala Likert de 8 valors que van del 0 (no avaluat) al 7 (per als pacients extremadament malalts)
- la segona subescala avalua la milloria del quadre respecte de l'estat basal, independentment que aquesta milloria sigui deguda per complet a la intervenció terapèutica. Per a la puntuació s'usa la mateixa escala Likert de 8 valors que van des del 0 (no avaluat) al 7 (per als pacients que es troben molt pitjor)

3.3.6.3 SIMPSON-ANGUS

La versió modificada de la Simpson-Angus Scale (Simpson 1970) s'usa per a valorar la presència i gravetat dels efectes adversos extrapiramidals. Aquesta escala fou desenvolupada per a monitoritzar els efectes dels APG i ha estat la més utilitzada per avaluar el parkinsonisme en els assaigs clínics del darrer quart de segle. Es compon de 10 ítems, cada un dels quals s'ha d'avaluar en funció de la gravetat entre el 0 al 4, en funció d'una descripció específica que s'hi adjunta per a cada puntuació. Les puntuacions es presenten com la mitjana dels 10 ítems, considerant 0'3

el límit superior de la normalitat. L'escala està molt centrada en símptomes parkinsonians, especialment la rigidesa, però també inclou un ítem d'acatíssia. Està dissenyada per a l'ús del clínic, però pot ésser administrada per a avaluadors entrenats i es requereixen uns 10 minuts per a administrar-la. Té una bona fiabilitat i la validesa es sustenta per la correlació de les puntuacions amb la dosis dels fàrmacs antipsicòtics. Aquesta escala és útil en gran varietat de dispositius clínics per a monitoritzar els efectes adversos parkinsonians i l'impacte de les intervencions per a tractar aquests efectes (Veure ANNEX IV).

3.3.6.4 BARS

L' Escala de Barnes per a avaluar acatíssia -BARS- (Barnes 1989) és una escala de 4 ítems, administrada pel clínic, que avalua la presència i gravetat de l'acatíssia induïda per fàrmacs (Veure ANNEX V). És l'escala més usada en els estudis per a valorar l'acatíssia induïda per fàrmacs i inclou ítems objectius i subjectius (que es puntuen entre 0 –absent- i 3 -acatíssia greu- en funció d'unes definicions específiques), juntament a una valoració global de la gravetat de l'acatíssia. Permet avaluar no tan

sols el símptoma en sí mateix, sinó també l'estrès que aquest li causa al pacient. Es pot donar el resultat en una única puntuació global.

3.3.6.5 CDS

L' Escala de Calgary per a la depressió –CDS- (Addington 1990) és una escala per mesurar el nivell de depressió dels pacients diagnosticats d'esquizofrènia, tant en la fase aguda com en els estadis deficitaris (Veure ANNEX VI). Malgrat els símptomes depressius són avaluats en diferent grau d'amplitud per les escales d'esquizofrènia (BPRS, PANSS) i que amb relativa freqüència, en l'esquizofrènia, s'ha utilitzat també l'escala de Hamilton per a la depressió i en menor mesura la de Montgomery-Asberg, totes aquestes escales tenen l'inconvenient de què contenen símptomes com la inhibició motora, l'apatia, l'anhedonia i la disminució de les relacions socials, els quals es solapen amb els símptomes negatius. Per aquest motiu Addington i cols. (1990, 1992) varen desenvolupar l'escala de Calgary, essent fins l'actualitat l'única escala de depressió específicament dissenyada per al seu ús en pacients amb esquizofrènia. Està composta fonamentalment per símptomes cognitius de la depressió, i ha demostrat l'absència de solapament amb els símptomes negatius. Hi ha diverses traduccions d'aquesta escala a l'espanyol. Probablement aquesta escala és la més apropiada per a l'avaluació de símptomes depressius en l'esquizofrènia (Consenso Español 1998). Requereix que sigui administrada per un clínic, usant la tècnica de l'entrevista estructurada, i el marc de referència temporal són les 2

setmanes prèvies al moment de l'avaluació. Consta de 9 ítems: per a l'exploració dels 8 primers, se'n faciliten preguntes específiques, mentre que el darrer ítem és observacional i no va acompanyat de cap pregunta associada. Cada ítem es puntua segons una escala de Likert de 4 valors d'intensitat, que corresponen a: 0 (absent), 1 (lleu), 2(moderat) i 3 (greu). La puntuació obtinguda oscil·la entre 0 i 27 punts, recomanant els autors un punt de tall per a la depressió de 6 punts (valors entre 0 i 5 corresponen a un pacient sense depressió associada)

3.4 PROCESSAMENTS DE DADES

3.4.1 TRANSFORMACIÓ DE LES VARIABLES

3.4.1.1 CORBA HORMONAL

Per a realitzar l'anàlisi estadística de les dades s'han transformat les corbes d'alliberament hormonal (PRL, GH, ACTH) induïdes per el mCPP en dues variables:

- l'increment hormonal (Δ PRL, Δ GH i Δ ACTH) calculat a partir de la sustracció del valor de la concentració de la respectiva hormona en el temps 0 de la corba, del valor màxim assolit en qualsevol de les extraccions que es feien entre els 60 i els 240 minuts.
- l'Àrea sota la corba de l'hormona corresponent (AUC-PRL, AUC-GH i AUC-ACTH), que és el resultat del càlcul de l'àrea que determina la tabulació de les concentracions de cada hormona en front del temps (0, 60, 90, 120, 150, 180 i 240 minuts), respecte d'una línia de base imaginària obtinguda mitjançant l'extrapolació del nivell hormonal que s'obtingué en el temps 0 de la corba. Per a aquest

càlcul s'ha usat un programa informàtic que usa la regla del trapezoide amb sustracció de la línia de base extrapolada a partir del temps "0".

Tot i què les dues variables són semblants i es correlacionen entre elles, no corresponen exactament a la mateixa mesura, ja que el valor Δ fa referència al valor hormonal màxim assolit i el valor AUC correspon a la grandària de l'àrea que s'obté durant la prova d'estimulació neuroendocrina. Donat que en els estudis publicats sobre el tema s'han usat els dos paràmetres, vàrem decidir fer l'anàlisi usant els dos mètodes i oferint ambdós valors per a cada variable.

3.4.1.2 RESPOSTA CLÍNICA

Per a cada subescala de la PANSS (positiva, negativa, general) s'ha calculat el percentatge de reducció fent la sustracció al 100% (resultant de l'equiparació del valor en la setmana 0) del percentatge (calculat per una simple regla de tres), que li correspon al valor en la setmana 6.

3.5 MÈTODES ESTADÍSTICS

3.5.1 DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

De les variables contínues o numèriques principals s'ha realitzat una anàlisi exploratòria de dades (Palmer 1999), usant en funció del cas, aquells índexs que millor descriuen la mostra i adjuntant un gràfic de capsa (*Box plot*) per tal d'il·lustrar-ho millor.

Per a les variables qualitatives, s'ha descrit la freqüència relativa de cada categoria, il·lustrant-les amb un gràfic de barres.

3.5.2 COMPARACIÓ DE VARIABLES

Per a fer comparacions entre les variables, tenint en compte que la mostra és petita i es tracta d'un disseny de mesures repetides, s'ha usat una prova no paramètrica: la T de Wilcoxon. La probabilitat que s'hi adjunta correspon a una significació exacta (P) calculada pel procediment de Montecarlo (Palmer 2004).

3.5.3 CORRELACIONS

Per al càlcul de les correlacions entre les escales clíniques i les variables hormonals s'ha usat el test del coeficient de correlació no-paramètric Rho de Spearman. El coeficient de correlació pren valors entre -1 i +1 (extrems que indiquen una màxima correlació, negativa o positiva entre les dues variables).

El nivell de rang α acceptat ha estat de 0'05 en tots els tests aplicats. Per a indicar tendències i correlacions estadísticament significatives s'han utilitzat els següents símbols:

* $0'1 > p \geq 0'05$

** $0'05 > p \geq 0'005$

*** $p < 0'005$

3.6 RECURSOS HUMANS I MATERIALS

3.6.1 PARTS DEL PROJECTE REALITZATS DIRECTAMENT PEL DOCTORAND

- Reclutament dels pacients i obtenció del consentiment informat.
- Confirmació del diagnòstic d'esquizofrènia (ja realitzat prèviament pels clínics que havien atès al pacient en la rutina habitual de l'hospital: psiquiatre de consultes externes, urgències i hospitalització) i avaluació clínica seriada mitjançant les eines abans esmentades.
- Prova d'estimulació neuroendocrina.
- Processament inicial de les mostres abans de la determinació hormonal pròpiament dita, la qual és un mètode estandarditzat de rutina en el laboratori d'hormonologia.
- Recollida i anàlisi de les dades. Realització de la memòria i publicació dels resultats.

3.6.2 PARTS DEL PROJECTE QUE S'HAN DELEGAT EN TERCERS

- Infermeria de psiquiatria: col·locació del catèter endovenós, extracció de les mostres i control de constants vitals.
- Laboratori d'hormonologia: Anàlisi rutinària de laboratori: determinació de la prolactina, ACTH i GH.
- Laboratori de Farmàcia: Preparació de les càpsules de mCPP (Sigma, n° catàleg 150651)

4. RESULTATS

4.1 VALORS BASALS

4.1.1 COMPARACIÓ ENTRE ELS NIVELLS PLASMÀTICS BASALS D'HORMONES A LES 0 I 6 SETMANES

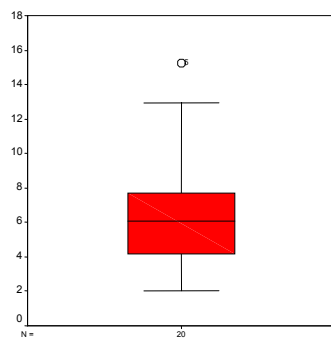
En la taula 9. es resumeixen els valors hormonals basals de PRL, GH i ACTH (analítica feta a primera hora del matí en dejú i abans de prendre la medicació), tant en l'avaluació inicial (setmana 0) com al final de l'estudi (havent completat les 6 setmanes de tractament amb risperidona).

Taula 9. Nivells plasmàtics hormonals basals abans i després del tractament amb risperidona (M-estimador de Huber \pm ES)

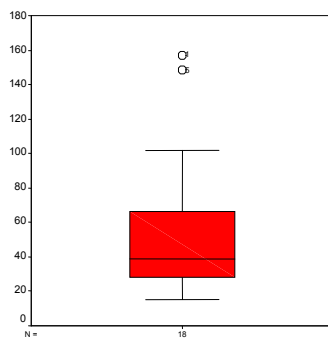
	A les 0 setmanes	A les 6 setmanes	Z	P
RSP (mg/dia)	0	6'47 \pm 0'64		
PRL (ng/mL)	6'07 \pm 0'74	39'88 \pm 9'89	-3'724	0'000 ***
GH (ng/mL)	0'58 \pm 0'56	0'12 \pm 0'37	-1'647	0'110
ACTH (pg/mL)	14'11 \pm 1'67	16'88 \pm 2'26	-1'564	0'124

Les concentracions basals de prolactina a les sis setmanes de tractament amb risperidona, foren significativament més elevades que abans de començar el tractament antipsicòtic. En canvi, les determinacions dels nivells plasmàtics basals de GH i d' ACTH no difereixen a les zero i les sis setmanes. (Figura V).

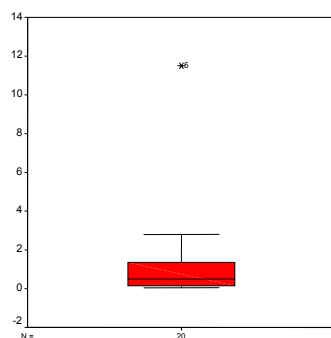
Figura V: Nivells plasmàtics hormonals basals (setmanes 0 i 6)



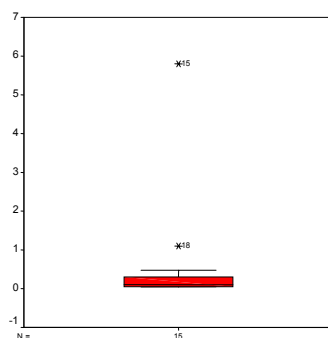
Gràfic 11. Nivells plasmàtics basals de PRL, setmana 0 (ng/mL)



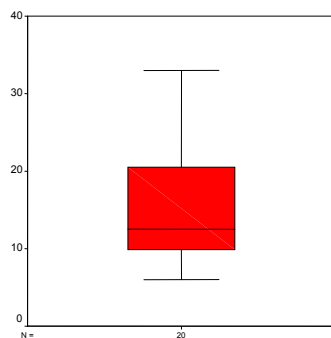
Gràfic 12. Nivells plasmàtics basals de PRL, setmana 6 (ng/mL)



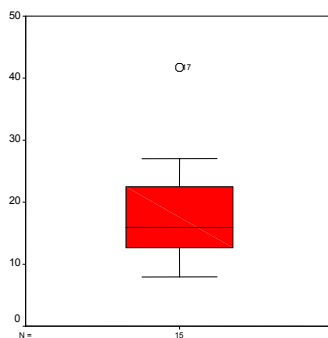
Gràfic 13. Nivells plasmàtics basals de GH, setmana 0 (ng/mL)



Gràfic 14. Nivells plasmàtics basals de GH, setmana 6 (ng/mL)



Gràfic 15. Nivells plasmàtics basals d'ACTH, setmana 0 (pg/mL)



Gràfic 16. Nivells plasmàtics basals d'ACTH, setmana 6 (pg/mL)

4.1.2 COMPARACIÓ DE LES ESCALES CLÍNiques ABANS I DESPRÉS DEL TRACTAMENT (0 I 6 SETMANES)

4.1.2.1 RESULTATS PANSS

Tots els pacients es varen beneficiar del tractament amb risperidona (Taula 10). Els valors de l'escala PANSS-TOTAL es varen reduir en més d'un 20% respecte dels valors inicials en tots els pacients després de 6 setmanes de tractament amb risperidona. També es reduïren les puntuacions de les tres subescales positiva, negativa i general de la PANSS, així com l'escala composta (PANSS-C).

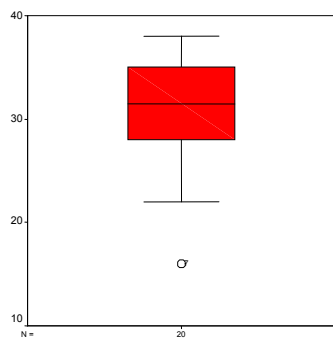
Taula 10. Puntuacions en les subescales de la PANSS abans i després del tractament antipsicòtic (Mitjana \pm ES)

	Setmana 0	Setmana 6	Z	P
PANSS-P	30'65 \pm 1'24	11'28 \pm 0'85	-3'728	0'000 ***
PANSS-N	23'75 \pm 1'85	15'17 \pm 1'16	-3'341	0'000 ***
PANSS-G	48'05 \pm 2'06	26'50 \pm 1'53	-3'726	0'000 ***
PANSS-TOTAL	102'45 \pm 3'64	52'94 \pm 3'16	-3'725	0'000 ***
PANSS-C	7'28 \pm 2'38	-3'89 \pm 1'09	-3'291	0'000 ***

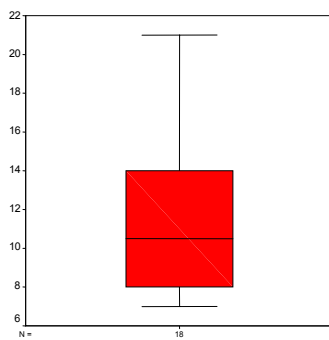
El percentatge de reducció en l'escala PANSS-POSITIVA es trobava dins un rang entre el 40 % i el 81'5 %, amb una reducció mitjana del 62'7 % \pm 2'7 per als 18 pacients que completaren el seguiment. En el cas de la PANSS-NEGATIVA el rang fou entre -63'6 % i + 65'1 %, amb una reducció mitjana del 31'0 % \pm 7'0. Per a la subescala PANNS-GENERAL el

rang de reducció estava entre el 21'4 % i el 65'9 %, amb una reducció mitjana del 43'0 % \pm 2'9 (Figura VI).

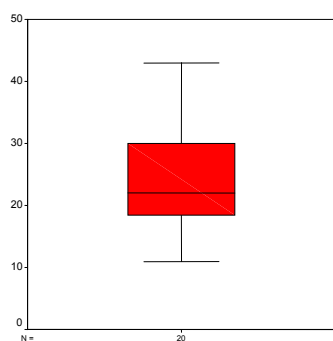
Figura VI: Valors de les subescales de PANSS Positiva, Negativa i General a l'inici i al final de l'estudi



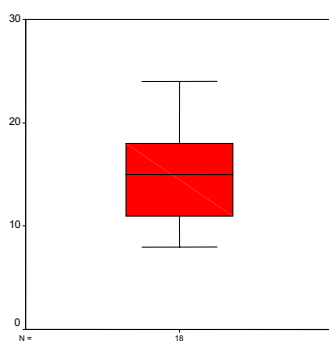
Gràfic 19. Valors sub-escala PANSS-P setmana 0



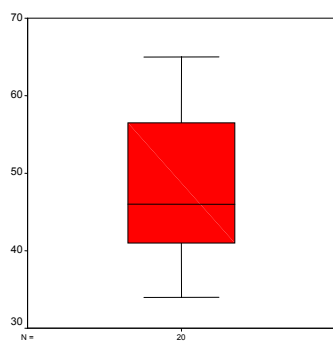
Gràfic 20. Valors sub-escala PANSS-P setmana 6



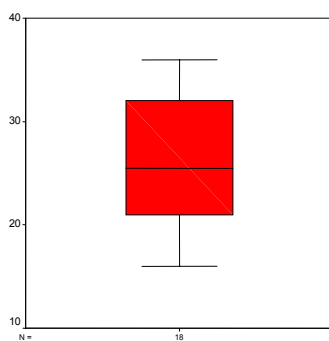
Gràfic 21. Valors sub-escala PANSS-N setmana 0



Gràfic 22. Valors sub-escala PANSS-N setmana 6



Gràfic 23. Valors sub-escala PANSS-G setmana 0



Gràfic 24. Valors sub-escala PANSS-G setmana 6

4.1.2.2 RESULTATS ESCALA CGI (CLINICAL GLOBAL IMPRESSION)

La gravetat de la malaltia al començament de l'estudi, avaluada mitjançant l'escala CGI fou de $5'9 \pm 0'16$ (valor pròxim a l'ítem definit com: "*Gravemente enfermo*") i a les sis setmanes de $2'5 \pm 0'20$ (entre els valors 2 i 3 definits com a: "*Dudosamente i Levemente enfermo*" respectivament) (Taula 11).

Taula 11. Stem-and-Leaf Plot dels valors del CGI a les 0 i 6 setmanes:

CGI A LES 0 SETMANES			CGI A LES 6 SETMANES		
Stem-and-Leaf Plot			Stem-and-Leaf Plot		
Frequency	Stem &	Leaf	Frequency	Stem &	Leaf
4,00	Extremes	(=<5)	2,00	1 .	00
,00	0 .		,00	1 .	
13,00	0 .	6666666666666666	7,00	2 .	0000000
3,00	Extremes	(>=7)	,00	2 .	
			7,00	3 .	0000000
			,00	3 .	
Stem width:	10		2,00	4 .	00
Each leaf:	1 case(s)				
			Stem width:	1	
			Each leaf:	1 case(s)	

Els valors de l'escala CGI es redueixen de forma significativa des del començament fins al final de l'estudi ($Z= -3'752$ $P=0'000$). ***

4.1.2.3 RESULTATS ESCALA DE SIMPSON-ANGUS

La mitjana dels valors obtinguts en l'escala Simpson-Angus per a valorar la simptomatologia extrapiramidal abans de començar el tractament antipsicòtic foren de $0'30 \pm 0'1$, amb un rang situat entre el 0 i el 3.

I la mitjana dels valors obtinguts en l'escala Simpson-Angus per a valorar la simptomatologia extrapiramidal a les 6 setmanes de tractament amb risperidona, foren de $2'22 \pm 0'37$, amb un rang situat entre el 0 i el 6. (Taula 12).

Taula 12. *Stem-and-Leaf Plot* dels valors de l'Escala de Simpson-Angus abans i després de l'estudi

Escala de Simpson-Angus			Escala de Simpson-Angus		
Setmana 0			Setmana 6		
Frequency	Stem &	Leaf	Frequency	Stem &	Leaf
16,00	0 .	000000000000000000	1,00	0 .	0
4,00	Extremes	(>=1)	6,00	1 .	000000
Stem width:	10		6,00	2 .	000000
Each leaf:	1 case(s)		1,00	3 .	0
			2,00	4 .	00
			1,00	5 .	0
			1,00	Extremes	(>=6,0)
			Stem width:	1	
			Each leaf:	1 case(s)	

Els valors de l'escala de Simpson-Angus al final del tractament són significativament superiors als del començament de l'estudi ($Z= -3'446$ $P=0'000$). ***

4.1.2.4 RESULTATS BARS

La majoria de pacients varen puntuar 0 en l'escala de Barnes per a avaluar l'acatissia abans de començar la intervenció. Només hi havia un cas de puntuació igual a 1.

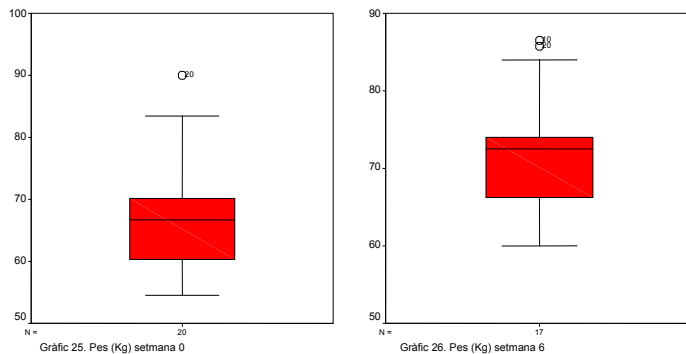
A les 6 setmanes de tractament amb risperidona hi hagué dos casos que prengueren el valor de 1 i un cas extrem amb valor igual a 3, mantenint-se la resta en 0 punts.

4.1.3 COMPARACIÓ DELS PARÀMETRES BIOLÒGICS ABANS I DESPRÉS DEL TRACTAMENT ANTIPSICÒTIC (0 I 6 SETMANES) I DE LA PROVA NEUROENDOCRINA (TEMPS 0 I 240)

4.1.3.1 PES

El M-estimador de Huber del pes inicial dels pacients era de $66'22 \pm 2'05$ Kg i a les sis setmanes de tractament antipsicòtic augmentà a $71'35 \pm 1'98$ Kg (Figura VII).

Figura VII: Pes dels pacients (Kg) a l'inici i al final de l'estudi



El pes dels pacients al final de les 6 setmanes de tractament amb risperidona són significativament superiors als del començament de l'estudi ($Z = -3.290$ $P = 0.000$) ***, però aquest increment no es correlaciona significativament ni amb les AUC (AUC-PRL: $r = -0.059$, $p = 0.822$; AUC-GH: $r = -0.145$, $p = 0.580$; AUC-ACTH: $r = -0.199$, $p = 0.445$), ni amb els increments hormonals que es produeixen durant la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP (Δ PRL: $r = -0.042$, $p = 0.874$; Δ GH: $r = -0.59$, $p = 0.822$; Δ ACTH: $r = -0.157$, $p = 0.547$).

4.1.3.2 FREQUÈNCIA CARDÍACA

El M-estimador de Huber per a la freqüència cardíaca basal dels pacients era de 71.5 ± 2.2 pulsacions/minut i a les sis setmanes de tractament era de 72.3 ± 1.8 .

La freqüència cardíaca dels pacients al final de les 6 setmanes de tractament amb risperidona no era significativament diferent a la del començament de l'estudi ($Z = -0.850$ $P = 1.000$) (Taula 13).

Taula 13. Freqüència cardíaca (pulsacions/minut) prèvia i a les 4 h de l'administració del mCPP en pacients amb esquizofrènia no medicats (Prova 1) i a les 6 setmanes de tractament amb risperidona (Prova 2) - M-estimador de Huber \pm ES i estadístics de contrast-

	<i>NO MEDICAT</i>				<i>AMB RISPERIDONA</i>			
	BASAL	Post-MCPP	Z	P	BASAL	Post-MCPP	Z	P
FC	71'5 \pm 2'2	73'7 \pm 2'9	-0'980	0'581	72'3 \pm 1'8	76'0 \pm 4'3	-0'534	0'508

4.1.3.3 TENSIO ARTERIAL

El M-estimador de Huber per a la tensió arterial sistòlica basal dels pacients era de 115'3 \pm 2'9 mm Hg i a les sis setmanes de tractament era de 114'9 \pm 3'1.

El M-estimador de Huber per a la tensió arterial diastòlica basal dels pacients era de 70'4 \pm 2'4 mm Hg i a les sis setmanes de tractament era de 70'3 \pm 2'0.

Les tensions arterials sistòlica i diastòlica dels pacients al final de les 6 setmanes de tractament amb risperidona, respectivament no eren significativament diferents a les del començament de l'estudi (Z= -0'719 P=0'570 i Z= -0'032 P=0'997)

De la mateixa manera, en la taula 14. es pot veure que les tensions arterials sistòlica i diastòlica no són diferents abans i després de l'administració de mCPP en la prova d'estimulació neuroendocrina, tant

en els pacients amb esquizofrènia no medicats (Prova 1) com en els que estan rebent risperidona (Prova 2).

Taula 14. Tensions arterials (mm Hg) prèvia i a les 4 h de l'administració del mCPP tant en pacients amb esquizofrènia no medicats (Prova 1) com a les 6 setmanes de tractament amb risperidona (Prova 2) -M-estimador de Huber \pm ES i estadístics de contrast-

	<i>NO MEDICAT</i>				<i>AMB RISPERIDONA</i>			
	BASAL	Post-MCPP	Z	P	BASAL	Post-MCPP	Z	P
TAS	115'3 \pm 2'9	120'4 \pm 3'9	-1'462	0'148	114'9 \pm 3'1	111'0 \pm 3'6	-1'638	0'125
TAD	70'4 \pm 2'4	71'1 \pm 2'8	-0'180	0'873	70'3 \pm 2'0	62'1 \pm 3'5	-0'854	0'428

4.1.3.4 TEMPERATURA

La mitjana dels valors de la temperatura corporal basal dels pacients era de 36'3 \pm 0'07 i a les sis setmanes de tractament era de 36'09 \pm 0'08.

La temperatura corporal basal dels pacients al final de les 6 setmanes de tractament amb risperidona, estadísticament, fou significativament menor a la del començament de l'estudi (Z= -1'991 P=0'046).*

En la taula 15 es pot apreciar que la temperatura mitjana dels pacients era més alta a les 4 hores de rebre mCPP respecte de la situació basal en pacients no medicats, mentre que en repetir la prova d'estimulació neuroendocrina en pacients sota tractament amb risperidona, no hi hagué diferències entre la temperatura basal i la de les 4 hores post-mCPP.

Taula 15. Temperatura (°C) prèvia i a les 4 h de l'administració del mCPP tant en pacients amb esquizofrènia no medicats (Prova 1) com a les 6 setmanes de tractament amb risperidona (Prova 2) -Mitjana ± ES i estadístics de contrast-

	<i>NO MEDICAT</i>				<i>AMB RISPERIDONA</i>			
	BASAL	Post-MCPP	Z	P	BASAL	Post-MCPP	Z	P
Temp	36'3±0'07	36'4±0'08	-1'898	0'03 *	36'0±0'08	36'3±0'13	-1'534	0'69

4.2 RESPOSTES HORMONALS INDUÏDES

4.2.1 COMPARACIÓ DELS NIVELLS HORMONALS BASAL (TEMPS 0) I MÀXIM DURANT LA PROVA NEUROENDOCRINA

L'objectiu d'aquesta comparació és determinar si la mCPP provoca realment un increment de les hormones hipofisàries, entre el nivell basal del temps 0 fins el valor màxim assolit en qualsevol de les determinacions realitzades durant les 4 hores que dura la prova neuroendocrina.

El nivell plasmàtic basal (temps 0) per a cada una de les hormones en les dues proves d'estimulació neuroendocrina que es varen fer a cada pacient -prova 1 (setmana 0) i prova 2 (setmana 6)- és menor que el nivell plasmàtic màxim assolit, i per tant durant la prova d'estimulació

neuroendocrina amb mCPP es produeix un increment de les hormones estudiades respecte del nivell basal, tant si el pacient està amb com si està sense medicació antipsicòtica (Taula 16).

Taula 16. Nivells hormonals basal i màxim (M-estimador de Huber \pm ES i estadístics de contrast) assolit en les proves d'estimulació endocrina amb mCPP a les 0 setmanes (prova 1) i a les 6 setmanes (prova 2)

	Prova 1			Prova 2		
	<i>Basal</i>	<i>Màxim</i>	<i>Z (P)</i>	<i>Basal</i>	<i>Màxim</i>	<i>Z (P)</i>
PRL <i>ng/mL</i>	6'07 \pm 0'7	8'3 \pm 2'6	-3'211(0'001)***	39'88 \pm 9'8	40'1 \pm 12'2	-2'329(0'018)**
GH <i>ng/mL</i>	0'58 \pm 0'5	6'1 \pm 1'0	-3'584(0'000)***	0'12 \pm 0'3	3'0 \pm 1'2	-2'783(0'003)***
ACTH <i>pg/mL</i>	14'11 \pm 1'6	27'0 \pm 4'7	-3'698(0'000)***	16'88 \pm 2'2	28'4 \pm 4'6	-3'411(0'000)***

4.2.2 COMPARACIÓ ENTRE ELS INCREMENTS HORMONALS INDUÏTS DURANT LA PROVA D'ESTIMULACIÓ NEUROENDOCRINA A LES 0 I 6 SETMANES

Els càlculs de les comparacions entre els increments hormonals induïts pel mCPP a les 0 i a les 6 setmanes, es a dir abans i després del tractament antipsicòtic, s'han fet usant el valor Δ i el AUC.

El M-estimador de Huber per al Δ PRL (definit com la diferència entre la major concentració de PRL assolida després d'administrar mCPP menys

el valor hormonal plasmàtic basal –temps zero de la corba-) fou en la setmana zero (Prova 1) de: $2'52 \pm 2'1$ ng/mL i a les sis setmanes de tractament (Prova 2) de $2'11 \pm 1'7$ ng/mL (Figura VIII).

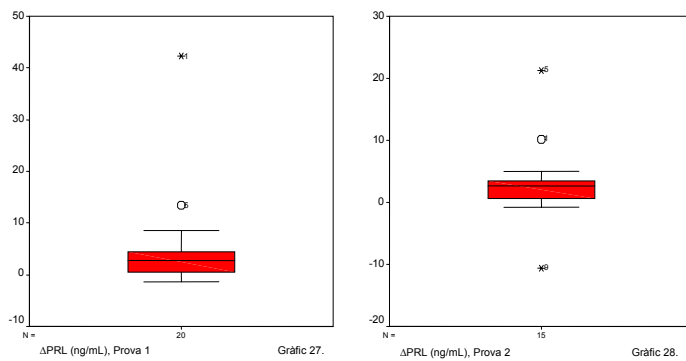


Figura VIII: Increment mitjà de PRL en les proves d'estimulació 1 i 2

El M-estimador de Huber per a l'AUC de la PRL (definida com l'àrea sota la corba que determinen els valors de prolactina en els minuts 0, 60, 90, 120, 150, 180 i 240, en relació a l'extrapolació del nivell basal que ve determinat pel valor plasmàtic de prolactina en el temps 0) fou en la setmana zero (Prova 1) de: $127'95 \pm 167'02$ ng/mL i a les sis setmanes de tractament (Prova 2) de $103'99 \pm 349'89$ ng/mL (Figura IX).

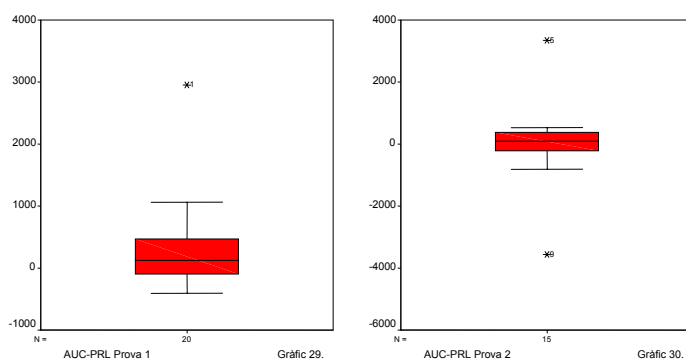


Figura IX: Valors AUC de la PRL en les proves d'estimulació neuroendocrina 1 i 2

El M-estimador de Huber per al Δ GH (definit com la diferència entre la major concentració de GH assolida després d'administrar mCPP menys el valor hormonal plasmàtic basal –temps zero de la corba-) fou en la setmana zero (Prova 1) de: $5'51 \pm 0'8$ ng/mL i a les sis setmanes de tractament (Prova 2) de $2'95 \pm 1'3$ ng/mL (Figura X).

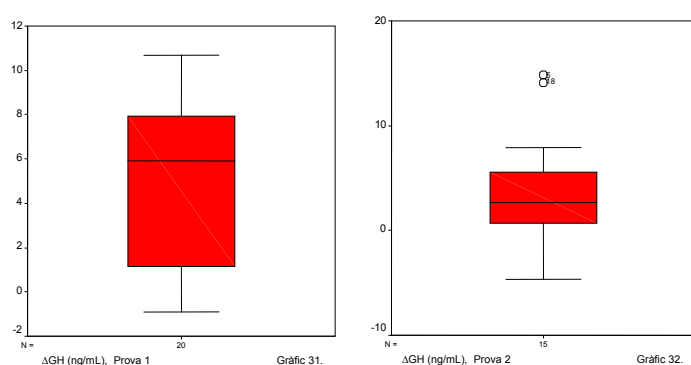


Figura X: Mitjana d'increment de GH en les proves d'estimulació neuroendocrina 1 i 2

El M-estimador de Huber per a l'AUC de la GH (definida com l'àrea sota la corba que determinen els valors de GH en els minuts 0, 60, 90, 120, 150, 180 i 240, en relació a l'extrapolació del nivell basal que ve determinat pel valor plasmàtic de GH en el temps 0) fou en la setmana zero (Prova 1) de: $352'16 \pm 118'18$ ng/mL i a les sis setmanes de tractament (Prova 2) de $148'09 \pm 123'85$ ng/mL (Figura XI).

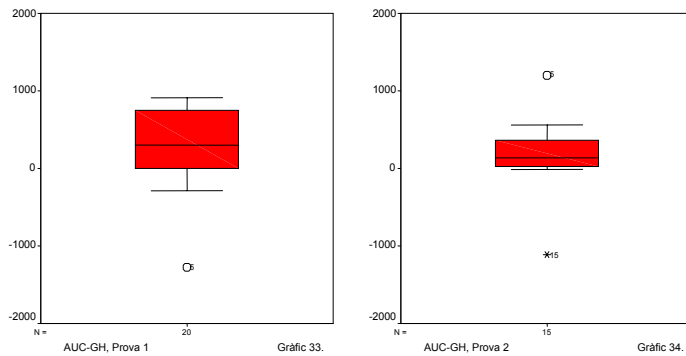


Figura XI: Valors AUC de GH en les proves d'estimulació neuroendocrina 1 i 2

El M-estimador de Huber per al Δ ACTH (definit com la diferència entre la major concentració de ACTH assolida després d'administrar mCPP menys el valor hormonal plasmàtic basal –temps zero de la corba-) fou en la setmana zero (Prova 1) de: $10'27 \pm 2'4$ pg/mL i a les sis setmanes de tractament (Prova 2) de $10'89 \pm 3'6$ pg/mL (Figura XII).

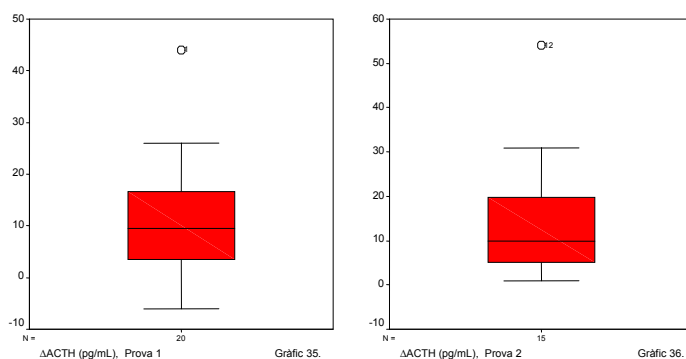


Figura XII: Increment mitjà de l'ACTH en les proves d'estimulació neuroendocrina 1 i 2

El M-estimador de Huber per a l'AUC de la ACTH (definida com l'àrea sota la corba que determinen els valors de ACTH en els minuts 0, 60, 90, 120, 150, 180 i 240, en relació a l'extrapolació del nivell basal que ve determinat pel valor plasmàtic de ACTH en el temps 0) fou en la setmana zero (Prova 1) de: $890'75 \pm 301'06$ ng/mL i a les sis setmanes de tractament (Prova 2) de $515'42 \pm 344'41$ ng/mL (Figura XIII).

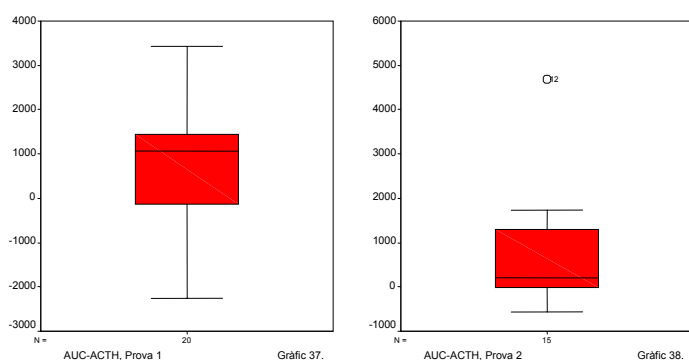


Figura XIII: Valors AUC d'ACTH en les proves d'estimulació neuroendocrina 1 i 2

No s'han trobat diferències significatives entre els increments hormonals provocats en la prova d'estimulació amb mCPP feta en la setmana 0 (Prova 1) respecte de la que es va repetir quan els pacients estaven en tractament antipsicòtic, en la setmana 6 (Prova 2), tant si s'analitzen amb el paràmetre de increment hormonal (Δ) com si es fa mitjançant l'AUC (Taula 17)

Així, en el primer cas, els estadístics de contrast foren $Z=-0'398$ amb $P=0'720$ per al Δ PRL, $Z=-0'682$ amb $P=0'524$ per a la Δ GH i $Z=-1'169$ amb $P=0'257$ per a la Δ ACTH.

Per a les AUC, els estadístics de contrast foren $Z=-0'284$ amb $P=0'804$ per a la comparació de les AUC de la PRL, $Z=-0'852$ amb $P=0'421$ per a les AUC de la GH i $Z=-0'031$ amb $P=0'986$ per a les AUC de la ACTH.

Taula 17. Comparació de l'increment hormonal induït pel mCPP (Δ i AUC) entre les proves 1 i 2 (M-estimador de Huber \pm ES i estadístics de contrast).

	Prova 1	Prova 2	Z (P)
Δ PRL ng/mL	2'52 \pm 2'1	2'11 \pm 1'7	-0'398(0'720)
AUC-PRL ng/mL	127'95 \pm 167'02	103'99 \pm 349'89	-0'284(0'804)
Δ GH ng/mL	5'51 \pm 0'8	2'95 \pm 1'3	-0'682(0'524)
AUC-GH ng/mL	352'16 \pm 118'18	148'09 \pm 123'85	-0'852(0'421)
Δ ACTH pg/mL	10'27 \pm 2'4	10'89 \pm 3'6	-1'169(0'257)
AUC-ACTH pg/mL	890'75 \pm 301'06	515'42 \pm 344'41	-0'031(0'986)

4.3 CORRELACIÓ ENTRE ESCALES CLÍNIQUES I RESPOSTA HORMONAL

S'ha trobat correlació entre l'alliberament de prolactina provocada pel mCPP abans del tractament antipsicòtic i el canvi (reducció) en les puntuacions de la subescala **positiva** de la PANSS (Δ PRL: $r = 0'572^*$, $P = 0'013$; AUC – PRL: $r = 0'471^*$, $P = 0'049$) (Figura XIV).

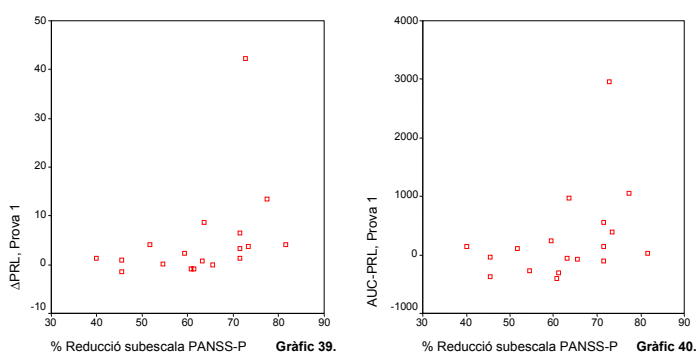


Figura XIV: Correlacions alliberament PRL en la Prova 1 i reducció de símptomes positius a les 6 setmanes.

En canvi no s'ha trobat correlació significativa entre la reducció de la subescala positiva de la PANSS i l'alliberament de les altres hormones: GH (Δ GH: $r = 0'278$, $P = 0'264$; AUC-GH: $r = 0'001$, $P = 0'997$) o ACTH (Δ ACTH: $r = 0'135$, $P = 0'594$; AUC-ACTH: $r = 0'135$, $P = 0'592$) durant la prova (Figura XV).

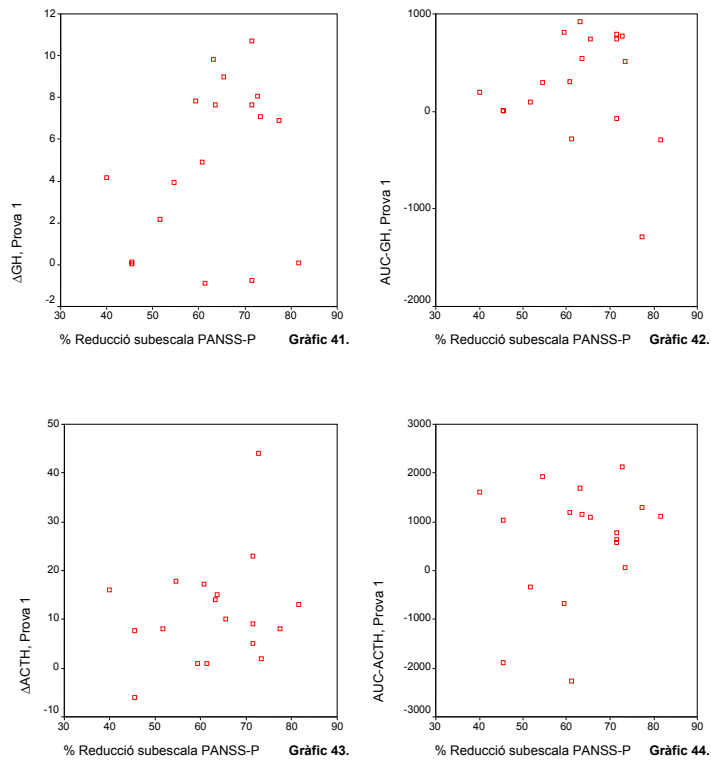


Figura XV: Correlacions alliberament GH i ACTH en la Prova 1 i reducció de símptomes positius a les 6 setmanes.

Ni tampoc no s'han trobat correlacions significatives entre la reducció de la subescala **negativa** de la PANSS I l'alliberament hormonal de PRL (Δ PRL: $r = -0'020$, $P = 0'938$; AUC-PRL: $r=0'030$, $P = 0'906$), de GH (Δ GH: $r = 0'090$, $P = 0'723$; AUC-GH: $r= - 0'191$, $P = 0'448$), ni de ACTH (Δ ACTH: $r = - 0'166$, $P = 0'510$; AUC-ACTH: $r= - 0'088$, $P = 0'729$) durant la prova (Figura XVI).

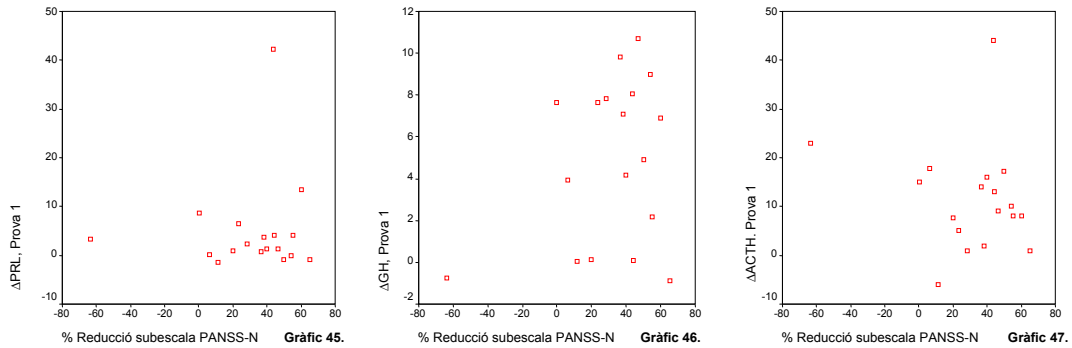


Figura XVI: Correlacions alliberament hormonal en la Prova 1 i reducció de símptomes negatius a les 6 setmanes.

Així com no s'han trobat correlacions significatives entre la reducció de la subescala **general** de la PANSS i l'alliberament hormonal de PRL (ΔPRL : $r = 0'337$, $P = 0'171$; AUC-PRL: $r=0'189$, $P = 0'453$), de GH (ΔGH : $r = 0'063$, $P = 0'804$; AUC-GH: $r= - 0'191$, $P = 0'448$), ni de ACTH ($\Delta ACTH$: $r = 0'072$, $P = 0'776$; AUC-ACTH: $r= 0'049$, $P = 0'848$) durant la prova (Figura XVII).

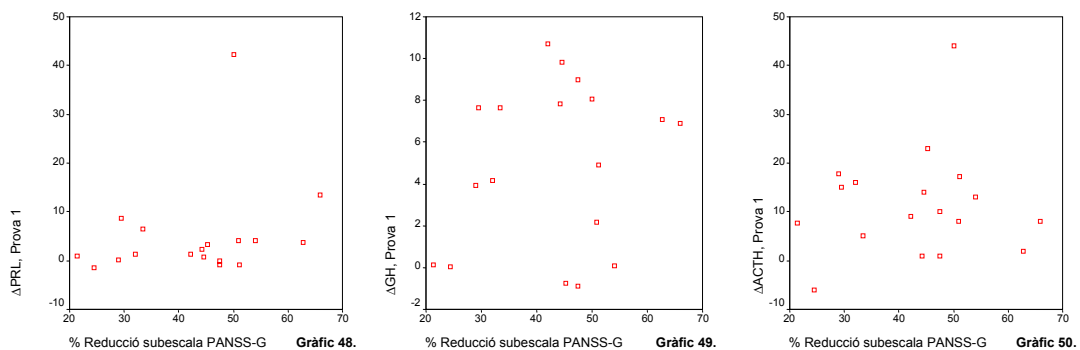


Figura XVII: Correlacions alliberament hormonal en la Prova 1 i reducció de símptomes subescala general de la PANSS a les 6 setmanes.

5. DISCUSSIÓ

5.1 VALORS BASALS

5.1.1 COMPARACIÓ ENTRE ELS NIVELLS PLASMÀTICS BASALS D'HORMONES A LES 0 I 6 SETMANES

En aquest estudi s'ha demostrat que el tractament amb risperidona està associat amb una elevació significativa dels valors de prolactina basals (Taula 9), fet que ja havia estat descrit prèviament i què sembla ser un reflex de l'afinitat de la risperidona pels receptors dopaminèrgics D2 (Schotte 1996). Aquest fenomen també s'observa de forma habitual amb els APG, com l'haloperidol i la flufenazina, els quals no provoquen una reducció en les respostes neuroendocrines mediades per la 5-HT (Kahn 1993b, Owen 1993).

Per contra del que succeeix amb altres ASG, la RSP no presenta diferències amb els APG respecte de la seva constant de dissociació dels receptors D2 ($K_i=1'1$ nM); aquesta característica podria explicar el major risc de desenvolupar efectes adversos extrapiramidals i la major propensió a produir hiperprolactinèmia, i el fet que alguns autors posin en dubte la seva pertinença al grup dels ASG (Seeman 2002).

Per tant, l'increment de les concentracions basals de prolactina després d'administrar risperidona, havia estat reportat en estudis previs (Tran 1997, Turrone 2002), suggerint que en aquest aspecte, la risperidona no

difereix de l'haloperidol ni de la olanzapina, però sí de la clozapina (Kahn 1993b, Mohr 1999). En qualsevol cas, i tenint en compte els estudis en què el canvi de haloperidol a risperidona sembla anar associat a un increment addicional dels valors plasmàtics de la prolactina (Markianos 1999b), continuen per aclarir quins altres mecanismes, a part del bloqueig D2, podrien tenir-hi relació.

Val a dir que les dades obtingudes en el nostre estudi, amb uns nivells plasmàtics de prolactina que pugen de mitjana des de $6'07 \pm 0'74$ ng/mL en pacients esquizofrènics no medicats a uns nivells de $39'88 \pm 9'89$ ng/mL en els que estan sota tractament amb $6'32 \pm 0'39$ mg/dia de risperidona concorden amb les dades obtingudes en l'estudi CATIE, on la risperidona és el fàrmac que incrementa en major mesura els nivells de PRL, fins i tot amb molta diferència per damunt de la perfenacina (Lieberman 2005).

Simultàniament a l'increment de les concentracions basals de prolactina durant el tractament amb risperidona, s'observa que les de les altres hormones (ACTH i GH) es mantenen invariables, i aquest fet és diferent del què s'observa amb la clozapina, que pot disminuir les concentracions plasmàtiques de ACTH (Kahn 1993b i 1994), i cortisol (Meltzer 1989b, Owen 1993) –estudis que no sempre s'han pogut replicar (Curtis 1995)-, i del què s'ha observat amb la olanzapina, que augmenta els nivells

plasmàtics de prolactina i provoca la reducció dels nivells de ACTH i de cortisol (Scheepers 2001).

5.1.2 COMPARACIÓ DE LES ESCALES CLÍNIQUES ABANS I DESPRÉS DEL TRACTAMENT (0 I 6 SETMANES)

Tots els pacients es varen beneficiar del tractament antipsicòtic, en base a la reducció de les puntuacions en l'escala de PANSS a les 6 setmanes de tractament antipsicòtic respecte dels valors abans de començar el tractament. Aquest efecte fou més marcat sobre els símptomes positius i l'escala general de la PANSS, que sobre els símptomes negatius (percentatge de reducció en les puntuacions de les subescales de la PANSS del 62'7%, 43% i 31% respectivament). Com és sabut la risperidona té l'efecte de bloqueig D2 i 5-HT2 i ha demostrat ser efectiva contra els símptomes positius i els negatius de l'esquizofrènia, amb pocs efectes secundaris, en unes dosis òptimes al voltant dels 2-8 mg/dia (Guia clínica 2005). De fet un 60% de pacients amb esquizofrènia en exacerbació aguda poden tolerar i responen bé a 6 mg/dia de risperidona i el 40% restant ho fan a menor dosis (3-4 mg/dia), amb uns nivells plasmàtics equivalents als que prenen major dosis, il·lustrant l'efecte d'un metabolisme lent (Lane 2000).

Els resultats d'aquest estudi van en consonància amb les dades que coneixem sobre la risperidona, antipsicòtic que ha estat estudiat de forma àmplia i que ha demostrat ser efectiu en el tractament de pacients

amb esquizofrènia en exacerbació aguda dels símptomes (Marder 1994, Huttunen 1995, Pajonk 2004). No sorprèn que tots els pacients hagin respost al tractament si tenim en compte que en l'estudi de Pajonk (2005) sobre 1625 malalts amb esquizofrènia tractats amb risperidona tan sols es va observar un 6'9% de casos amb eficàcia inadequada. Així mateix la tolerabilitat de la risperidona fou bona, amb una proporció de pacients amb reaccions adverses registrades d'acord amb les dades disponibles, essent els símptomes extrapiramidals l'efecte advers individual més freqüent. Cal remarcar que les escales de Barnes i Simpson-Angus al final de l'estudi reflecteixen globalment la presència d'una discreta simptomatologia extrapiramidal activa. Val a dir que es tracta d'una observació puntual de la mostra, però la informació indirecta que aporta l'observació del nombre de pacients que prenen biperidè al final de l'estudi ens pot ajudar a situar aquest efecte advers en la correcta mesura: en el nostre estudi 7/18 pacients estaven prenent biperidè al final de l'estudi, dades que són bastant superiors al 9% que descriu l'estudi CATIE (Lieberman 2005), estudi que correspon a pacients amb esquizofrènia estabilitzats i amb una dosi mitjana de risperidona de 3'9 mg/dia, certament inferior a la del nostre estudi.

Els paràmetres usats per a definir la resposta clínica són variables en els diversos estudis, i per aquest motiu subjectes a crítica. Tanmateix avui

en dia persisteixen les dificultats en estandarditzar per a l'esquizofrènia les definicions de milloria, resposta, remissió,... tot i què s'estan presentant aproximacions molt interessants (Andreasen 2005). Els estudis controlats amb placebo demostren clarament, que en el cas dels pacients que experimenten recaigudes agudes, la RSP és eficaç per a tractar la psicopatologia global i els símptomes positius d'esquizofrènia, així com per potenciar les probabilitats de què es produeixi una resposta clínica (p. Ex., ≥ 20 % de milloria en les escales d'avaluació de psicopatologia global) (Guía Clínica 2005).

5.1.3 COMPARACIÓ DELS PARÀMETRES BIOLÒGICS ABANS I DESPRÉS DEL TRACTAMENT ANTIPSICÒTIC (0 I 6 SETMANES) I DE LA PROVA NEUROENDOCRINA (TEMPS 0 I 240)

Els pacients varen augmentar de pes de forma significativa durant el tractament amb risperidona, fet esperable i que coincideix amb les dades prèvies que es tenen sobre el fàrmac: l'augment de pes que acompanya la RSP és de grau mitjà; es a dir, es situa entre l'associat a compostos com la molindona, que semblen ser relativament neutres respecte del pes, i l'associat a fàrmacs com la CLZ, olanzapina i fenotiacines de baixa potència. En un metaanàlisi d'assaigs clínics controlats, usant un model d'efectes aleatoris per a calcular l'increment de pes corporal mig a les 10

setmanes de tractament, es constata que l'augment era de 2'0 Kg per a RSP, en comparació amb l'increment de 0'5 Kg amb haloperidol, 3'5 Kg amb olanzapina i 4'0 Kg amb CLZ (Allison 1999). En el nostre cas l'increment de pes corporal mitjà fou de 5'3 Kg (pes inicial=66'22 ± 2'05 Kg; pes final=71'35 ± 1'98 Kg) a les 6 setmanes, dada que malgrat ésser molt cridanera no difereix estadísticament dels resultats obtinguts en estudis previs (Lieberman 2005). Aquest increment tan marcat de pes podria correspondre a un fenomen de recuperació ponderal en pacients malnodrits degut a la recaiguda esquizofrènica, malaltia que provoca la disminució de la cura personal i per tant possiblement també de la ingesta alimentària.

L'augment de pes durant el tractament amb RSP no correlacionà amb l'increment hormonal provocat pel mCPP. És interessant destacar que mentre que l'increment de pes durant el tractament amb risperidona s'ha relacionat, en part, amb el seu antagonisme 5-HT (Wirshing 1999), aquest estudi no va demostrar correlació entre la reducció d'alliberament hormonal induït pel mCPP i l'augment de pes després del tractament amb risperidona. Molt probablement, en aquest darrer cas, així com en el de l'olanzapina, [per a qui no es va poder demostrar correlació entre l'aplanament de la corba neuroendocrina amb mCPP i l'augment de pes després del tractament amb olanzapina malgrat les hipòtesis inicials apuntaven que l'augment de pes estaria relacionat amb l'antagonisme 5-

HT2C (Scheepers 2001)], hi estarien implicats altres sistemes de receptors, com els histaminèrgics.

No es varen trobar diferències en la freqüència cardíaca ni en la tensió arterial abans i després d'administrar el mCPP tant en el període pretractament com després de 6 setmanes de prendre risperidona, fet que concorda amb els estudis previs.

En aquest estudi s'ha detectat un lleuger increment de la temperatura corporal a les 4 hores d'administració del mCPP, similar al publicat en estudis previs (Mueller 1985 i 1986, Murphy 1989, Sabbe 2001). Aquest fenomen s'observà en la primera prova d'estimulació neuroendocrina en la que els pacients no havien rebut antipsicòtics, i no es pogué replicar durant la segona prova, en la que els pacients estaven en règim de tractament amb risperidona. Aquest increment de temperatura detectat, tot i què estadísticament significatiu, fou poc rellevant des del punt de vista clínic (augment de $36'3 \pm 0'07$ a $36'4 \pm 0'08$ °C en la prova 1) i malgrat existeix la possibilitat de què la RSP tingués un efecte de bloqueig sobre l'augment de temperatura associat al mCPP, sembla més probable que no es pogués replicar a les 6 setmanes per l'escassa magnitud de la diferència i la pèrdua de potència estadística en reduir-se el nombre de casos en la segona prova. Tot i l'escassa magnitud detectada en l'augment d'aquest paràmetre, és molt interessant la seva observació a la vista dels reports d'aplanament de la corba de

temperatura en resposta al mCPP (Kahn 1991) o a altres agents serotoninèrgics (Lee 1992) en pacients esquizofrènics (estudis fets amb mostres de pacients crònics).

5.2 RESPOSTES HORMONALS INDUÏDES

5.2.1 COMPARACIÓ DELS NIVELLS HORMONALS BASAL (TEMPS 0) I MÀXIM DURANT LA PROVA NEUROENDOCRINA

En pacients amb esquizofrènia no medicats, l'administració per via oral de mCPP resultà en una resposta neuroendocrina clara, amb uns pics d'alliberament de PRL, GH i ACTH que tenen lloc entre els 90 i els 120 minuts en la major part dels casos. Aquest fet és concordant amb els resultats d'altres estudis en pacients amb esquizofrènia en els que s'utilitza mCPP per via intravenosa (Seibyl 1989) i oral (Kahn 1991, Iqbal 1991).

En la Prova 2, en la qual els pacients estaven sota un tractament a dosis estàndard de risperidona, la mCPP també va provocar un increment en els nivells plasmàtics de les hormones estudiades (PRL, ACTH i GH), i aquest fet es similar al que succeeix amb els APG diferint clarament dels resultats amb clozapina i altres ASG i serà discutit en detall en els apartats següents.

5.2.2 COMPARACIÓ ENTRE ELS INCREMENTS HORMONALS INDUÏTS DURANT LA PROVA D'ESTIMULACIÓ NEURO-ENDOCRINA A LES 0 I 6 SETMANES

Els resultats d'aquest estudi indiquen que els subjectes esquizofrènics en descompensació aguda que reben tractament amb risperidona no modifiquen la resposta d'alliberació hormonal induïda pel mCPP.

La RSP presenta una afinitat similar a l'haloperidol per als receptors dopaminèrgics D2 i , a la vegada, és un antagonista dels receptors serotoninèrgics 5-HT_{2A} i 5-HT₇, adrenèrgics α ₁ i α ₂ i histaminèrgics H₁ (Livingston 1994). Presenta una afinitat molt elevada per als receptors 5-HT_{2A} i una afinitat moderada per als receptors de la dopamina D₂, Histamina H, α ₁-adrenèrgic i α ₂-adrenèrgic. *In vitro*, l'afinitat de la risperidona per als receptors 5-HT_{2A} és aproximadament 10-20 vegades major que la que presenta pels receptors D₂ (Schotte 1996); la seva unió *in vivo* als receptors D₂ del estriat de rata es produeix a una dosi 10 vegades superior a la necessària per a la seva unió als receptors 5-HT_{2A} (Leysen 1994).

Una de les explicacions més plausibles del perquè la RSP no bloqueja l'acció del mCPP en aquest estudi podria tenir a veure amb què l'afinitat de la RSP pels receptors 5-HT_{2A} és més de 100 vegades superior a la que presenta per a altres subtipus de receptors de la serotonina. Aquest fet la diferencia de la CLZ i olanzapina, molècules que en estudis de *binding* a

receptors marcats radioactivament, mostren una afinitat elevada pels receptors 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, una afinitat moderada pels 5-HT₃ i baixa pels 5-HT₁, perfil que és diferent del que presenten els APG i altres composts ASG (Bymaster 1996). Per tant, segons indiquen els resultats d'aquest estudi, la RSP no seria un potent antagonista 5-HT_{2C} *in vivo*, i en la mostra estudiada de malalts amb esquizofrènia no refractària, l'eficàcia clínica del fàrmac sembla no estar relacionada amb el seu antagonisme 5-HT_{2C}.

Tant els estudis en animals com en humans, suggereixen que les respostes endocrines i fisiològiques al mCPP impliquen l'activació dels receptors 5-HT_{2C} (Seibyl 1991, Aulakh 1992, Mazzola-Pomietto 1996).

Les dades de l'estudi són per tant consistents amb la proposta de què la risperidona a les dosis clíniques usades no regula a la baixa la sensibilitat dels receptors postsinàptics 5-HT_{2C}. Tanmateix, cal considerar altres mecanismes, com que la mCPP no és un agonista selectiu, sinó que també té una significativa afinitat per a unir-se a altres subtipus de receptors 5-HT (Kahn 1991), algun dels quals, per exemple el receptor 5-HT_{1A} ha estat implicat en l'alliberació de PRL en humans.

El que hem tractat d'esbrinar en aquest estudi és si el tractament amb risperidona bloqueja l'alliberament hormonal induïda pel mCPP en pacients amb esquizofrènia, i si aquesta circumstància estaria associada

a la resposta al tractament. El resultat és que no s'ha demostrat que el tractament amb risperidona bloquegi l'alliberament de PRL, ACTH i GH induïts pel mCPP. En estudis previs, el tractament amb clozapina va disminuir l'alliberament hormonal induït pel mCPP (Owen 1993, Breier 1993, Kahn 1993b i 1994), mentre que el tractament amb APG, com la flufenazina, no ho feu (Owen 1993, Kahn 1993b, Mohr 1999). En base a aquest comportament, i a partir de l'extrapolació dels resultats, fins ara es creia que aquest bloqueig de l'increment hormonal (Cortisol, prolactina,...) induït seria l'efecte diferencial més marcat entre els APG i el ASG en relació a la resposta al mCPP. La risperidona, en aquest estudi *in vivo*, es comporta com els APG, en oposició a la clozapina, que és un potent antagonista 5-HT_{2C}.

Les raons per les quals en aquest estudi no s'ha pogut demostrar que hi hagi un aplanament de l'alliberament de prolactina en resposta a la mCPP després del tractament amb risperidona podrien ser degudes a diversos factors:

1. **Implicació d'altres subtipus de receptors:** els nostres resultats són discordants amb els obtinguts en l'estudi de Jones (1998b), l'únic que combina una estratègia neuroendocrina amb el tractament amb risperidona, i en el què es demostra "in vivo" que

aquest fàrmac antagonitza, els efectes neuroendocrins de l'agonista 5-HT fenfluramina, evidenciant un antagonisme funcional de la risperidona sobre els receptors 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} similar a l'observada amb clozapina. Una possible explicació de la discordància de resultats del nostre estudi podria ser degut a què la mCPP s'uneix amb més potència als receptors 5-HT_{2C} (Gommans 1998), mentre que els efectes neuroendocrins de la D-fenfluramina estan també mediatos pels receptors 5-HT_{2A} (Goodall 1993), receptors sobre els que actua preferentment la RSP. Per tant una primera possible explicació, tenint en compte que la resposta clínica correlaciona amb la disfunció 5-HT i què els malalts han respost al tractament, tindria a veure amb què l'eficàcia clínica de la risperidona estigui relacionada amb la seva afinitat per altres subtipus de receptors 5-HT diferents dels que estimula la mCPP. Un altre dels elements que addicionalment s'ha de valorar per a explicar la diferència en el resultat, és el propi disseny de l'estudi de Jones, en que es comparen dos grups diferents de pacients als que es sotmetia per una sola vegada a una única prova d'estimulació neuroendocrina (10 pacients que havien estat rebent risperidona a una dosi de 5'2 mg/dia de mitjana durant uns 3 mesos, eren comparats amb 10 pacients amb esquizofrènia a qui se'ls feia un *wash out* de 2 setmanes); a diferència del nostre estudi

en què s'usava una dosi mitjana superior de risperidona ($6'47 \pm 0'64$ mg/dia durant la sisena setmana, quan realitzàvem la segona prova neuroendocrina), un temps de tractament de doble durada que el del nostre projecte (6 setmanes) i un disseny test-retest en el què vàrem fer servir els mateixos pacients en 2 circumstàncies diferents (medicat/no medicat) a diferència dels dos grups de pacients independents de l'estudi de Jones (1998b).

2. **Tipus d'esquizofrènia:** cal tenir en compte que la mostra de pacients en el nostre estudi estava formada per pacients aguts, i no pacients amb esquizofrènia crònica refractària com en la majoria dels estudis amb clozapina. És possible que la relació entre la resposta al tractament amb clozapina i el bloqueig de receptors 5-HT sigui aplicable només a pacients no responedors als APG o pacients refractaris al tractament.

3. **Dosi de risperidona:** la dosi mitjana usada en el nostre estudi de $6'32 \pm 0'39$ mg/dia de risperidona podria no ser la més adient per a examinar els efectes neuroendocrins d'aquest fàrmac, encara que sigui una dosi clínica habitual i no necessita ser modificada en la majoria de pacients. Els estudis PET en pacients amb esquizofrènia han confirmat "in vivo" un perfil de la risperidona de generalment

major ocupació dels receptors 5-HT₂ que D₂. Avui en dia ja s'estan recomanant dosis menors, en base a l'evidència dels estudis en fase III, de què dosis de risperidona a partir de 6-8 mg/dia no ofereixen una eficàcia clínica superior, i en canvi provoquen efectes extrapiramidals dosi-depenents (Chouinard 1993, Marder 1994, Peuskens 1995, Simpson 1997). Els estudis PET ens indiquen que dins el rang terapèutic recomanat actualment (2-6 mg/dia) es pot observar un perfil de major bloqueig dels receptors 5-HT₂ respecte dels D₂. Si s'incrementa la dosi, l'ocupació de receptors 5-HT₂ s'acosta a la saturació mentre què l'ocupació dels receptors D₂ segueix augmentant. Finalment, la proporció en l'ocupació de receptors 5-HT₂/D₂ necessària per a mantenir una baixa probabilitat de patir símptomes extrapiramidals es perd i a partir d'aquest moment la risperidona comença a semblar-se a un APG (Kapur 1995).

4. **Gènere del malalt:** igual que en els estudis amb clozapina, la mostra estava composta per pacients de sexe masculí i femení, fet que pot tenir influència en les respostes hormonals.
5. **Complimentació del tractament:** tenint en compte que els pacients varen fer la primera prova d'estimulació neuroendocrina

mentre eren hospitalitzats i la segona, quan ja havien millorat clínicament, en règim d'hospitalització parcial, existeix la possibilitat de què la complimentació del tractament fóra pitjor (el control de la presa la realitzava el propi pacient i els familiars) en la Prova 2, fet que s'hauria pogut controlar millor si haguéssim disposat de nivells plasmàtics de RSP i del seu metabòlit actiu. Tanmateix, els nivells elevats de PRL que presentaven els malalts a les 6 setmanes de seguiment en comparació amb els nivells inicials, fan improbable que estiguessin sense medicar i orienta a què el compliment del tractament era bastant bo.

La transcendència de la troballa del nostre estudi, de què la RSP, malgrat elevà la concentració de prolactina en conjunt degut al bloqueig dels receptors dopaminèrgics, no bloquejà l'alliberament hormonal induït per el mCPP en pacients esquizofrènics en exacerbació aguda, té relació amb el mecanisme d'acció d'aquest fàrmac donat que s'accepta que la seva capacitat de bloqueig dels receptors serotoninèrgics (5-HT1 i 5-HT2) li confereix part de la seva eficàcia clínica.

És una aportació novedosa de l'estudi el fet que l'increment de PRL provocat per la mCPP que existia en el període lliure de medicació, estigui preservat després del tractament amb risperidona. Això implica que els

receptors serotoninèrgics que estan involucrats en l'alliberament de PRL provocat per la mCPP no són bloquejats per la risperidona, fins i tot malgrat les relatives altes dosis usades en el tractament d'alguns malalts.

Hi ha varis estudis que reporten atenuació de la resposta de la PRL a agents serotoninèrgics com la fenfluramina (Lemus 1991, Curtis 1995, Jones 1998) i la mCPP (Kahn 1993b, Owen 1993) després del tractament de pacients amb esquizofrènia amb clozapina. En relació a la risperidona, hi ha un estudi (Jones 1998b) en el qual es reduïa la resposta de la PRL a la fenfluramina en deu pacients tractats durant 12 setmanes amb risperidona en relació a la resposta d'un altre grup de deu pacients que havien estat lliures de medicació durant 2 setmanes. Tot i què això pot indicar una atenuació de la resposta provocada per la risperidona, també podria ser explicat degut a que es varen comparar els efectes en dos grups de pacients diferents o fins i tot a la diferent acció de la fenfluramina, la qual es alliberadora de 5-HT a més de les seves propietats bloquejants de la recaptació de 5-HT. En altres estudis (Markianos 2001), i de forma concordant amb els nostres resultats, l'alliberació de prolactina mitjançant fàrmacs serotoninèrgics persisteix després del tractament amb risperidona, indicant l'absència de bloqueig de la risperidona sobre els receptors serotoninèrgics implicats en l'alliberament de PRL.

Malgrat que clozapina i risperidona es comporten de forma similar en relació al bloqueig preferencial de receptors 5-HT en front dels D2, fet que els categoritza a ambdós com a ASG, tenen un perfil clínic i farmacològic clarament diferenciats (Breier 1999). La clozapina té una considerable menor afinitat per als receptors D2 i molt menor afinitat per al sub-receptor 5-HT2A que la risperidona (Schotte 1996). Canton (1994) demostrà que la risperidona té major afinitat per als receptors 5-HT2A i menor per als 5-HT2C que la clozapina.

Prinssen i cols. (2000), usant un model conductual de hipolocomoció i hipofàgia en rates com a un índex de l'activitat del receptors 5-HT, publiquen que la clozapina atenuava els efectes de la mCPP, mentre que la risperidona no hi tenia cap efecte. Els receptors que participen en aquestes conductes es considera que son del tipus 5-HT2C, els mateixos que s'impliquen en l'alliberament hormonal del nostre estudi.

Newman-Tancredi i cols. (1998) mencionen que la clozapina presenta una marcada afinitat per als receptors 5-HT1A, similar a la que té per als receptors D2, mentre que la risperidona i l'haloperidol mostren una relativa baixa afinitat. A més la clozapina sembla actuar com a agonista parcial dels receptors 5-HT1A, mentre que haloperidol i risperidona en

són antagonistes neutres. Els dos fàrmacs poden també interferir de forma diferent amb la regulació del nombre de receptors 5-HT, tal com es desprèn de l'estudi de Kusumi i cols (2000) on es demostra que el tractament de rates amb olanzapina durant 3 setmanes disminueix els receptors 5-HT_{2A} en l'estriat i còrtex frontal, mentre que la risperidona no hi té efecte.

Basant-se en les seves troballes de què el pindolol, un antagonista del receptor 5-HT_{1A}, bloqueja l'alliberament de prolactina induït pel mCPP sense afectar la resposta de cortisol, Meltzer i Maes (1995) suggereixen que per a l'alliberament màxim de PRL, es necessària l'estimulació tant dels receptors serotoninèrgics 5-HT_{1A} com dels 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}. Així l'alliberament de PRL provocat per la clomipramina en pacients tractats amb risperidona es pot entendre com una activació dels receptors 5-HT_{1A} en addició als 5-HT_{2C} que no estan completament bloquejats pel fàrmac, i el mateix mecanisme causaria la resposta de PRL durant el tractament amb APG típics.

En resum, el tractament amb risperidona, en virtut del seu bloqueig dopaminèrgic, va augmentar significativament els nivells basals de PRL. La subseqüent prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP va produir un increment addicional en els nivells de prolactina; i la magnitud

d'aquest increment no fou diferent de la resposta inicial en els pacients esquizofrènics en descompensació aguda no medicats. Aquesta observació vendria a demostrar en humans que la resposta de la PRL estaria mediada via receptor 5-HT_{2C}, sense que sigui interferida per la risperidona. Així, en aquest estudi, la RSP presenta *in vivo* un bloqueig del receptor 5-HT_{2C} d'escassa magnitud, a diferencia de la CLZ o olanzapina i probablement el seu mecanisme d'acció sigui a través d'altres subtipus de receptor.

5.3 CORRELACIÓ ENTRE LES ESCALES CLÍNiques I LA RESPOSTA HORMONAL

S'ha trobat correlació entre l'alliberament hormonal (PRL), provocat per la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP en pacients esquizofrènics no medicats, durant l'exacerbació dels símptomes de la malaltia i la reducció a les 6 setmanes dels símptomes positius de l'esquizofrènia (subescala positiva de la PANSS) després d'un tractament a dosis estàndard de risperidona. Per contra, no s'han establert aquestes correlacions ni amb els símptomes negatius ni amb la sub-escala de psiocopatologia general de la PANSS.

Aquests resultats concorden amb estudis previs, en els quals un aplanament de l'alliberament de prolactina en resposta a la D-fenfluramina després del tractament amb clozapina, es correlacionava amb la milloria dels símptomes (Curtis 1995, Jones 1998)

Aquesta associació específica entre l'alteració de la resposta neuroendocrina mediada per la 5-HT i les puntuacions dels símptomes positius de l'esquizofrènia ocorre també després del tractament amb clozapina (Jones 1998) i encaixa amb les dades dels estudis previs que vinculaven els efectes al·lucinògens del LSD amb la seva interacció amb els receptors 5-HT₂ (Wing 1990).

A pesar de les dificultats derivades d'estratificar una mostra tan petita, sembla interessant remarcar que aquesta correlació entre símptomes positius i l'alliberament de prolactina mediat pel mCPP en pacients esquizofrènics no medicats és fonamentalment a expenses dels pacients que estaven amb menor dosis de RSP (Grup de pacients amb ≤ 6 mg RSP/dia; Δ PRL: $r= 0'615$, $p=0'022^*$), fet que concorda amb les dades que disposem sobre la RSP en el sentit de què en funció del rang de dosis que s'utilitzi, canvia el comportament de ASG (a dosis baixes) a una major semblança amb els APG (a dosis elevades) (Seeman 2002). En els estudis de neuroimatge (PET, SPECT) s'ha vist que l'ocupació 5-HT₂ màxima

(superior al 95%) s'aconsegueix amb l'administració de dosis de RSP de 2-4mg/dia, mentre que a dosis de 6 mg/dia s'aconsegueix una ocupació mitjana de receptors dopaminèrgics D2 de prop del 80%, ocupació que superaria el llindar per a l'aparició d'efectes adversos extrapiramidals en alguns pacients (Kapur 1999).

El no haver pogut demostrar relació entre la resposta neuroendocrina mediada per la 5-HT i els símptomes negatius de l'esquizofrènia és consistent amb els estudis neuroendocrins previs (Kahn 1993b, Curtis 1995). Aquesta dada va contra la hipòtesi de què els símptomes negatius de l'esquizofrènia estiguin associats a hiperactivitat 5-HT, tal i com es suggeria en els estudis en què es demostrava l'eficàcia de la ritanserina (antagonista 5-HT_{2A/1C}) (Duinkerke 1993). A la llum dels coneixements actuals és fàcil pensar que els beneficis observats en aquell estudi varen ser secundaris a la milloria de l'estat d'ànim o dels efectes adversos extrapiramidals, i que l'antagonisme 5-HT tendria valor en el maneig de l'esquizofrènia. El paper de la 5-HT en els símptomes negatius es complica encara més per la suggerència del possible benefici del tractament amb ISRS (Breier 1995). A més, els estudis post-mortem demostren una unió a receptors 5-HT₂ disminuïda en el còrtex frontal de pacients esquizofrènics crònics, el que no deixa de ser un argument en

contra del fet que una hiperactivitat 5-HT contribueixi als símptomes negatius de l'esquizofrènia (Arora 1991).

En diversos estudis un elevat alliberament hormonal de ACTH i cortisol induïts pel mCPP abans del tractament amb clozapina estava associat amb una bona resposta amb aquest tractament (Owen 1993, Kahn 1993), mentre que un elevat alliberament de prolactina induït per la D-fenfluramina pre-tractament s'associava a una mala resposta al tractament amb haloperidol (Mohr 1998) i a una història prèvia de no resposta als ASG (Monteleone 1999). Aquest fet suggereix que els pacients afectes d'esquizofrènia amb hipersensibilitat serotoninèrgica (pre-tractament) podrien ser responedors als ASG, però no als APG i coincideix amb el resultat del nostre estudi on l'alliberament de prolactina induït pel mCPP correlaciona amb la reducció de símptomes positius avaluats mitjançant l'escala PANSS durant el tractament amb un antagonista dopamina-serotonina com és la risperidona.

En el present estudi hem trobat correlació entre l'alliberament de prolactina induïda pel mCPP abans del tractament i la milloria dels símptomes positius després del tractament amb risperidona. Així, la resposta al tractament amb risperidona, al igual que la de la clozapina (i en contrast amb l'olanzapina per a qui no s'ha demostrat aquesta

correlació) sembla dependre de l'increment de la reactivitat dels receptors 5-HT_{2C} (pre-tractament). Una hipòtesis alternativa seria que la olanzapina afecta tipus de receptors diferents als de la DA i 5-HT, fet que pot contribuir a la seva eficàcia clínica.

Per a concloure, i tot i que els nostres resultats s'han d'interpretar amb precaució degut a la limitada grandària de la mostra, aquest estudi indica que la risperidona no es comporta com a un potent antagonista 5-HT_{2C} "in vivo" en aquesta mostra de pacients amb esquizofrènia no-resistents i per tant la seva eficàcia clínica no sembla estar relacionada amb el seu antagonisme 5-HT_{2C}.

5.4 CONSIDERACIONS SOBRE LA POSSIBLE INCONSISTÈNCIA DE LA METODOLOGIA

5.4.1 MODIFICACIONS DE LA METODOLOGIA I DEL PLA DE TREBALL SOBRE EL PROJECTAT I LA SEVA JUSTIFICACIÓ:

5.4.1.1 TUBS D'EXTRACCIÓ

En el projecte inicial es menciona l'ús de tubs heparinitzats per a la recollida de la mostra de sang, que van ser substituïts per a integrar-los en la metodologia estandarditzada de l'hospital per tubs Vacutainer® (Tub nº 4).

5.4.1.2 DOSIS DE MCPP

En la prova d'estimulació hormonal en el projecte inicial es proposava una dosi estàndard per via oral de 0'35 mg/Kg de pes, que fou modificada abans de començar l'estudi a 0'5 mg/kg de pes donat que és més idònia per a testar una possible hiposensibilitat dels receptors serotoninèrgics en la esquizofrènia, tal i com alguns autors han suggerit (Kahn 1993). Aquesta dosi de mCPP per la qual finalment s'optà

proporciona una resposta endocrina sub-màxima amb una bona tolerància (Kahn 1993).

5.4.1.3 DETERMINACIÓ DE ACTH I GH

Com a complement a la determinació de prolactina i tenint en compte les indicacions del Dr. K.L. Davis, vàrem decidir mesurar simultàniament els nivells plasmàtics de ACTH i GH, hormones que també s'alliberen en resposta a la mCPP.

5.4.1.4 CICLE MENSTRUAL

Inicialment havíem plantejat en les pacients de sexe femení realitzar la prova neuroendocrina a la fase fol·licular del seu cicle menstrual (dies 5-10 des de la menstruació normal). Aquest fet era clínicament molt difícil de realitzar (dificultat de reclutar suficient número de pacients i en el cas d'ingressar no hagués estat una pràctica èticament correcte mantenir-les sense medicació antipsicòtica més enllà del temps raonable per a establir el diagnòstic, impossibilitat de repetir la segona prova en la mateixa fase si no s'escurçava el seguiment a 4 setmanes); tanmateix el fet d'afegir les corbes complementàries de GH i ACTH pot haver ajudat a reduir al màxim el risc d'error degut a aquesta causa. Finalment la primera prova neuroendocrina es va realitzar en la fase fol·licular del cicle menstrual en

3 pacients, mentre que en les altres dues no es va poder controlar aquesta variable.

5.4.1.5 ESCALES DE VALORACIÓ CLÍNICA

Es varen afegir dues escales per tal de millorar el disseny de l'estudi: d'una banda l'escala de Barnes per a valorar acatissia i de l'altra la Calgary per a tenir control sobre els símptomes afectius dels pacients.

5.4.1.6 VALOR HORMONAL BASAL

En el projecte inicial s'havia plantejat fer la determinació de prolactina basal a partir de dues mesures (als minuts 45 i 60 d'haver inserit el catèter és a dir: minuts -15 i 0 en relació a la prova) per tal d'evitar l'efecte de l'estrès sobre el nivell hormonal. Després dels 3 primers pacients i havent observat que les diferències entre les dues mesures eren escasses, vàrem creure, conjuntament amb el Dr. Gaya del Servei d'Hormonologia, que realitzar una sola extracció al minut 0 de la prova (als 60 minuts d'inserir la via) en lloc de dues planificades suposaria un mínim error amb poca repercussió en els resultats finals, donat que la determinació del minut -15 superava a la del minut zero escassament de $1'08 \pm 0'8$ ng/mL, relatiu augment probablement provocat per l'estrès de la primera extracció.

5.4.2 PRINCIPALS LIMITACIONS DE L'ESTUDI

5.4.2.1 DISSENY DE L'ESTUDI

- ESTUDI OBERT: El disseny de l'estudi era obert en relació a la medicació i evolució clínica, però en format de cec simple en relació a la prova neuroendocrina, ja que el doctorand coneixia l'evolució clínica dels malalts, però desconeixia els resultats de les corbes d'estimulació neuroendocrina, ja que la transformació de les dades en les variables en estudi (Δ HORMONAL o AUC) i la seva anàlisi es varen fer un cop tancada la fase experimental. A causa d'aquest disseny obert, les dades obtingudes han de ser interpretades amb precaució ja que aquests tipus d'estudis estan subjectes a possibles influències tal com el biaix de l'observador o del pacient degut al seguiment estret que se'n fa.
- PLACEBO: La decisió de no utilitzar placebo es va fer, com en la majoria d'estudis sobre la matèria, per la complexitat del procediment: calia realitzar 4 proves d'estimulació neuroendocrina en cada malalt: corba amb placebo abans i després del tractament amb risperidona i corba amb mCPP abans i després del tractament amb risperidona. Tanmateix l'objectiu de l'estudi no era establir si

es produïa alliberació hormonal després de l'administració de mCPP, fet ja documentat en estudis previs, sinó si la intervenció terapèutica amb un ASG concret interferia amb l'activitat serotoninèrgica. Per tant, es va plantejar un estudi en format test-retest, sense placebo, ja que a partir d'estudis previs era prou conegut que la mCPP provocava l'alliberament de PRL, GH i ACTH per la seva acció específica sobre els receptors 5-HT (Kahn 1991, Krystal 1993).

- **CONTROL NORMAL:** En tractar-se d'un estudi experimental, en el que s'avalua la resposta d'un grup de subjectes abans i després d'una determinada intervenció, és sabut que un dels inconvenients radica en l'absència de grup control i per tant els resultats han d'ésser interpretats amb molta precaució. No hagués estat acceptable en el nostre medi el mantenir durant 6 setmanes un grup de pacients amb esquizofrènia sense medicació antipsicòtica. D'altra banda no es va utilitzar grup control de persones sanes per a fer la prova d'estimulació neuroendocrina perquè el nostre interès se centrava en la resposta hormonal dins el grup d'estudi (malalts amb esquizofrènia) i la seva relació amb el tractament antipsicòtic. De fet, és sabut i demostrat en estudis previs que els pacients no medicats afectes d'esquizofrènia tenen una resposta

serotoninèrgica alterada, en comparació amb controls sans (Iqbal 1991; Abel 1996).

- **ALEATORITZACIÓ:** Es tracta d'un estudi de intervenció sense assignació aleatòria i per tant pot haver-hi una falta de control ple sobre les variables de confusió. Tanmateix es va realitzar un mostreig no probabilístic: mostreig consecutiu en el qual es seleccionaven els pacients que complien els criteris de selecció especificats en el protocol de l'estudi, a mesura que ingressaven a la planta d'hospitalització durant el període establert. Tot i que les proves estadístiques requereixen que la mostra sigui aleatòria, amb el mostreig consecutiu es pot assumir que la mostra no està esbiaixada i per tant és representativa de la població de referència (Argimon, 94).
- **ELECCIÓ DEL FÀRMAC:** La decisió d'usar risperidona s'ha d'emmarcar en el moment en què es va dissenyar l'estudi, període en què la risperidona era l'únic ASG que estava en les guies clíniques de l'Hospital Clínic de Barcelona com a tractament d'elecció en descompensacions agudes de l'esquizofrènia. D'altra banda hi havia prou estudis ja publicats sobre la clozapina, on semblava poc probable que la interferència d'aquest fàrmac sobre

l'activitat serotoninèrgica, fóra un epifenomen del tractament sense cap tipus de relació amb la seva activitat antipsicòtica i calia establir si es replicaria el model amb altres antipsicòtics antagonistes dopamina-serotonina.

- **ELECCIÓ DE L'AGONISTA SEROTONINÈRGIC:** La decisió d'usar la mCPP fou motivada pel fet que és la prova de funció serotoninèrgica més àmpliament utilitzada en psiquiatria. La mCPP és un agonista directe 5-HT segur i fiable, que serveix per a avaluar la sensibilitat del receptor 5-HT. Provoca una elevació consistent i dosis-depenent de PRL, ACTH i cortisol, tant en animals com en humans, un increment de la temperatura en humans, així com també diversos efectes conductuals, depenent de la població estudiada. Aquests efectes estan relacionats amb la seva elevada afinitat com a agonista del receptor de la serotonina 5-HT_{2C}.
- **DOSIS DE MCPP:** A pesar de l'augment del pes mitjà dels pacients després del tractament antipsicòtic, la dosi de mCPP per Kg de pes administrada en la prova 1 i en la prova 2 fou la mateixa ($0'500 \pm 0'0049$ mg/Kg vs $0'494 \pm 0'0052$ mg/Kg).

- **NIVELLS DE MCPP:** En no disposar de les dades dels nivells plasmàtics del mCPP durant les proves d'estimulació neuroendocrina, no es pot descartar que els resultats de l'alliberament hormonal siguin conseqüència d'uns nivells plasmàtics de mCPP diferents assolits en les proves 1 i 2 respectivament, malgrat que la dosi administrada fóra comparable. Tanmateix no s'han demostrat de forma convincent l'existència d'interaccions amb risperidona: les vies paral·leles de la hidroxilació alifàtica i de la N-desalquilació oxidativa, així com la presència d'un metabòlit actiu, són factors que dificulten l'aparició d'interaccions clínicament significatives (Schatzberg 2004).
- **REPETICIÓ EN L'ADMINISTRACIÓ DE mCPP:** L'administració repetida de mCPP en voluntaris sans ràpidament atenua molts dels seus efectes fisiològics i hormonals (Benjamin 1996). Tanmateix en altres estudis on els subjectes rebien mCPP per via e.v. en intervals entre 1 i 4 setmanes, no es va trobar evidència de canvi sistemàtic en la resposta endocrina o conductual (Silverstone 1994). En el nostre estudi precisament no s'ha produït atenuació dels efectes fisiològics i a més les proves d'estimulació neuroendocrina amb mCPP es varen fer amb 6 setmanes de diferència, fet que fa molt improbable el desenvolupament de tolerància.

- GRANDÀRIA DE LA MOSTRA: degut a què la mostra està formada per un grup petit de pacients, i per tant en no poder garantir la normalitat en la distribució de variables, s'han hagut de fer anàlisis estadístics amb proves no paramètriques, amb la subseqüent pèrdua de potència estadística. Un nombre baix de subjectes dificulta la generalització dels resultats i a més limita la capacitat per trobar diferències estadísticament significatives.

5.5 RELEVÀNCIA DELS RESULTATS

5.5.1 SIGNIFICAT I APLICACIÓ PRACTICA DELS RESULTATS

No era l'objectiu de l'estudi desenvolupar un test de laboratori per a mesurar de forma indirecta la funció serotoninèrgica central per a aplicació immediata en la clínica psiquiàtrica. Tanmateix les característiques de la prova d'estimulació neuroendocrina amb mCPP, sobretot si es pogués estandarditzar per tal de reduir els costos i simplificant-la al màxim (per exemple realitzant tan sols dues extraccions de sang: basal i als 120 minuts, moment en què es produeix la màxima alliberació hormonal, i determinant només PRL) podrien fer-la útil per a la realització sistemàtica en gran nombre de pacients, sobretot tenint en compte l'elevat cost i la dificultat d'accés que presenten les noves tècniques de neuroimatge. La informació aportada es podria completar amb la determinació d'algun paràmetre d'activitat dopaminèrgica cerebral com seria la determinació de HVA en plasma. Ambdues proves ens permetrien classificar els pacients en taules de contingència enfrontant pacients amb elevada o baixa activitat serotoninèrgica cerebral versus els que tinguessin elevada o baixa activitat dopaminèrgica. Això ens hauria de poder facilitar la decisió clínica d'administrar un o altre fàrmac antipsicòtic. Aquest fet és de gran transcendència clínica donat que avui

en dia la decisió es segueix prenent a posteriori a les 4-6 setmanes de tractament en base a l'evolució clínica del malalt.

5.5.2 QUESTIONS RELEVANTS DESCOBERTES EN L'ESTUDI I PENDENTS DE RESOLDRE

Fins ara s'havia acceptat per extrapolació que els antipsicòtics es comportaven en relació al bloqueig serotoninèrgic en les proves d'estimulació neuroendocrines en funció del grup al que pertànyen (APG versus ASG). Tot i que els fàrmacs estudiats han estat pocs, fonamentalment haloperidol, perfenacina, clozapina i olanzapina. A partir de les dades d'aquesta Tesi, caldria revisar aquesta extrapolació i plantejar si realment cadascun dels nous antipsicòtics (ziprasidona, seroquel, ...) es comporta efectivament com els ASG o la seva activitat és més semblant a la dels APG.

Una troballa interessant que es desprèn de l'observació de les corbes hormonals en funció del subtipus diagnòstic de l'esquizofrènia és l'aplanament de la corba d'alliberament hormonal, d'una forma quasi superposable en els dos pacients que clínicament tenien un predomini de llenguatge i conducta desorganitzades i afectivitat inadequada. Aquestes dades suggereixen una possible confluència bioquímica dels malalts amb Esquizofrènia desorganitzada i donarien peu a ampliar la mostra per cercar un marcador biològic en aquest subtipus

d'esquizofrènia en base a una possible alteració de la via serotoninèrgica.

5.6 INDICACIONS PER A FUTURES INVESTIGACIONS

- 1) Genètica: cal aprofitar la disponibilitat de mesures bioquímiques en l'esquizofrènia (endofenotips) per tal d'investigar possibles polimorfismes en els receptors serotoninèrgics (sobretot 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}) d'aquests malalts. Tot i que podrien tenir importància com a marcadors de la malaltia, és previsible que tinguin més utilitat per a detectar grups de pacients responedors o resistents als antipsicòtics o susceptibles de patir reaccions adverses.
- 2) Altres neurotransmissors: el futur de les proves d'estimulació neuroendocrines passa per l'estudi simultani de diversos sistemes de transmissió individual:
 - tant afegint altres mesures bioquímiques indirectes d'activitat neurotransmissora, com per exemple el HVA (metabòlit de la dopamina), el 3-MHPG (metabòlit de la noradrenalina) i el 5-HIAA (metabòlit de la serotonina),

- tant realitzant proves d'estimulació neuroendocrines el més selectives possibles per a sistemes de sub-receptors específics,
 - així com estudiant simultàniament varis sistemes de neurotransmissió,
 - com també utilitzant conjuntament la visualització de receptors a través de les noves tècniques de neuroimatge
- 3) Considerant les múltiples fonts de variabilitat és fonamental reclutar subjectes amb esquizofrènia ben diagnosticats, lliures de medicació i usar mesures estàndard per a avaluar la sensibilitat dels receptors.
- 4) Recerca de marcadors específics per a l'esquizofrènia: comparació de l'activitat dopaminèrgica i serotoninèrgica entre els diferents tipus de síndromes psicòtiques (esquizofrènia, induït per drogues, depressió psicòtica, trastorn bipolar) i en familiars de primer grau d'aquests malalts.

6. CONCLUSIONS

1. Durant el tractament de les exacerbacions agudes de l'esquizofrènia amb un antipsicòtic amb activitat antagonista dopamina-serotonina, com és la risperidona, es produeix un increment marcat dels nivells plasmàtics basals de PRL, sense que es modifiquin els nivells plasmàtics de GH ni ACTH.
2. Durant la prova d'estimulació neuroendocrina amb l'administració oral de l'agonista preferencial del receptor 5-HT_{2C}, mCPP, es produeix un augment significatiu de les hormones hipofisàries PRL, GH i ACTH en pacients esquizofrènics no medicats en descompensació aguda.
3. Un elevat alliberament hormonal de PRL induït pel mCPP (funció serotoninèrgica) abans del tractament amb risperidona està associat a una reducció dels símptomes positius en les exacerbacions de l'esquizofrènia
4. El tractament amb risperidona no bloqueja la resposta d'alliberament hormonal (PRL, GH, ACTH) induïda pel mCPP, suggerint que la risperidona a dosis estàndard no es comporta "in vivo" com a un potent antagonista 5-HT_{2C}

7. BIBLIOGRAFIA

1. **Abi-Saab** W, Seibyl JP, D'Souza DC, Karper LP, Gueorgueva R, Abi-Dargham A, Wong ML, Rajhans S, Erdos JP, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH (2002): Ritanserin antagonism of m-chlorophenylpiperazine effects in neuroleptic-free schizophrenics patients: support for serotonin-2 receptor modulation of schizophrenia symptoms. *Psychopharmacology* 162(1): 55-62
2. **Abel** KM, O'Keane V, Murray RM (1996): Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naïve schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 168: 57-60.
3. **Addington** D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J (1992): Reliability and Validity of a Depression Rating Scale for Schizophrenics. *Schizophrenia Research* 6:201-208.
4. **Addington** D, Addington J, Schissel (1990): A Depression Rating Scale for Schizophrenics. *Schizophrenia Research* 3:247-251.
5. **Allison** DB, Mentore JL, Heo M i cols (1999): Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686-1696.
6. **A.P.A.** - American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)(DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association.
7. **Guía Clínica** para el tratamiento de la esquizofrenia (2005) 2ª ed. Washington, DC: American Psychiatric Association (A.P.A.). Traducción al español, Medical Trends, SL Barcelona 2006
8. **Anderson** IM, Clark L, Elliot R, Kulkarni B, Williams SR, Deakin JF (2002): 5-HT(2C) receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport* 13(12): 1547-51
9. **Andreasen** NC, Olsen S (1982): Negative versus positive Schizophrenia: definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39: 789-794.
10. **Andreasen** NC (1983): The Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, IA.
11. **Andreasen** NC (1984): The Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, IA.
12. **Andreasen** NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR (2005): Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 162:441-449
13. **Angelopoulos** E, Markianos M, Daskalopoulou E, Tzemos J, Stefanis C (1997): Neuroendocrine responsivity to clomipramine challenge test in neuroleptic naïve psychotic patients before and after treatment with haloperidol. *Eur Psychiatry* 12:362-366.
14. **Argimon** J.M. i Jiménez. J. (1994). Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona, Mosby/Doyma Libros, pp. 91-100
15. **Ahora** RC, Meltzer HY (1991): 5-HT receptor binding in the frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm Gen Sect* 85:19-29

16. **Arranz** MJ, Collier DA, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R (1995): Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 346:281-282
17. **Arranz** MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G, Collier DA, Kerwin RW (1998): Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 3:61-66
18. **Aulakh** CS, Hill JL, Murphy DL (1992): Effect of Various Serotonin Receptor Subtype Selective Antagonists Alone and on mCPP Induced Neuroendocrine Changes in Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 263:588-595
19. **Barnes** TRE (1989): A Rating Scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154:672-676
20. **Benjamin** J, Greenberg BD, Murphy DL (1996): Daily administration of *m*-chlorophenylpiperazine to healthy human volunteers rapidly attenuates many of its behavioral, hormonal, cardiovascular and temperature effects. *Psychopharmacology* 127:140-149
21. **Bernardo** M, Parellada E (1992): Neurobiología de la esquizofrènia. *Med Clin (Barc)*, 98:656-658
22. **Bernardo** M, Palao DJ, Araúxo A i cols. (1993): Monitoring Plasma Levels of Haloperidol in Schizophrenia. *Hosp Com Psychiatry* 44:115-118
23. **Berrios** GE (1995): Conceptual Problems in Diagnosing Schizophrenic Disorders. In *Advances in The Neurobiology of Schizophrenia*. Edited by JA Den Boer , HGM Westenberg and HM van Praag. John Wiley & Sons Ltd.
24. **Bleich** A, Brown SL, van Praag HM (1991): A serotonergic theory of schizophrenia. En *The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders* (eds S-L. Brown & H.M. van Praag). New York, Bruner/Mazel, pp. 1 83-214
25. **Bleuler** E (1911): *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenia* (traducció a l'anglès per J. Zinkin). New York, International Universities Press.
26. **Boer** JA den, Westenberg HGM i Van Praag HM (1995). *Advances in the Neurobiology of Schizophrenia*. Ed. Wiley, Chichester
27. **Borison** RL, Rathiraja AP, Bruce I i cols. (1992): Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 28:213-218
28. **Breier** A, Wolkowitz OM, Doran AR i cols (1987): Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 144(12): 1549-1555.
29. **Breier** A, Kirkpatrick B, Buchanan RW (1993) Clozapine Attenuates metachlorophenylpiperazine (mCPP)-Induced Plasma Cortisol Increases in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 34 (7):492-496

30. **Breier** A (1995): Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophrenia Research* 14:187-202.
31. **Breier** AF, Malhota AK, Su TP i cols. (1999): Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine responses. *Am J Psychiatry* 156:294-298.
32. **Bymaster** F, Calligaro DO, Falcone JF i cols (1996): Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 14:87-96
33. **Brown** WA, Laughren TP (1981): Low serum prolactin and early relapse following neuroleptic withdrawal. *Am J Psychiatry* 138:237-239
34. **Buchanan** RW, Carpenter, WT (2000) Schizophrenia: introduction and overview. In Kaplan's & Sadocks comprehensive textbook of psychiatry, 7th edition (eds B. Sadock & V. Sadock), pp1096-1110. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
35. **Canton** H, Verrielle L, Colpaert FC (1990): Binding of typical and atypical antipsychotics to 5-HT_{1c} and 5-HT₂ sites: Clozapine potently interacts with 5-HT_{1c} sites. *Eur J Pharmacol* 191:93-96.
36. **Canton** H, Verrielle L, Millan MJ (1994): Competitive antagonism of serotonin 5-HT_{2C} i 5-HT_{2A} receptor-mediated phosphoinositide (PI) turnover by clozapine in the rat: a comparison with other antipsychotics. *Neurosci Lett* 181:65-68.
37. **Carlsson** A, Lindqvist N (1963): Effects of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20:40
38. **Carpenter** WT, Kirkpatrick (1988): The heterogeneity of the longterm course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 14, 645-659
39. **Charney** DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR (1987): Serotonin function in anxiety: Effects of the serotonin agonist mCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology* 92:14-24.
40. **Chouinard** G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, 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 psychopharmacology* 13: 25-40.
41. **CIE-10** Decima edición de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios Diagnósticos de Investigación. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 1993
42. **Coccaro** EF, Kavoussi RJ (1994): Neuropsychopharmacologic challenge in biological psychiatry. *Clin. Chem.* 40:319-327
43. **Cohen** J (1992): A power primer. *Psychological Bulletin*, 112,1; 155-159

44. **Conn** PJ, Sanders-Bush E (1987): Relative efficacies of piperazines at the phosphoinositide hydrolysis-linked serotonergic (5-HT₂ and 5-HT_{1c}) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 242: 552-557.
45. **Connolly** HM, Crary JL, McGoon MD i cols. (1997) Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 337:581-8
46. **Consenso Español** sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia (1998). Sociedad Española de Psiquiatría.
47. **Cooper** JR, Bloom FE, Roth RH (1996): Serotonin (5-Hydroxytryptamine) and Histamine. In *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7th ed. Oxford University Press, NY.
48. **Cowen PJ**, Sargent PA, Williams C, Goodall EM, Orlikov AB (1995): Hypophagic, Endocrine and Subjective Responses to m-Chlorophenylpiperazine in Healthy Men and Women. *Human Psychopharmacology* 10:385-391
49. **Curtis** VA, Wright P, Reveley A, Kerwin R, Lucey JV (1995) Effect of clozapine on d-fenfluramine-evoked neuroendocrine responses in schizophrenia and its relationship to clinical improvement. *Br J Psychiatry* 166:642-646.
50. **Czyrak** A, Jaros T, Moryl E, Maj J (1993): Pharmacological effects of zotepine and other antipsychotics on the central 5-HT₂ receptors. *Pharmacopsychiatry* 26(2):53-58
51. **Davis** KL, Kahn RS, Ko G et al. (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148:1474-1486
52. **Duinkerke** SJ, Botter PA, Janssen AA, Van Dongen PA, Van Haften AJ, Bloom AJ (1993): Ritanserin, a selective 5-HT_{2/1c} antagonist and negative symptoms in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 163: 451-455.
53. **Egan** CT, Herrick-Davis K, Teitler M (1998): Creation of a constitutively activated state of the 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor by site-directed mutagenesis: inverse agonist activity of antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 286:85-90.
54. **Farde** L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992): Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 49:538-544
55. **Feuchtl** A, Bagli M, Stephan R, Frahnert C, Kölsch H, Kühn KU, Rao ML (2004): Pharmacokinetics of m-chlorophenylpiperazine after intravenous and oral administration in healthy males volunteers: Implication for the pharmacodynamic profile. *Pharmacopsychiatry* 37:180-188

56. **Fiorella** D, Rabin RA, Winter JC (1996): The interaction of clozapine with the meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) discriminative stimulus. *Life Sciences* 58(24):353-8
57. **Gatch** MB (2003): Discriminative stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sciences* 73(11): 1347-67
58. **Gelders** Y, Vanden Bussche G, Reyntiens A i cols (1986): Serotonin-5HT receptor blockers in the treatment of chronic schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 9 (suppl 4): 325-327
59. **Ghaziuddin** N, Welch K, Greden J (2003): Central serotonergic effects of m-chlorophenylpiperazine (mCPP) among normal control adolescents. *Neuropsychopharmacology* 28(1): 133-9
60. **Goodall** EM, Cowen PJ, Franklin M, Silverstone T (1993): Risperidone attenuates anorexic responses to d-fenfluramine in human volunteers. *Psychopharmacology* 400:156-66
61. **Gommans** J, Hijzen TH, Maes RAA, Olivier B (1998): Discriminative stimulus properties of mCPP: evidence for a 5-HT_{2C} receptor mode of action. *Psychopharmacology* 137: 292-302.
62. **Guy** W (1976): *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment manual for psychopharmacology*. Publication Adm 76-338. Rockville, MD: US Department of Health Education and Welfare
63. **Hamik** A, Peroutka SJ (1989). 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biol Psychiatry* 25:569-575
64. **Hariharan** J, Moshin J (2002): Risperidone Induced Galactorrhea: A Case Analysis. *Wisconsin Medical Journal* 101(8): 41-43
65. **Herrick-Davis** K, Grinde E, Teitler M (2000): Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine-2C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295:226-232.
66. **Hirsch** SR, Weinberger DR (2003): *Schizophrenia*. Blackwell Science Ltd. Massachusetts, USA.
67. **Hoyer** D (1988): Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites. *J Recept Res* 8:49-81
68. **Huttunen** MO, Piepponen T, Rantanen H y cols (1995): Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 91:271-277
69. **Ichikawa** J, Meltzer HY (1999): Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 [Suppl 4]:90-98.
70. **Iqbal** N, Asnis GM, Wetzler S, Kahn RS, Kay SR, van Praag HM (1991) The MCPP challenge test in schizophrenia: Hormonal and behavioral responses. *Biol Psychiatry* 30:770-778

71. **Iqbal** N, Goldsamt LA, Wetzler S i cols. (1993) Serotonin and Schizophrenia. *Psychiatr. Ann.* 23:186-192
72. **Invernizzi** R., Berettera C., Garratini S. i cols. (1986). D- and L-isomers of fenfluramine differ markedly in their interaction with Brain serotonin and catecholamine in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 20, 9-15
73. **Janssen** PAJ, Niemegeers CJE, Awouters F i cols (1988): Pharmacology of Risperidone (R 64766), a new anti-psychotic with serotonin-S2 and dopamine D2 antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 244:685-93
74. **Jones** H, Curtis VA, Wright P, Lucey JV (1998). Neuroendocrine evidence that clozapine's serotonergic antagonism is relevant to its efficacy in treating hallucinations and other positive schizophrenic symptoms. *Am J Psychiatry* 155(6): 838-840
75. **Jones** H, Curtis VA, Wright PA, Lucey JV (1998b): Risperidone is associated with blunting of D-fenfluramine evoked serotonergic responses in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 13(5):199-203.
76. **Kahn** RS, Wetzler S. (1991): m-Chlorophenylpiperazine as a Probe of Serotonin Function: A review. *Biol Psychiatry* 30:1139-1166.
77. **Kahn** RS, Siever LJ, Gabriel S i cols. (1992). Serotonin function in schizophrenia: Effects of metachlorophenylpiperazine in schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res.* 43:1-12.
78. **Kahn** RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL (1993): Serotonin Function and Treatment Response to Clozapine in Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 150(9): 1337-1342
79. **Kahn** RS, Siever L, Davidson M, Greenwald C, Moore C (1993b) Haloperidol and clozapine treatment and their effect on m-chlorophenylpiperazine mediated responses in schizophrenia: implications for the mechanism of action of clozapine. *Psychopharmacology* 112 (1 Suppl):S90-S94.
80. **Kahn** RS, Davidson M, Siever LJ, Sevy S, Davis KL (1994): Clozapine Treatment and Its Effect on Neuroendocrine Responses Induced by the Serotonin Agonist, m-Chlorophenylpiperazine. *Biological Psychiatry* 35(12): 909-12
81. **Kane** J., Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, Clozaril Collaborative Study Group (1988): Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45, 789-796
82. **Kaplan** & Sadock's (2000) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. VII edition. Editors Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
83. **Kapur** S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S (1995): The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its

- relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sciences* 57: 103-107.
84. **Kapur** S, Remington G (1996): Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:466-476.
 85. **Kapur** S, Zipursky RB, Remington G (1999): Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:286-293.
 86. **Kapur** S, Seeman P (2001): Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptors explain atypical antipsychotic action: a new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158: 360-369.
 87. **Kay** SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia: Development and Standardization. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-267
 88. **Klaassen** T, Ho Pian KL, Westenberg HG, den Boer JA, van Praag HM (1998): Serotonin syndrome after challenge with the 5-HT agonist meta-chlorophenylpiperazine. *Psychiatry Research* 79(3): 207-12.
 89. **Klaassen** T, Riedel WJ, van Praag HM, Menheere PP, Griez E (2002): Neuroendocrine response to meta-chlorophenylpiperazine and ipsapirone in relation to anxiety and aggression. *Psychiatry Research* 113(1-2): 29-40
 90. **Knights** A, Hirsch SR (1981): "Revealed" depression and drug treatment for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 38, 806-811.
 91. **Koreen** AR, Lieberman JA, Alvir J, Chakos M (1997): The Behavioral Effect of m-Chlorophenylpiperazine (mCPP) and Methylphenidate in First-Episode Schizophrenia and Normal Controls. *Neuropsychopharmacology* 16(1): 61-68.
 92. **Kraepelin** E (1899). *Dementia Praecox and Paraphrenia* (ed. GM Robertson) (1971), Krieger, 1971, Huntington.
 93. **Krystal** JH, Seibyl JP, Price LH i cols.(1993): m-Chlorophenylpiperazine Effects in Neuroleptic-Free Schizophrenic Patients. Evidence implicating Serotonergic Systems in the Positive Symptoms of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (50):624-635.
 94. **Kufferle** B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brucke T, Kaper S (1997): IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-D₂ receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 133:323-328
 95. **Kusumi** I, Takahashi Y, Suzuki K i cols. (2000): Differential effects of subchronic treatments with atypical antipsychotic drugs on D₂ dopamine and serotonin 5-HT_{2A} receptors in rat brain. *J Neural Transm* 107:295-302.

96. **Lane** HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH Chang MH (2000): Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(3):209-214
97. **Lawlor** BA, Sunderland T, Mellow AM i cols. (1989) A preliminary study of the effects of intravenous m-chlorophenylpiperazine, a serotonin agonist, in elderly subjects. *Biol Psychiatry* 25:679-686
98. **Lawlor** BA, Radcliffe J, Martínez R i cols.(1997): Plasma Levels of m-Chlorophenylpiperazine following Single Oral Dose Administration of m-Chlorophenylpiperazine and trazodone in Human Volunteers. *Biol Psychiatry* 41:756-757.
99. **Lee** HS, Bastani B, Friedman L, Ramirez L, Meltzer HY. Effect of the serotonin agonist, MK-212, on body temperature in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 31:460-470.
100. **Lemus** CZ, Lieberman JA, Johns CA, Mayerhoff DI, Pollack S, Cooper TB, Novacenko H (1991) Hormonal response to fenfluramine challenges in clozapine-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 29: 691-694.
101. **Leone** M, Attanasio A, Crocci D, Filippini G, D'Amico D, Grazzi L, Nespolo A, Bussone G (2000): The Serotonergic Agent m-Chlorophenylpiperazine Induces Migraine Attacks: A controlled Study. *Neurology* 55(1):136-9
102. **Levitan** RD, Kaplan AS, Joffe RT, Levitt AJ, Brown GM (1997): Hormonal and Subjective Responses to Intravenous m-Chlorophenylpiperazine in Bulimia Nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 54:521-527
103. **Leysen** JE, Janssen PMF, Megens AAHP i cols (1994): Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 55(suppl 5):5-12
104. **Lieberman** JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE (1998): Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:1099-1117
105. **Lieberman** JA, Stroup TS, McEvoy JP i cols, investigadores de l'estudi CATIE –*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*- (2005): Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12):1209-1123
106. **Lindenmayer** JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski (1994): Five-factor Model of Schizophrenia. Initial validation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182: 631-638.
107. **Livingston** MG (1994): Risperidone. *Lancet* 343:457-460.
108. **Marder** SR, Meibach RC (1994): Risperidone in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 151, 825-835.
109. **Marder** SR, Davis JM, Chouinard G (1997): The effects of Risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor

- analysis: combined results of the North American Trials. *J Clin Psychiatry* 58:538-546
110. **Markianos** M, Hatzimanolis J, Lykouras L (1999): Switch from neuroleptics to clozapine does not influence pituitary-gonadal axis hormone levels in male schizophrenic patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 9:533-536.
 111. **Markianos** M, Hatzimanolis J, Lykouras L (1999b): Dopamine receptor responsivity in schizophrenic patients before and after switch from haloperidol to risperidone. *Psychiatry Res* 89:115-122.
 112. **Markianos** M, Hatzimanolis J, Lykouras L (2001): Neuroendocrine serotonergic and dopaminergic responsivity in male schizophrenic patients during treatment with neuroleptics and after switch to risperidone. *Psychopharmacology* 157:55-59.
 113. **Marneros** A, Deister A, Rohde A (1991): Stability of diagnoses in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders: cross-sectional versus longitudinal diagnosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 241, 1870-1192.
 114. **Martin** JB, Reichlin S (1987): *Clinical Neuroendocrinology*, 2^a edición. Philadelphia: F.A. Davis pp 45-63.
 115. **Mazzola-Pomietto** P, Aulakh CS, Wozniak KM, Murphy DL (1996): Evidence that mCPP Induced Hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT_{2C} receptors. *Psychopharmacology* 123:333-339
 116. **McBride** PA, Tierney H, DeMeo M i cois (1990): Effects of age and gender on CNS serotonergic responsivity in normal adults. *Biol. Psychiatry* 27:1143-1155
 117. **Meltzer** HY, Fang VS (1976). The effects of neuroleptics on serum prolactin of schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 33, 279-286
 118. **Meltzer** HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS (1979): Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 136:1550-1555.
 119. **Meltzer** HY, Matsubara S, Lee JC (1989): Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 251:238-246.
 120. **Meltzer** HY (1989b). Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 99S:18-27.
 121. **Meltzer** HY, Maes M (1995): Pindolol treatment blocks stimulation by meta-chlorophenylpiperazine of prolactin but not cortisol secretion in normal men. *Psychiatry Res* 136:1550-1555.
 122. **Meltzer** HY (1999): The Role of Serotonin in Antipsychotic Drug Action. *Neuropsychopharmacology* 21 (2 suppl):106-115.

123. **Mertens** C (1992): Risperidone treatment in psychotic patients: a combined analysis. Tree open long-term trials. Janssen Clinical Research Report RIS-INT-8, RIS-BEL-17, RIS-HOL-9002.
124. **Mohr** P, Horáček J, Motlová L, Libiger J, Czobor P (1998): Prolactin response to D-fenfluramine challenge test as a predictor of treatment response to haloperidol in acute schizophrenia. *Schizophrenia Research* 30:91-99.
125. **Mohr** P, Horáček J, Motlová L, Libiger J, Czobor P (1999): Effects of haloperidol treatment on prolactin response to D-fenfluramine challenge in acute schizophrenia. *Psychopharmacology* 141:322-325.
126. **Monteleone** P, Tortorella A, Borriello R, Cassandro P, Maj M (1999): Prolactin hyperresponsiveness to D-fenfluramine in drug-free schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 45:1606-11
127. **Mueller** EA, Sunderland T, Murphy DL. (1985) Neuroendocrine effects on mCCP, a serotonin agonist, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 61:1179-1184
128. **Mueller** EA, Murphy DL, Sunderland T. (1985): Neuroendocrine effects of m-chlorophenylpiperazine, a serotonin agonist, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 61:1179-1184
129. **Mueller** EA, Murphy DL, Sunderland T. (1986): Further studies of the putative serotonin agonist, m-chlorophenylpiperazine: evidence for a serotonin receptor-mediated mechanism of action in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 89:388-391
130. **Muldoon** MF, Manuk SB, Jansm i cols.(1996):D,L-Fenfluramine Challenge Test: Experience in Nonpatient Sample. *Biol. Psychiatry*, 39:761-768
131. **Murphy** DL, Mueller EA, Garrick NA, Aulakh CS (1986): Use of serotonergic agents in the clinical assessment of central serotonin function. *J Clin Psychiatry* 47:9-15
132. **Murphy** DL, Mueller EA, Hill JL, Tolliver TJ, Jacobsen FM (1989): Comparative Anxiogenic, Neuroendocrine, and other Physiologic Effects of mCPP given intravenously or orally to healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 98:275-282
133. **Murphy** DL, Lesch KP, Aulakh CS i cols. (1991) Serotonin-selective arylpiperazines with neuroendocrine, behavioral, temperature and cardiovascular effects in humans. *Pharmacol Rev* 43:527-552
134. **Nordström** AL, Farde L, Halldin C (1993a): High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. *Psychopharmacology* 110:365-367
135. **Nordström** AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt (1993b): Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients . *Biol Psychiatry* 33:227-235

136. **O.M.S.** - Organització Mundial de la Salut (1973). The International Pilot Study of Schizophrenia, vol. 1. Ginebra, WHO.
137. **Owen** RR Jr, Gutierrez-Esteinou R, Hisao J, Hadd K, Benkelfat C, Lawlor BA, Murphy DL, Pickar D (1993): Effects of clozapine and fluphenazine treatment on responses to m-chlorophenylpiperazine infusions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50:636-644
138. **Pajonk** FG (2004): Risperidone in acute and long-term therapy of schizophrenia – a clinical profile. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 28:15-23
139. **Pajonk** FG, Schreiner A, Peters S, Rettig K, Degner D, Rütger E (2005): Risperidone, an Open-label, Observational study of the Efficacy, Tolerability, and Prescribing Behavior in Acutely Exacerbated Patients with Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25(4):293-300
140. **Palao** DJ, Araúxo A, Bemardo M i cols. (1992): Plasma Levels of Haloperidol and Clinical Response in Schizophrenia. *Clin Neuropharm* 15 (suppl. 1):354B
141. **Palao** DJ, Araúxo A, Brunet M i cols. (1994): Positive vs Negative Symptoms in Schizophrenia: response to haloperidol. *Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiatry*, 18 (1)
142. **Palao** DJ, Araúxo A, Haro JM, Brunet M, Bernardo M (1996): The Relationship Between Plasma Haloperidol Concentrations and Clinical Results. *Arch Gen Psychiatry* 53:1167-1168.
143. **Palmer** A. (1999): Análisis de Datos: Etapa Exploratoria. Ediciones Pirámide S.A., Madrid.
144. **Palmer** A. (2004): Análisis del diseño completamente aleatorizado i comparación de dos medias. 2ª edición revisada. Edicions de la Universitat de les Illes Balears, Palma. pp 119-123.
145. **Peralta** V, Cuesta MJ (1994): La validación de la escala de síndromes positivo y negativo (PANSS). *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 22: 171-177.
146. **Peralta** V, de Leon J and Cuesta MJ (1992): Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br. J. Psychiatry*, 161:335-343.
147. **Peuskens** J, & the Risperidone Study Group (1995): Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-center, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry*, 166: 712-726.
148. **Pollock** A, McLaren (1998): Serum Prolactin Concentration in Patients Taking Neuroleptic Drugs. *Clinical Endocrinology*, 49, 513-516.
149. **Prinssen** EPM, Koek W, Kleven MS (2000) The effects of antipsychotics with 5-HT_{2c} receptor affinity in behavioral assays

- selective for 5-HT_{2C} receptor antagonist properties of compounds. *European Journal of Pharmacology* 388(1):57-67.
150. **Rao** ML, Brown WA (1987): Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short- and long-term treatment of schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 93: 237-242.
 151. **Richelson** E, Souder T (2000): Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 68:29-39
 152. **Romney** DM (1990) Thought disorder in the relatives of Schizophrenics. A metaanalytic review of selected published studies. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 178:481-486.
 153. **Sabbe** B, Hulstijn W, Maes M, Pier M, Scharpé S, Zitman F (2001): Psychomotor slowing, neuroendocrine responses, and behavioral changes after oral administration of meta-chlorophenylpiperazine in normal volunteers. *Psychiatry Research* 105:151-163
 154. **Schatzberg** AF, Nemeroff CB (2004): *Textbook of Psychopharmacology*, Third edition. American Psychiatric Publishing inc., Washington DC & London UK.
 155. **Scheepers** FE, Gespen de Wied CC, Kahn RS (2001): The effect of olanzapine treatment on m-chlorophenylpiperazine-induced hormone release in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21(6): 575-82
 156. **Schotte** A, Janssen PMF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE (1996): Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs –in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 124:57-73
 157. **Schwartz** PJ, Murphy DL, Wehr TA i cols. (1997): Effects of Meta-chlorophenylpiperazine Infusions in Patients With Seasonal Affective Disorder and Healthy Control Subjects. *Arch Gen Psychiatry* 54: 375-385
 158. **Seeman** P (2002): Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Canadian Journal of Psychiatry* 47:27-38
 159. **Seibyl** JP, Krystal JH, Price LH, Woods SW, Heninger GR, Charney DS (1989): 5-HT function in the biochemical and behavioral responses to mCPP in healthy subjects and schizophrenics. *Soc Neurosci Abstr.* 15: 1236
 160. **Seibyl** JP, Krystal JH, Price LH, Woods SW, D'Amico C, Heninger GR, Charney DS (1991): Effects of Ritanserin on the behavioural, neuroendocrine and cardiovascular responses to mCPP in healthy human subjects. *Psychiatry Research* 38:227-236
 161. **Shiwach**, Carmody (1988): Prolactogenic effects of risperidone in male patients- a preliminary study. *Acta Psychiatr Scand* 98:81-83

162. **Silverstone** PH, Cowen PJ (1994): The 5-HT₃ antagonist BRL 46470 does not attenuate mCPP-induced changes in human volunteers. *Biol Psychiatry* 36:309-316
163. **Simpson** GM, Angus JWS (1970): A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 46(suppl 212): 11-25
164. **Simpson** GM, Lindenmayer JP (1997): Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17:194-201.
165. **Siris** SG (1991): Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. *Schizophrenia Bulletin* 17, 75-98.
166. **Strange** PG (2001): Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic action and side effects. *Pharmacol Rev* 53(1):119-133.
167. **Tuomisto** J, Mannisto P (1985): Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacology Rev.*, 37, 249-332.
168. **Turrone** P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ (2002): Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 159:133-135.
169. **Tran** PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersern SW, Beasley C Jr, Tollefson GD (1997): Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17:407-18.
170. **Travis** MJ, Busatto GF, Pilowsky LS; Mulligan R, Acton PD, Gacinovic S, Mertens J, Terrière D; Costa DC, Ell PJ; Kerwin RW (1998): 5-HT_{2A} receptor blockade in patients with schizophrenia treated with risperidone or clozapine. A SPET study using the novel 5-HT_{2A} ligand ¹²³I-R-91150. *British Journal of Psychiatry* 173: 236-241.
171. **Van Praag** HM, Lemus CZ, Kahn RS (1987): Hormonal Probes of central serotonergic activity: do they really exist? *Biol Psychiatry* 22, 86-98
172. **Van Praag** HM (1992): Serotonergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *En New Biological Vistas on Schizophrenia* (eds. J.P. Lindenmayer & S.R. Kay). New York, Bruner-Mazel, pp. 187-206
173. **Willins** DL, Berry SA, Alsayegh L i cols. (1999): Clozapine and other 5-hydroxytryptamine-2A receptor antagonist alter the subcellular distribution of 5-hydroxytryptamine-2A receptors in vitro and in vivo. *Neuroscience* 91:599-606.
174. **Wing** LL, Tapson GS, Geyer MA (1990): 5-HT₂ mediation of acute behavioural effects of hallucinogens in rats. *Psychopharmacology* 100:417-425.

175. **Wirshing** DA, Wirshing WC, Kysar L i cols (1999): Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *Journal of Clinical Psychiatry* , 358-363.
176. **Yatham** LN, Steiner M (1993): Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review. *Life Sciences* 53: 447-463
177. **Wood** MD (2003): Therapeutic potential of 5-HT_{2C} receptor antagonists in the treatment of anxiety disorders. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2(6):383-7.
178. **Zhukovskaya** NL, Neumaier JF (2000): Clozapine downregulates 5-hydroxytryptamine₆ (5-HT₆) and upregulates 5-HT₇ receptors in HeLa cells. *Neurosci Lett* 288:236-240.
179. **Zohar** J, Mueller EA, Insel TR i cols. (1987) Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 44: 946-951

8. ANNEXES

ANNEX I (CONFORMITAT)

DOCUMENT DE CONFORMITAT DEL PACIENT

En/Na.....D.N.I.:.....

DATA.....

DECLARO QUE:

M'han demanat que participi en una investigació científica, durant la que se'm farà la prova d'estimulació hormonal amb m-clorofenilpiperacina, la qual consisteix en l'administració d'aquest fàrmac i unes anàlisis de sang seriades en les quatre hores posteriors per tal d'estudiar l'alliberació de la prolactina i altres hormones per part de la hipòfisi.

La prova es repetirà a les 6 setmanes, després d'haver fet el tractament estàndard per a la meua malaltia. Durant aquest període hauré de tenir entrevistes clíniques i controls analítics de seguiment setmanals.

Abans de donar el meu consentiment he estat informat de l'objecte del mateix, de què els resultats seran confidencials i de què en qualsevol etapa puc abandonar la investigació.

SIGNATURES:

DE L'INVESTIGADOR

DEL PACIENT

D'UN FAMILIAR:

Nom:.....

Nº col.legiat:.....

Parentesc:.....

DOCUMENTO DE CONFORMIDAD DEL PACIENTE

Don/ña.....D.N.I.:.....

FECHA:.....

DECLARO QUE:

Se me ha solicitado participar en una investigación científica, durante la cual se me realizará la prueba de estimulación hormonal con m-clorofenilpiperacina. Esta prueba consiste en la administración de este fármaco y posteriormente la realización de unos análisis de sangre seriados en las cuatro horas posteriores, con el objeto de estudiar la liberación de prolactina por parte de la hipófisis.

Tendré que repetir la prueba a las 6 semanas, después de seguir el tratamiento estándar para mi enfermedad. Durante este periodo tendré entrevistas clínicas y controles analíticos de seguimiento semanales.

Antes de prestar mi consentimiento he sido satisfactoriamente informado del objeto del mismo, de que sus resultados serán confidenciales y de que en cualquier etapa de la investigación puedo retirar mi participación.

FIRMAS:

DEL INVESTIGADOR:

DEL PACIENTE:

DE UN FAMILIAR:

Nombre:.....

Nº colegiado:.....

Parentesco:.....

ANNEX II

ESCALA DE LOS SÍNDROMES POSITIVO Y NEGATIVO (PANSS)

(Peralta & Cuesta , 1994):

SINDROME POSITIVO (PANSS-P)

1. Delirios
2. Desorganización conceptual
3. Alucinaciones
4. Excitación
5. Grandiosidad
6. Susplicacia/perjuicio
7. Hostilidad

SINDROME NEGATIVO (PANSS-N)

1. Embotamiento afectivo
2. Retraimiento emocional
3. Contacto pobre
4. Retraimiento social
5. Dificultad en el pensamiento abstracto
6. Espontaneidad y fluidez de la conversación
7. Pensamiento estereotipado

PSICOPATOLOGIA GENERAL (PANSS-G)

1. Preocupaciones somáticas
2. Ansiedad
3. Sentimientos de culpa
4. Tensión motora
5. Manierismos y posturas
6. Depresión
7. Enlentecimiento motor
8. Falta de colaboración
9. Contenidos inusuales del pensamiento
10. Desorientación
11. Atención deficiente
12. Ausencia de juicio e introspección (*insight*)
13. Trastornos de la volición
14. Control deficiente de los impulsos
15. Preocupación (Ensimismamiento)
16. Evitación social activa

La puntuació de cada una de les subescales PANSS s'obté de la suma de les puntuacions dels corresponents ítems. Cada ítem és puntuat entre 1 i 7 (1=absent, 2= mínim, 3=lleuger, 4=moderat, 5=moderat/greu, 6=greu, 7=extrem)

ANNEX III (ESCALA DE IMPRESSIÓ CLÍNICA GLOBAL-CGI)

GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD: (CGI-SI)

Basándose en su experiencia clínica ¿Cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. *No evaluado*
1. *Normal, no enfermo*
2. *Dudosamente enfermo*
3. *Levemente enfermo*
4. *Moderadamente enfermo*
5. *Marcadamente enfermo*
6. *Gravemente enfermo*
7. *Entre los pacientes más extremadamente enfermos*

MEJORÍA GLOBAL, ESCALA DE CAMBIO (CGI-GI)

Comparado con el estado inicial ¿Cómo se encuentra el paciente en estos momentos? Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento).

0. *No evaluado*
1. *Mucho mejor*
2. *Moderadamente mejor*
3. *Levemente mejor*
4. *Sin cambios*
5. *Levemente peor*
6. *Moderadamente peor*
7. *Mucho peor*

ANNEX IV (ESCALA DE SIMPSON-ANGUS PER AVALUAR EPS)

(Simpson & Angus, 1970)

Instrucciones: Esta escala consiste en una lista de 10 síntomas, cada uno de los cuales debe ser clasificado en una escala de 5 grados de gravedad. Para cada síntoma, por favor, marque el grado que mejor describe el estado actual del paciente.

1. Forma de andar. Se examina al paciente mientras camina en la habitación: su paso, el braceo, su postura general, todo ello constituye la base para una puntuación global en este parámetro

0. Normal

1. Leve disminución en el braceo mientras el paciente camina

2. Obvia disminución en el braceo que sugiere rigidez de los hombros

3. Paso rígido con braceo escaso o inexistente

4. Paso rígido con los brazos ligeramente pronados; o bien paso en actitud encorvada arrastrando los pies, con propulsión y retropulsión

9. No clasificable

2. Caída de los brazos. El paciente y el examinador suben los brazos hasta la altura del hombro y los dejan caer a los lados. En un sujeto normal, se escucha un fuerte palmetazo al golpear los brazos los lados del tronco. En el paciente con síndrome de Parkinson severo, los brazos caen muy lentamente

0. Caída libre normal con palmetazo audible y rebote

1. Caída enlentecida ligeramente con contacto menos audible y poco rebote

2. Caída enlentecida, sin rebote

3. Enlentecimiento marcado, sin ningún palmetazo

4. Los brazos caen como contra resistencia; como a través de pegamento

9. No clasificable

3. Movimiento de los hombros. Se flexionan los brazos del sujeto en ángulo recto a nivel del codo y son agarrados sucesivamente por el examinador que agarra una mano y aprieta con la otra el codo del paciente. Se empuja la parte superior del brazo del paciente de un lado para otro rotando externamente el húmero. Se estima y se valora el grado de resistencia desde la normalidad a la rigidez extrema. Se repite el procedimiento con una mano, palpando la cápsula articular mientras tiene lugar la rotación

0. Normal

1. Ligera rigidez y resistencia

2. Rigidez y resistencia moderadas

3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo

4. Rigidez extrema casi con la articulación congelada

9. No clasificable

4. Rigidez de los codos. Se flexionan las articulaciones de los codos en ángulo recto por separado, flexionándolas y extendiéndolas pasivamente, observando el biceps del sujeto y palpándolo simultáneamente. Se clasifica la resistencia al procedimiento

0. Normal

1. Ligera rigidez y resistencia

2. Rigidez y resistencia moderadas

3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo

4. Rigidez extrema casi con la articulación congelada

9. No clasificable

5. Rigidez de la muñeca. El examinador sostiene la muñeca con una mano y los dedos con la otra mano, extendiendo y flexionando la muñeca, y moviéndola en dirección cubital y radial o dejando que caiga la muñeca extendida por su propio peso, o bien agarrando el brazo por encima de la muñeca moviéndola de un lado a otro. Una escala de «1» sería una mano que se extiende fácilmente, cae suelta, o se mueve arriba y abajo fácilmente

0. Normal

1. Ligera rigidez y resistencia

2. Rigidez y resistencia moderadas

3. Rigidez marcada con dificultad para el movimiento pasivo

4. Rigidez extrema casi con una muñeca congelada

9. No clasificable

6. Rotación de la cabeza. El paciente se sienta o se sitúa de pie, y se le dice que se le va a mover su cabeza de un lado a otro, que no dolerá y que debe colaborar y relajarse. (Se debe preguntar sobre dolor en el área cervical o dificultad para mover la cabeza, para evitar cualquier dolor.) Coger la cabeza del paciente entre ambas manos, con los dedos en la parte posterior del cuello. Rotar suavemente la cabeza circularmente 3 veces y evaluar la resistencia muscular a este movimiento

0. Floja y suelta, sin resistencia

1. Ligera resistencia al movimiento aunque el ángulo de rotación puede ser normal

2. La resistencia es patente y el ángulo de rotación está acortado

3. La resistencia es obvia y la rotación está enlentecida

4. La cabeza se presenta rígida y es difícil llevar a cabo la rotación

9. No clasificable

7. Golpeo de la glabella. Se le dice al sujeto que mantenga sus ojos abiertos y no parpadee. Se golpea con un dedo la región de la glabella a una velocidad constante y rápida. Observe el número de veces que el paciente parpadea sucesivamente. Tenga la precaución de situarse detrás del sujeto, de forma que no vea el movimiento del dedo que golpea. No es preciso observar un parpadeo completo; puede producirse una contracción del músculo infraorbitario que produzca un espasmo, cada vez que se produce el estímulo. Varíe la velocidad de golpeo, para asegurar que la contracción del músculo se produce por éste

0. De 0 a 5 parpadeos

1. De 6 a 10 parpadeos

2. De 11 a 15 parpadeos

3. De 16 a 20 parpadeos

4. 21 o más parpadeos

9. No clasificable

8. Temblor. Se observa al paciente al entrar en la habitación y después es examinado de nuevo respecto a este parámetro, con los brazos extendidos en ángulo recto al cuerpo y los dedos separados tanto como sea posible

0. Normal

1. Temblor ligero de los dedos, obvio a la vista y el tacto

2. Temblor de la mano o el brazo que ocurre espasmódicamente

3. Temblor persistente en uno o más miembros

4. Temblor en todo el cuerpo

9. No clasificable

9. Salivación. Se observa al paciente mientras habla y entonces se le pide que abra la boca y suba la lengua

0. Normal

1. Salivación excesiva, de forma que se produce babeo si el sujeto abre la boca y se le pide que suba la lengua

2. Existe salivación excesiva que puede producir ocasionalmente dificultad para hablar

3. Le resulta difícil hablar debido al exceso de salivación

4. Babeo marcado

9. No clasificable

10. Acatisia. Se observa al paciente respecto a la inquietud. Si se observa inquietud, pregúntele «¿se siente inquieto o nervioso por dentro?». La respuesta subjetiva no es necesaria para puntuar, pero lo que refiere el paciente puede ayudar a hacer la valoración

0. No refiere ni se observa inquietud

1. Se observa inquietud leve, por ejemplo, se produce movimiento ocasional del pie mientras el paciente está sentado

2. Se observa una moderada inquietud, por ejemplo, en varias ocasiones mueve el pie, cruza y descruza las piernas o gira una parte del cuerpo

3. Se observa inquietud frecuentemente, por ejemplo, el pie o las piernas se mueven todo el tiempo

4. Se observa inquietud persistentemente, por ejemplo, el paciente no puede quedarse quieto, se levanta, camina

9. No clasificable

ANNEX V (ESCALA DE BARNES PER A AVALUAR ACATISSIA-BARS)

PUNTUAR DE 0 A 3 CADA UNO DE LOS ÍTEMS

OBJETIVO

0. Normal, aparecen movimientos ocasionales de inquietud en las extremidades.
1. Aparición de movimientos de inquietud característicos (movimientos como arrastrar los pies, pisotear repetidamente, o balancear una pierna estando sentado, y/o balancearse cambiando el apoyo de un pie a otro o caminar sobre el mismo sitio sin desplazarse mientras permanece de pie), pero estos movimientos están presentes menos de la mitad del tiempo de observación.
2. Aparecen los mismos fenómenos descritos en el punto anterior, pero están presentes durante al menos la mitad del tiempo de observación.
3. El paciente está constantemente ocupado en los movimientos de inquietud característicos, y/o es incapaz de permanecer sentado o de pie sin andar o marcar el paso durante el tiempo de observación.

SUBJECTIVA – CONCIENCIA DE INQUIETUD

0. Ausencia de inquietud interior
1. Sensación de inquietud interior sin poder especificarla
2. El paciente es consciente de la incapacidad de mantener las piernas quietas, o de un deseo de mover las piernas y/o se queja de inquietud interior agravada específicamente al pedirle que permanezca de pie o sentado sin moverse
3. Conciencia de una intensa compulsión por moverse la mayor parte del tiempo y/o refiere un fuerte deseo de caminar o marcar el paso la mayor parte del tiempo

SUBJECTIVA-COMUNICACIÓN DE DISCONFORT (DISTRESS) EN RELACIÓN CON LA INQUIETUD

0. Ausencia de disconfort
1. Disconfort medio
2. Disconfort moderado
3. Disconfort severo

VALORACIÓN CLÍNICA GLOBAL DE LA ACATÍSA (DE 0 A 5)

0. Ausente. No existe evidencia de conciencia de inquietud. La observación de los movimientos característicos de la acatísa en ausencia de la confirmación, por parte del paciente, de la presencia de inquietud interior o deseo compulsivo de mover las piernas, debería ser clasificado como pseudoacatísa.
1. Cuestionable. Movimientos de inquietud y tensión interna sin poder ser especificada
2. Acatísa media. Conciencia de intranquilidad en las piernas y/o inquietud interior que empeora cuando se requiere al paciente que permanezca quieto de pie o sentado. Movimientos de inquietud presentes pero no necesariamente los característicos de la acatísa. Esta situación provoca poco o ningún disconfort (distress)
3. Acatísa moderada. Conciencia de inquietud, como la descrita más arriba para la acatísa media, combinada con movimientos característicos de acatísa como balanceo del cuerpo cambiando el apoyo de los pies. El paciente se queja de que la situación le produce disconfort.
4. Acatísa marcada. La experiencia subjetiva de inquietud incluye un deseo compulsivo de caminar o marcar el paso. Sin embargo, el paciente es capaz de permanecer sentado por lo menos durante 5 minutos. La situación produce un obvio disconfort
5. Acatísa severa. El paciente refiere una fuerte compulsión por marchar arriba y abajo la mayor parte del tiempo. Es incapaz de permanecer sentado o acostado durante unos pocos minutos. El paciente refiere inquietud constante que se asoció a intenso disconfort e insomnio.

OBJETIVO:

SUBJETIVO:

VALORACIÓN GLOBAL:

ANNEX VI (ESCALA DE CALGARY PER A AVALUAR DEPRESSIÓ-CDS) (Addington 1990)

1. Depresión

¿Cómo describiría usted su humor durante las 2 últimas semanas: se ha mantenido razonablemente alegre o ha estado muy deprimido o bajo de espíritu recientemente?

¿En las 2 últimas semanas con qué frecuencia ha estado... (propias palabras)? ¿Todos los días? ¿Durante todo el día?

0. Ausente

1. Leve. Expresa alguna tristeza o desaliento sobre la pregunta

2. Moderado. Claro humor deprimido que persiste menos de la mitad del tiempo durante las 2 últimas semanas; presencia diaria

3. Grave. Marcado humor deprimido que persiste diariamente más de la mitad del tiempo, e interfiere con el funcionamiento motor y social normal

2. Desesperanza

¿Cómo ve su propio futuro? ¿Puede ver algún futuro, o la vida le parece sin esperanza?

¿Se ha rendido o aún le queda alguna razón para seguir?

0. Ausente

1. Leve. Ha sentido alguna vez desesperanza durante la última semana pero aún tiene algún grado de esperanza para el futuro

2. Moderado. Sentimiento de desesperanza persistente y moderado durante la última semana. Puede ser persuadido a reconocer la posibilidad de que las cosas vayan mejor

3. Grave. Sentimiento de desesperanza persistente y doloroso

3. Autodepreciación

¿Cuál es la opinión acerca de sí mismo comparado con las demás personas? ¿Se siente usted mejor, peor o similar a la mayoría? ¿Se siente usted inferior e incluso inútil?

0. Ausente

1. Leve. Algún sentimiento de inferioridad pero sin llegar a sentirse inútil

2. Moderado. El sujeto se siente inútil, pero menos del 50 % del tiempo

3. Grave. El sujeto se siente inútil más del 50 % del tiempo. De otra manera, puede ser cuestionado a reconocerlo

4. Ideas culpables de referencia

¿Tiene la sensación de que está siendo culpado de algo o incluso erróneamente acusado? ¿De qué? (No incluir culpas o acusaciones justificadas. Excluir delirios de culpa)

0. Ausente

1. Leve. El sujeto se siente culpado, pero no acusado, menos del 50 % del tiempo

2. Moderado. Sentimiento persistente de ser culpado y/o sentimientos ocasionales de ser acusado

3. Grave. Sentimiento persistente de ser acusado. Cuando se le cuestiona reconoce que no es así

5. Culpa patológica

¿Tiene a culparse usted mismo por pequeñas cosas que pudo haber hecho en el pasado? ¿Cree usted que merece estar tan preocupado por ello?

0. Ausente

1. Leve. El sujeto a veces se siente excesivamente culpable de algún pequeño error, pero menos del 50 % del tiempo

2. Moderado. El sujeto normalmente (más del 50 % del tiempo) siente culpa acerca de hechos pasados cuya significancia exagera

3. *Grave. El sujeto normalmente cree que es culpable de todo lo que ha ido mal, incluso cuando no es por su culpa*

6. Depresión matutina

Cuando se ha sentido deprimido durante las 2 últimas semanas, ¿ha notado que la depresión empeoraba en algún momento concreto del día?

0. *Ausente. No depresión*

1. *Leve. Depresión presente pero sin variaciones diurnas*

2. *Moderado. Se menciona espontáneamente que la depresión es peor por la mañana*

3. *Grave. Depresión marcadamente peor durante la mañana, con funcionamiento dificultado que mejora por la tarde*

7. Despertar precoz

¿Se despierta más temprano por la mañana de lo que es normal en usted? ¿Cuántas veces a la semana ocurre esto?

0. *Ausente. No hay despertar precoz*

1. *Leve. Ocasionalmente (hasta 2 veces a la semana) se despierta una hora o más tiempo antes de la hora normal de despertarse o de sonar el despertador*

2. *Moderado. A menudo (hasta 5 veces a la semana) se despierta una hora o más tiempo antes de la hora normal de despertarse o de sonar el despertador*

3. *Grave. Diariamente se despierta una hora o más tiempo antes de la hora normal de despertarse o de sonar el despertador*

8. Suicidio

¿Ha sentido que la vida no merecía la pena? ¿Alguna vez sintió como si todo terminara? ¿Qué pensó que debería hacer? ¿Realmente lo intentó?

0. *Ausente*

1. *Leve. Frecuentes pensamientos de estar mejor muerto o pensamientos ocasionales de suicidio*

2. *Moderado. Ha pensado deliberadamente en el suicidio, con un plan, pero no ha hecho ningún intento*

3. *Grave. Intento de suicidio aparentemente diseñado para acabar en muerte (p. ej., descubrimiento accidental o medios ineficaces)*

9. Depresión observada

Basado en las observaciones del entrevistador durante la entrevista completa.

La pregunta «¿Se siente con ganas de llorar?» usada en momentos apropiados de la entrevista puede aportarnos información útil para esta valoración

0. *Ausente*

1. *Leve. El sujeto aparece triste y afligido incluso durante las partes de la entrevista en las que tratan temas afectivamente neutros*

2. *Moderado. El sujeto aparece triste y afligido a lo largo de toda la entrevista, con una voz triste y monótona, y está lloroso o próximo a llorar por momentos*

3. *Grave. El sujeto se sofoca con temas dolorosos, con frecuencia suspira profundamente, y llora abiertamente o permanece persistentemente en un estado de completa desdicha*

ANNEX VII (CRITERIOS DSM-IV PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA) (A.P.A., 1994)

- A. *Síntomas característicos*: 2 (ó más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
- (1) ideas delirantes
 - (2) alucinaciones
 - (3) lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
 - (4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 - (5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.
- Nota:** Sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.
- B. *Disfunción socio/laboral*: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).
- C. *Duración*: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
- D. *Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo*: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; ó 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la de los periodos activo y residual.
- E. *Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica*: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.
- F. *Relación con un trastorno generalizado del desarrollo*: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

- **Episódico con síntomas residuales interepisódicos** (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados); *especificar también si: con síntomas negativos acusados*
- **Episódico sin síntomas residuales interepisódicos**
- **Continuo** (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del periodo de observación); *especificar también si: con síntomas negativos acusados*
- **Episodio único en remisión parcial**; *especificar también si: con síntomas negativos acusados*
- **Episodio único en remisión total**
- **Otro patrón o no especificado**
- **Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa°**

