

# Tratamiento de los síntomas negativos: un estudio clínico y metodológico

Y.

D. Lapierre, C. Angus, A. G. Awad, B.M. Saxena, B. Jones, P. Williamson, P. Vincent, R. Carle, Y.J. Lavalley, R. Manchanda, B. Gauthier, M.A. Wolf, M.D. Teehan, J.F. Denis, A.K. Malla, L.K. Oyewumi, E. Busse, A. Labelle, L. Claesson y K. Grafford

El objetivo primario de este estudio era evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la remoxiprida (emisión controlada) versus el haloperidol en pacientes con síntomas negativos. El estudio se compuso de una prueba clínica de grupo paralelo, doble ciego, al azar y multicéntrico. Se suministró aleatoriamente remoxiprida o haloperidol a doscientos cinco pacientes. Los pacientes que se eligieron para este estudio tenían entre 18 y 65 años, cumplían el diagnóstico DSM- 111 -R para la esquizofrenia crónica y los criterios de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) en cuanto a los síntomas negativos predominantes. Se dió una reducción estadísticamente significativa en los promedios de la PANSS de al menos un 20 % de la línea de base hasta la última tasación en los pacientes tratados, 39 con remoxiprida (49.4 %) y 45 con haloperidol (47.6 %). No se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la mejora de los síntomas negativos en situaciones adversas. Los datos de la PANSS sugieren que tanto la remoxiprida como el haloperidol mejoran el conjunto de síntomas negativos relacionados con el funcionamiento social. Además, el diseño del estudio proporciona una metodología apropiada para el estudio de los síntomas negativos primarios en la esquizofrenia.

*Palabras clave: esquizofrenia crónica, síntomas negativos, remoxiprida, haloperidol, prueba clínica.*

## INTRODUCCIÓN

Se conoce muy bien la heterogeneidad de los numerosos signos y síntomas de la esquizofrenia (Crow, 1980; Andreasen, 1982; Andreasen y Olson, 1982; Andreasen, 1982; Crow, 1985; Carpenter et al., 1988; Andreasen, 1990; Tandon et al., 1990). Muchos autores, sin embargo, siguen mostrándose poco claros en cuanto a la definición precisa de los síntomas negativos (Angst et al., 1989). Algunos autores mantienen un concepto amplio sobre los síntomas negativos, que abarca el afecto, la cognición y el funcionamiento social (Andreasen, 1982 a, 1985, 1990; Dworkin, 1990). Otros sostienen una definición más estrecha, que incluye únicamente el afecto y la pobreza en la dicción como los síntomas negativos principales (Crow, 1980, 1985; Gibbons et al., 1985; Sommers, 1985). De manera similar, tampoco está claro si los síntomas negativos responden adecuadamente al trata-

miento neuroléptico (Johnson et al., 1978; Crow, 1980). No obstante, la literatura reciente sugiere que algunos de los síntomas negativos son sensibles a la medicación (Angst et al., 1989 ; Andreasen et al., 1985; Goldberg, 1985). Se ha planteado si algunos neurolépticos, especialmente neurolépticos atípicos, pudieran ser más efectivos que los neurolépticos típicos en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia (Lapierre, 1978; Meltzer et al., 1986; Breier et al., 1987). La interpretación de numerosos estudios sobre los síntomas negativos ha estado limitada por unas cuantas cuestiones metodológicas (Overall/Gorham, 1962; Krawiecka et al., 1977; Kay et al., 1987; Mortimer et al., 1989; Andreasen, 1983; Moller, 1993) y por una falta de documentación consistente como resultado de 1) una falta de

Este artículo ha sido publicado en el International Clinical Psychopharmacology 1999, Vol. 14 n° 2

definición clara de los síntomas negativos; 2) la dificultad para evaluar los síntomas negativos primarios versus los síntomas secundarios inducidos por la medicación (Merriam et al., 1990; Morrison et al., 1990); y 3) la falta de una separación clara entre los síntomas negativos primarios/principales versus los síntomas negativos secundarios relacionados con los síntomas positivos (Carpenter et al., 1988; Angst et al., 1989).

La remoxiprida, una benzamida, es un antipsicótico típico, que bloquea selectivamente los receptores de dopamina D2 con una especificidad regional para las regiones del córtex límbica y prefrontal, a la vez que limitan los ganglios basales (Oegren et al., 1984; Kohler et al., 1992). La remoxiprida ha demostrado que tiene una eficacia clínica comparable al haloperidol en bastantes pruebas clínicas controladas doble ciego (Lewander et al., 1990) con actividad terapéutica en contra de los síntomas positivos (p. ej. alucinaciones, desilusiones paranoicas y perturbaciones del pensamiento). Y lo que es más, se ha documentado que la remoxiprida tiene una incidencia reducida en los síntomas extrapiramidales drogo-inducidos (EPS) en comparación con el haloperidol (Lewander et al., 1990; Morrison et al., 1990). Una prueba multicéntrica de respuesta-a-dosis en Canadá ofreció la evidencia de que una dosis de remoxiprida de 150-600 mg tenía una eficacia terapéutica del mismo nivel que el haloperidol (15-45 mg) en el tratamiento de esquizofrenia aguda (Lapierre et al., 1992). Por otro lado, el análisis del conjunto de los síntomas negativos del Brief Psychiatric Rating Scale indicaban que la remoxiprida (120-240 mg) mejoraba los síntomas negativos (p. ej. el retraso motor, insensibilidad en el afecto y abandono emocional (Lapierre et al., 1978, 1992) de forma más efectiva que el haloperidol (15-45 mg). Se han descrito otras benzamidas también efectivas con respecto a los síntomas negativos (Boyer et al., 1990). Estos resultados al igual que los de otros estudios que tratan sobre las difenilbutilpiperidinas (pimozide, clorpimozide, fluspirilene y penfluridol) han mantenido la opinión de que los antagonistas de dopamina altamente específicos podrían ser superiores a los neurolépticos estándar en el tratamiento de los síntomas negativos (Lapierre, 1975; Lapierre y Lavallee, 1976; Meltzer et al., 1986; Kane y Mayerhoff, 1989).

Este estudio se diseñó para comparar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la remoxiprida (un neuroléptico atípico) en una formulación de emisión controlada (CR) con el haloperidol en una población de pacientes esquizofrénicos crónicos con síntomas predominantemente negativos. Se descubrió que la formulación de remoxiprida CR tenía unos perfiles de eficacia y seguridad equivalentes a la formulación de emisión inmediata de remoxiprida (IR) con una única administración al día (Pflug et al., 1990). La ventaja evidente de la formulación de emisión-controlada para el uso de los futuros pacientes nos instigó para que la utilizáramos en esta prueba. Además, este estudio podría haber establecido una aproximación metodológica que es adecuada para los diseños futuros de las pruebas clínicas de evaluación de la eficacia de los neurolépticos en el tratamiento de los síntomas negativos primarios en la esquizofrenia.

## MÉTODOS

### Esquema del diseño general de la prueba y del tratamiento

Este estudio se trataba de un estudio doble ciego, aleatorio, multicéntrico con dos grupos de tratamiento paralelos. La duración del estudio fue de 28 semanas (7 meses) que abarcaban unas 4 semanas iniciales de fase premoxioprida aleatoria (de introducción). Durante la fase de introducción, se estabilizó a los pacientes con uno sólo de los neurolépticos orales de su premoxioprida de preadmisión. A los pacientes que estaban recibiendo medicación en depósito se les estabilizó y pasó a administrar una formulación oral correspondiente a su medicación en depósito, o si era necesario en un neuroléptico oral diferente.

A continuación del periodo de introducción, los pacientes recibieron aleatoriamente remoxiprida o haloperidol. La dosis de tratamiento inicial se determinó siguiendo las dosis equivalentes del neuroléptico recibido durante el periodo de introducción. De manera consecuente, la dosis diaria de medicación del estudio se distribuía desde 150 a 600 mg para la remoxiprida, y de 5 a 20 mg para el haloperidol. Durante las primeras 12 semanas, la dosis de medicación se valoró para que fuera la dosis más efectiva y tolerada. A continuación del periodo de valoración, los pacientes tenían que mantenerse hasta el final del trata-

**Tabla 2. Esquema de valoraciones**

Valoración	Número de semana					Número de semana			
	-4	0	2	4	8	12	16	20	24
Criterios de diagnósticos y registros de entrada	x								
PANSS y CGI (eficacia)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Circunstancias adversas <sup>1</sup> (tolerabilidad)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SIP Y AIMS (calidad de vida y tolerabilidad)		x				x			x
Presión sanguínea, electrocardiograma y tests de laboratorio (seguridad)	x	(x)				x			x
Concentración de droga en el plasmas (bioanálisis)						x			x
Utilidad clínica						x			x

PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; CGI, impresión clínica global; SIP, perfil de impacto de la enfermedad; AIMS, Escala de movimiento involuntario.  
<sup>1</sup>Todas las valoraciones dadas en la semana 24 presentadas en el caso de abandono temprano.  
<sup>2</sup> Las valoraciones de EPS también se hicieron antes de el inicio de la medicación anticolinérgica.  
<sup>3</sup> Las muestras se tomaron inmediatamente después de la dosis de la mañana.

miento con la dosis óptima identificada durante el periodo de valoración. El esquema de dosificación era de dos veces al día, en el que los pacientes de remoxiprida recibían un placebo en su dosis de la tarde.

### Criterios de inclusión y exclusión

Participaron pacientes de ambos sexos de entre 18 a 65 años. Los pacientes elegibles cumplían los criterios DSM-III-R (APA, 1987) para esquizofrenia crónica (con una duración mínima de 2 años) y para determinar una sintomatología predominantemente negativa, los pacientes elegibles debían de presentar una clasificación de 4 (moderado) o mayor en al menos 3 de los síntomas negativos (N1-N2) de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (Kay et al., 1986). Además los pacientes elegibles no mostraban más que una mínima variación desde la Impresión Clínica Global (CGI) (ECDEU, 1976) a la CGI de la línea de base. Todos los pacientes se habían mantenido estables durante como mínimo tres meses antes de la admisión.

Se excluía a los pacientes que sufrían de cualquier otra perturbación psiquiátrica primaria, o de cualquier enfermedad física clínica significativa. También se excluía a los pacientes sospechosos de dependencia de alcohol o

de drogas, al igual que las mujeres embarazadas o las mujeres en edad de procrear que no utilizaran un método de contracepción adecuado.

### Evaluación de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad

Las valoraciones clínicas de la eficacia y la tolerabilidad tuvieron lugar durante la admisión, la línea de base y las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 (Tabla 1). Se evaluó la eficacia utilizando la subescala de síntomas negativos PANSS y las escalas de calificación de la CGI. La subescala de síntomas negativos PANSS comprendía lo siguiente: insensibilidad del afecto (NI), abandono emocional (N2), información deficiente (N3), abandonos social pasivo/apático (N4), dificultad para el pensamiento abstracto (N5), falta de espontaneidad y flujo en la conversación (N6) y pensamiento estereotipado (N7). Para hacer una evaluación mejor del impacto de tratar a pacientes con síntomas predominantemente negativos se incorporó un escala de Impresión Global (GI) durante el estudio. Esta GI se utilizó específicamente para evaluar el cambio global respecto a los síntomas negativos y se realizó en la línea de base y de nuevo en las semanas 12 y 24.

La tolerabilidad se evaluó durante cada visita, eva-

luando el número, el tipo y la gravedad de los hechos adversos, obtenidos de la información espontánea y por un interrogatorio activo. La gravedad de los EPS se evaluaba utilizando una lista específica de EPS. La Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) se utilizó para evaluar mejor el perfil del movimiento involuntario en la línea de base y en las semanas 12 y 24.

La seguridad se evaluó en el momento de la admisión y en las semanas 12 y 24 utilizando toda una serie de tests de laboratorio (hematológicos, químico clínicos, el electrocardiograma, la presión sanguínea y la medición del pulso).

Las muestras de sangre se obtuvieron en las semanas 4, 12 y 24 para determinar las concentraciones de plasma de remoxiprida y haloperidol.

La calidad de vida del paciente se evaluó utilizando una versión adaptada de la escala del Perfil de Impacto de la Enfermedad (Awad, 1995). Estos datos no están presentes aquí por que no entran en el campo de acción de este estudio.

### Medicación concurrente

No se permitieron otros psicotrópicos durante el periodo de tratamiento. Se permitieron de modo restrictivo por la noche si se juzgaba necesario chloral hidrate o benzodiazepinas de corto alcance. Si el paciente seguía una medicación anticolinérgica antes de comenzar el estudio, ésta se mantenía durante todo el tiempo necesario. Estos pacientes recibían las dosis equivalentes de trihexyfenidil o de bztropina. A los pacientes que no seguían una medicación anticolinérgica que desarrollaban EPS se les reducía su dosificación de tratamiento antes que plantearse una medicación anticolinérgica.

### Métodos estadísticos

Los pacientes que se evaluaban por el análisis por protocolo no infringieron ninguna violación importante del protocolo y recibieron tratamiento activo durante al menos 26 días. Los pacientes que se eligieron por el análisis de todos los pacientes tratados recibieron al menos una dosis de medicación de prueba y pasaron por un conjunto de evaluaciones después de la línea de base.

El análisis de la covarian (ANCOVA) (Conover e

Iman, 1982) se utilizó para evaluar la diferencia entre los grupos de tratamiento y para evaluar los distintos factores concomitantes que se cree que son de importancia en cuanto al pronóstico. Los factores básicos de impacto sobre la variable dependiente (PANSS de escala negativa) que se tomaron en consideración fueron género, tipo de esquizofrenia, duración de la enfermedad, resultados de la terapia neuroléptica previa, subtipo de paciente y tratamiento del haloperidol en el periodo prealeatorio (Tabla 2). El test Cochran Mantel-Haenszel (Kuritz et al., 1988) para diferencias en las calificaciones medias, control del centro, se utilizó para analizar tanto el cambio desde la línea de base hasta la última calificación o el último porcentaje sólo, para lo concerniente al PANSS, el CGI y la Utilidad Global (GU).

Para evaluar los datos en relación a las situaciones adversas para el tratamiento de síntomas adversos emergentes se utilizó el test exacto de Fisher.

### Exactitud de la inter-evaluación

Durante el estudio se llevaron a cabo tres sesiones de prácticas de exactitud de la inter-evaluación. Todos los investigadores evaluaron el mismo vídeo de entrevistas filmadas de los pacientes y se analizaron los promedios para ver la exactitud de la inter-evaluación. La exactitud de la inter-evaluación se valoró determinando el porcentaje de calificación de los evaluadores dentro de  $\pm 1$  del modelo (la calificación de la PANSS con el mayor número de evaluadores) para cada una de los componentes de la PANSS.

### RESULTADOS

En el estudio formaron parte un total de 205 pacientes elegidos aleatoriamente.; 97 para el grupo de remoxiprida y 108 para el grupo del haloperidol. Treinta y dos pacientes no participaron en el análisis de eficacia por que no habían recibido un mínimo de 26 días de tratamiento (Tabla 3).

En el estudio hubo un predominio claro de los hombres, una diferencia que fue aun más acentuada en el grupo de remoxiprida. Se consideró que los dos grupos de tratamiento se correspondían bien teniendo en cuenta las características de la línea de base como la edad, el tipo de

**Tabla 2. Caracterización de los factores de pronóstico en términos de la calificación media de la Escala de Síntomas de Síntomas Positivos y Negativos en la línea de base (población por protocolo)**

Variables de la línea de base	Subgrupo	Línea de base de la remoxiprida (79)		Línea de base del haloperidol (91)	
		n	%	n	%
<b>Sexo</b>	Masculino	63	49,77	61	55,51
	Femenino	16	12,64	30	27,3
<b>DSMHI-R</b>	Desorganizado	4	3,16	4	3,64
	Catatónico <sup>a</sup>	1	0,79	0	-
	Paranoide	25	19,75	28	25,48
	Indiferenciado	12	9,48	12	10,92
	Residual	37	29,23	47	42,77
<b>Resultado del tratamiento neuroléptico previo</b>	Nunca o desconocido	0	-	0	-
	Mejora	39	30,81	44	40,04
	Sin cambio o deterioro	40	31,6	47	42,77
<b>Duración de la enfermedad</b>	0-2 años	1	0,79	6	5,46
	2-10 años	36	28,44	31	28,21
	Más de 10 años	42	33,18	54	49,14
<b>Subtipo de paciente</b>	Subtipo negativo	70	55,3	78	70,98
	Subtipo mixto	9	7,11	13	11,83
<b>Haloperidol durante la introducción</b>	sí	43	33,97	50	45,5
	No	36	29,44	41	37,31

<sup>(a)</sup> Esta categoría se excluyó del análisis para hacer el modelo estimativo. Las calificaciones medias de los síntomas negativos en cada una de las variables de la lista de la línea de base no se diferenciaban estadísticamente de la media del total de síntomas negativos.

esquizofrenia y el curso y duración del episodio actual de la enfermedad. El "curso de la esquizofrenia" para los dos grupos de tratamiento se describió como sin cambios o estático para la mayoría de los pacientes participantes (remoxiprida 89.8 %; haloperidol 90.7%). Además, se calificó de indistinguible al "episodio corriente" tanto para la remoxiprida (94.9%) como para el haloperidol (94.4%). La mayoría de los pacientes estaban clasificados como que tenían síntomas negativos predominantes (Tabla 2). Sólo unos cuantos pacientes fueron clasificados como del subtipo mixto (Tabla 2). La historia psiquiátrica también mostró que muchos de los pacientes con remoxiprida (82.5%) y haloperidol (79.6%) habían mejorado con el neuroléptico que estaban recibiendo antes de la admisión.

La duración media de la enfermedad era de 13.9 semanas (SD 9.5) para el grupo de remoxiprida y de 13.6

semanas (SI) 8.4) para el grupo de haloperidol y la media de edad de los pacientes era de 37.7 años (remoxiprida) y 37.3 años (haloperidol).

### Dosificación de las drogas del estudio

La dosis media diaria de la droga de estudio durante la última semana del tratamiento era de 334.1 mg (150600 mg) en el grupo de remoxiprida y de 10.44 mg (5-20 mg) en el grupo de haloperidol. La dosis media se alcanzó a las 8 semanas en el grupo de remoxiprida y a las 12 en el grupo de haloperidol.

### Exactitud de la inter-evaluación

No entra en el campo de acción de este estudio informar de los datos de exactitud de la inter-evaluación. Es importante saber sin embargo que en este estudio conse-

**Tabla 3. Número de pacientes de los dos grupos de tratamiento que corresponden a todos los pacientes tratados y al análisis por protocolo.**

	Remoxiprida	Haloperidol	Total
Total evaluado	97	108	205
Análisis estadístico, APT	95	108	203
Análisis estadístico, PP	80	91	171
Los que lo complementaron (6 meses)	53	68	121

(a) Dos pacientes no fueron válidos para ningún análisis estadístico APT, Todos los Pacientes Tratados; PP por protocolo.

guimos una concordancia buena entre los evaluadores. Por ejemplo, en la segunda sesión de prácticas, hubo seis de siete temas de la PANSS dentro de la subcategoría de síntoma positivo y cinco temas de siete de temas de la PANSS dentro de la subcategoría de síntoma negativo que tuvieron entre 83 y 100% de la calificación de los evaluadores dentro del  $\pm 1$  del modelo.

### Medicación concurrente

El uso de medicación concurrente administrada durante el tratamiento y en el último día de tratamiento aparece expuesta en la Tabla 4. La proporción de pacientes que tomaron anticolinérgicos durante el estudio fue la misma para los de remoxiprida (80%) y los de haloperidol (79.6%); estas cifras no cambian significativamente en

la parte final del estudio, aunque la proporción de los pacientes de remoxiprida que tomaban medicación anticolinérgica al final del estudio había descendido un poco más (72.6%) en proporción con los pacientes de haloperidol (75.9%). Tampoco hay diferencias significativas entre el número de individuos que no siguieron tomando medicación anticolinérgica durante el estudio o que empezaron la medicación anticolinérgica durante el estudio.

### Análisis de la eficacia

El principal análisis de la eficacia se realizó para la subescala de síntomas negativos. Los datos que se presentan aquí son los de la población por protocolo (los pacientes que recibieron al menos 26 días de tratamiento sin ninguna violación importante del tratamiento). El análisis

**Tabla 4. El uso de la medicación concurrente a lo largo del tratamiento de estudio (durante) y en el último día (todos los pacientes tratados).**

Medicación	Remoxiprida (n = 95)				Haloperidol (n = 108)			
	Durante		último día		Durante		último día	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sedativos/hipnóticos	55	57,9	44	46,3	59	54,6	45	41,7
Anticolinérgicos	76	80,0	69	72,6	86	79,6	82	75,9
Neurolépticos	5	5,3	2	2,1	3	2,8	1	0,9
Otros	38	40,0	21	22,1	52	48,2	41	38,0

de todos los pacientes tratados (pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación de prueba y que tuvieron al menos dos mediciones de los parámetros en cuestión, incluyendo la medida de la línea de base y de una medida de después de la línea de base) no se presenta en este estudio por que revela resultados equivalentes a los de los análisis de por protocolos. Se consideraba clínicamente significativa una reducción en la calificación negativa de la PANSS de al menos un 20% de la línea de base (Claus et al., 1992). El 49.4% de los pacientes de remoxiprida y el 47.6% de los pacientes de haloperidol alcanzaron un 20% de la reducción.

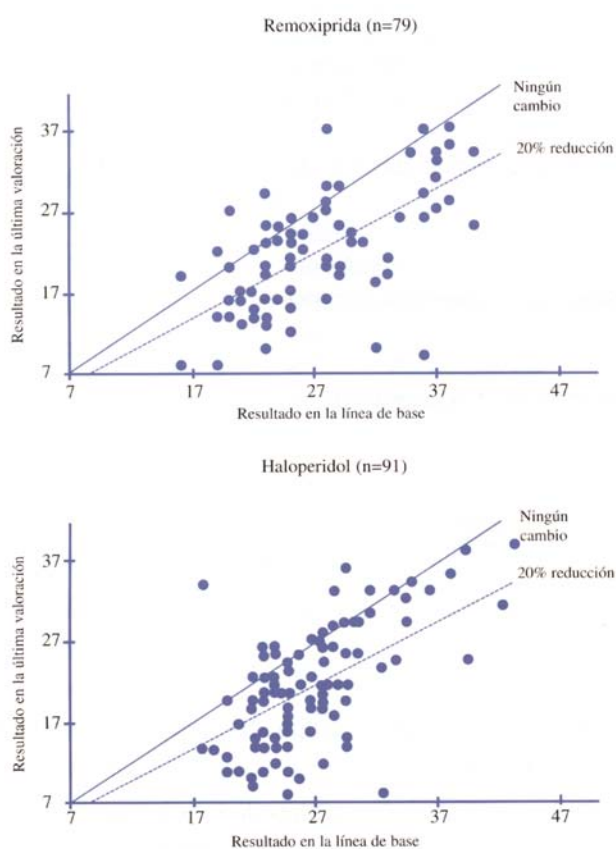
En la Fig. 1 se muestran las observaciones individuales en la línea de base y las últimas clasificaciones. En la Fig. 2 se muestran las calificaciones medias y el número de observaciones de cada visita.

Aunque ambos grupos de tratamiento presentaron la

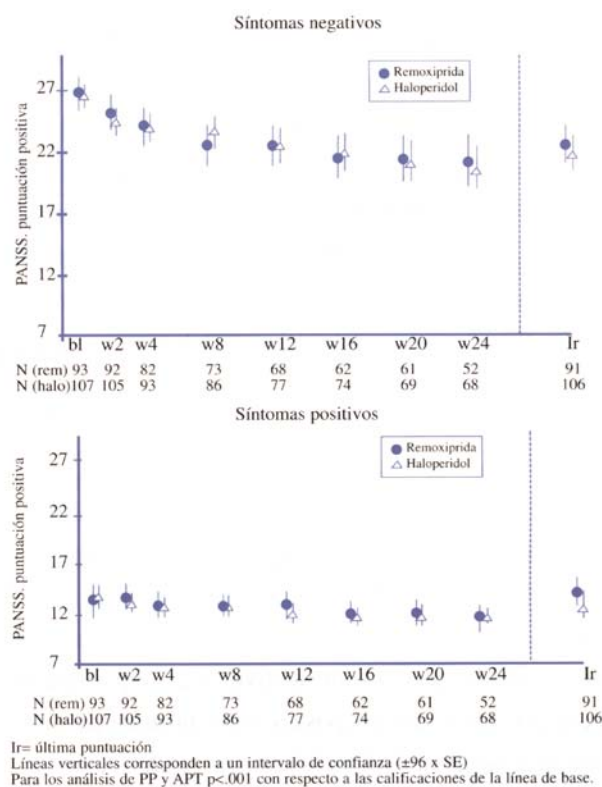
reducción de los síntomas negativos en comparación con la línea de base, la comparación de los dos grupos de tratamiento no mostró diferencias estadísticas significativas.

En cuanto a los aspectos de los PANSS individuales, con la remoxiprida, los aspectos que mostraron mayor mejoría fueron el abandono pasivo/social y el abandono emocional, el afecto insensible, y la falta de espontaneidad seguido de la dificultad en el pensamiento abstracto; luego el pensamiento estereotipado y la información deficiente. En el grupo del haloperidol, los aspectos negativos que mostraron mayor mejoría fueron el afecto insensible y el abandono emocional, seguido del abandono pasivo/social. También con el haloperidol, se pudo observar una mejora en el resto de los aspectos (información deficiente; dificultad en el pensamiento abstracto; falta de espontaneidad y pensamiento estereotipado).

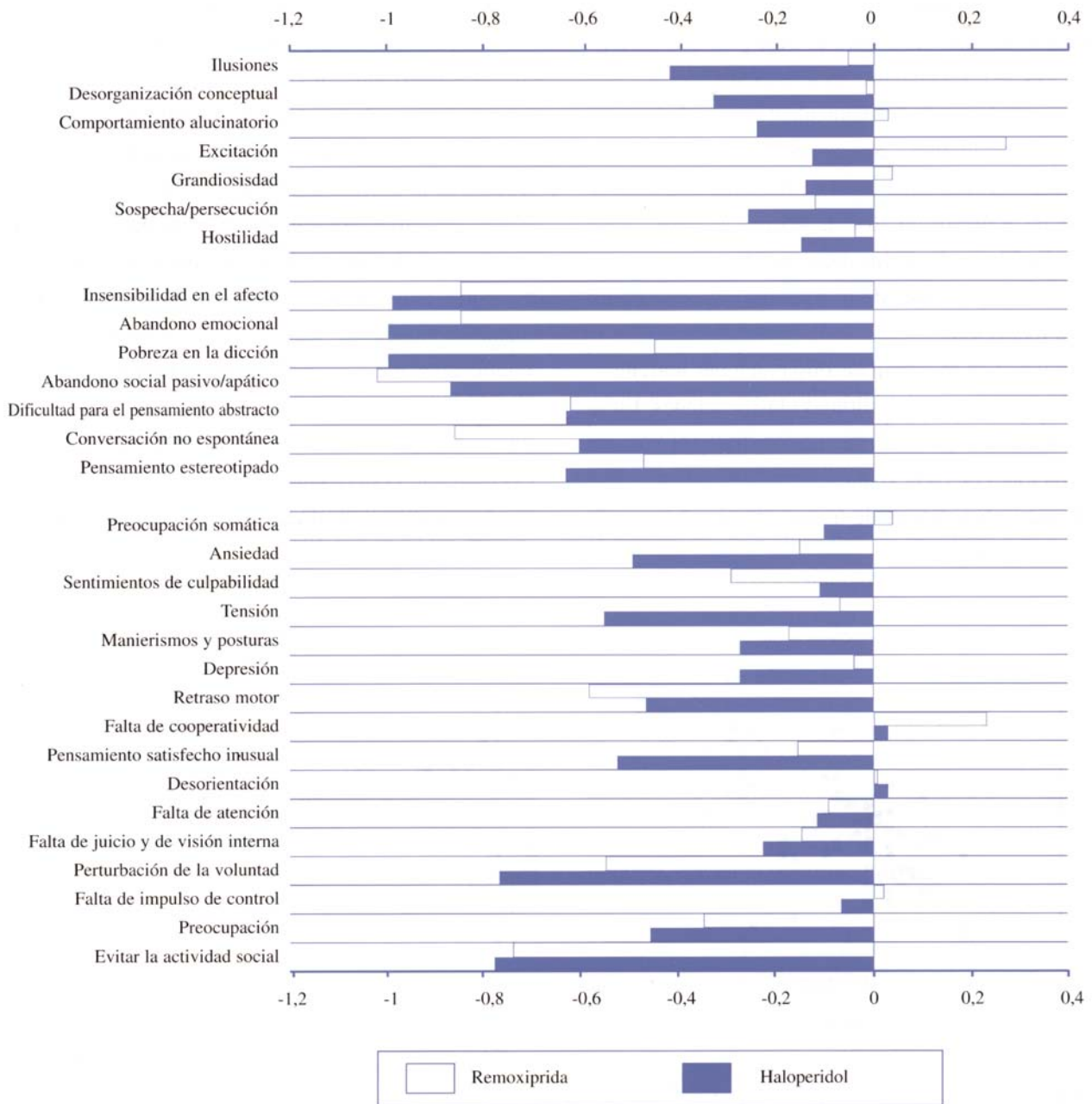
En la última clasificación, los síntomas positivos no



**Figura 1.** Observaciones individuales en la línea de base y en la última valoración de la Escala de síntomas positivos y negativos. Subescala negativa (por protocolo)



**Figura 2.** Calificaciones medias de la Escala de síntomas positivos y negativos, intervalos de confianza, y número de pacientes en cada visita (APT) desde la línea de base (BL) hasta la última evaluación (LR).



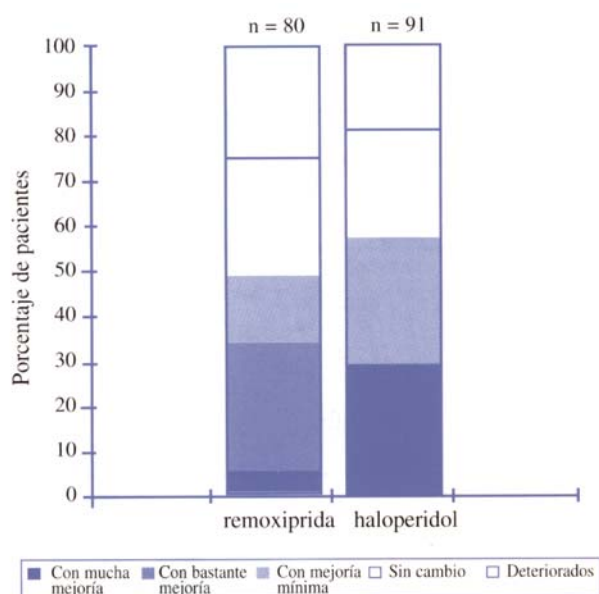
Subescala positiva=factores 1 al 7; subescala negativa=factores 8 al 14; subescala general=factores 15 al 30

mostraron ningún cambio significativo (Fig. 2) por que la puntuación de los síntomas positivos en la línea de base era mínima o no había. Algunos aspectos individuales de los PANSS de la subescala de síntomas positivos del grupo de remoxiprida mostraron un empeoramiento de los síntomas positivos. Todos los aspectos individuales de los sín

tomas positivos en el grupo del haloperidol mostraron alguna mejoría.

Las calificaciones medias de la psicopatología general, por su parte, mostraron una tendencia hacia la mejora poco significativa. Los aspectos individuales que se presentan en la Fig. 3 indican que para los dos grupos de tra-

**Figura 4. Impresión global de los investigadores en la última evaluación (población por protocolo)**



tamiento en conjunto podía observarse la mayor de las mejoras en los aspectos  $G_{16}$  (alejamiento social) y  $G_{13}$  (perturbación de la voluntad). Los datos de psicopatología general están en coherencia con la mejora en los aspectos de los síntomas negativos que miden el abandono social y emocional ( $N_2$  y  $N_4$ ). Otros aspectos de la psicopatología general que mostraron una tendencia a la mejoría para los dos grupos de tratamiento incluían  $G_7$  (retraso motor) y  $G_{15}$  (preocupación). La ansiedad ( $G_3$ ), la tensión ( $G_4$ ) y un pensamiento de satisfacción inusual ( $G_9$ ) demostraron una tendencia a la mejora, principalmente en el grupo de estudio del haloperidol. Es interesante observar que en el grupo de remoxiprida, tanto el  $G_8$  (falta de cooperación) como en el P4 (excitación) fueron síntomas que parecían haber empeorado.

En la Fig. 4, se presentan las distribuciones del CGI en la última clasificación; el 33.7% de los pacientes con remoxiprida y el 30.8% de los pacientes del grupo con haloperidol recibieron la calificación de "con mucha mejoría" y "con bastante mejoría". Ninguno de los pacientes en ninguno de los grupos fue calificado como "mucho peor". No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a las dis-

tribuciones ( $P = 0.230$ ). En este estudio también hubo un GI específico para evaluar los síntomas negativos. Dado que esta escala fue introducida a mitad de proceso del estudio, los números finales fueron más bajos que en los de la Fig. 4, pero incluso con un número poco equilibrado en el grupo de remoxiprida versus el grupo de haloperidol (66 versus 83) apareció una mejora global en los síntomas negativos a favor de la remoxiprida. En general, el cambio tanto en el CGI como en el GI no fue tan pronunciado como el de la reducción que se observó en los síntomas negativos de la PANSS, por que esas valoraciones globales tuvieron en cuenta la salud general del paciente que incluía más factores a parte de la psicopatología.

### Seguridad

En general, hubo escasas desviaciones emergentes en los parámetros cardiovasculares, de química clínica y de hematología y ninguna de estas desviaciones registradas fueron consideradas clínicamente significativas.

### Abandonos tempranos

Hubo 44/80 pacientes de remoxiprida y 40/91 pacientes de haloperidol que abandonaron antes de finalizar las pruebas de estudio. Las razones del abandono temprano se presentan esquematizadas en la Tabla 5. En ocho pacientes del grupo de remoxiprida y en nueve pacientes del grupo de haloperidol se alegaron reacciones adversas como razones del abandono.

### Tolerabilidad

Los síntomas de los que se recibía mayor información (incidencia  $>10\%$ ) en el grupo de remoxiprida fueron insomnio (36.8%), agitación (12.6%), náuseas (12.6%), estreñimiento (10.5%), dolor de cabeza (10.5%), y en el grupo del haloperidol, insomnio (27.8%), somnolencia (14.8%), fatiga (13.0%), agitación y temblor (12.0%).

Para evaluar la tolerabilidad se utilizó también una lista que contenía seis aspectos que medían la gravedad de EPS. Los pacientes tenían un perfil EPS en la línea de base que consistía en unos pocos síntomas EPS con puntuaciones bajas en la escala de la gravedad (Fig. 1). No se encon-

**Tabla 4. Razón para no continuar con el tratamiento (todos los pacientes tratados)**

Razones	Remoxiprida (n = 97)		Haloperidol (n = 108)	
	Nº	%	Nº	%
Circunstancias adversas	8	7,76	9	9,72
Inefectividad	16	15,52	15	16,2
Rechazo al tratamiento	14	13,58	12	12,96
Otros	6	5,82	4	4,32
Total	44	42,68.	40	43,2

traron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en ninguno de los aspectos a la hora de calcular la incidencia de los síntomas emergentes del tratamiento. El porcentaje de los síntomas emergentes del tratamiento de los que se registró información fue mayor durante el estudio que en la última clasificación, posiblemente como reflejo de la incidencia de los efectos secundarios debidos a la dosis de valoración.

Según la escala de calificación del AIMS, los movimientos involuntarios fueron más habituales entre los del grupo de remoxiprida en comparación con el grupo de haloperidol, pero con porcentajes bajos en ambos grupos de tratamiento. No hubo diferencias en el tratamiento, aunque ambos grupos exhibieron alguna mejora durante el tratamiento.

## DEBATE

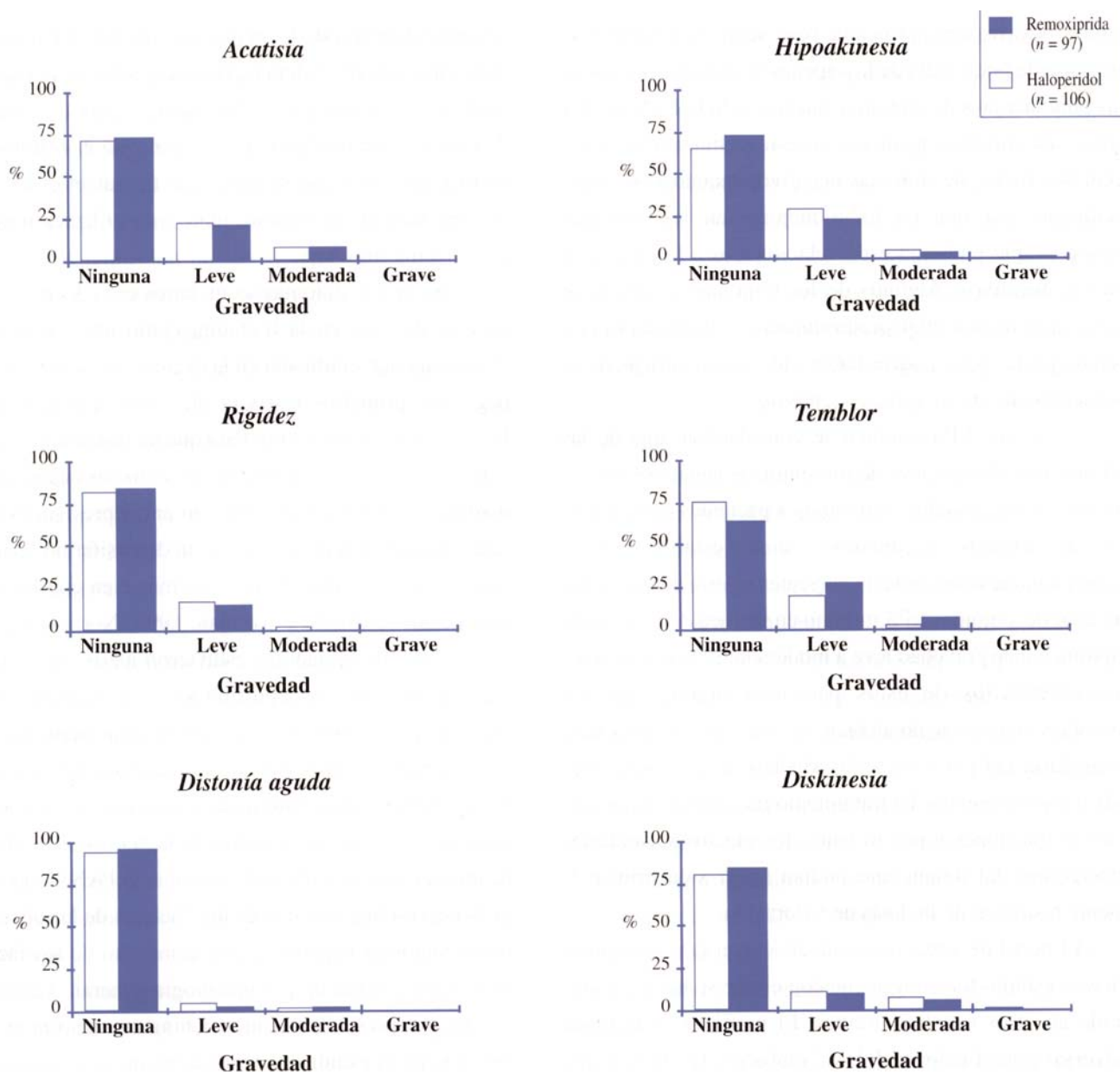
El objetivo principal de este estudio era el de evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la remoxiprida y el haloperidol en pacientes con esquizofrenia crónica con síntomas negativos predominantes. Sin embargo, para demostrar un efecto real en los síntomas negativos, era necesario intentar reducir las variables coexistentes identificadas en estudios preliminares, que trataban de evaluar la farmacoterapia en los síntomas negativos.

Los criterios de selección de pacientes en este estudio se diseñaron para incrementar la probabilidad de estudiar

los síntomas negativos primarios. Dado que establecer la distinción entre síntomas negativos primarios y secundarios es a veces muy difícil, se tomó como referencia una definición existente de los síntomas negativos primarios (Carpenter et al., 1988). Estos autores proponen la utilización del término "síntomas déficit" para describir los síntomas negativos que sean rasgos permanentes y que no sean considerados consecuencia o secundarios de los síntomas positivos o de otras situaciones. Mientras los pacientes con "síndrome déficit" de esquizofrenia pueden exhibir síntomas positivos, los síntomas déficit en estos pacientes están presentes durante y entre los episodios de exacerbación de los síntomas positivos. Además, estos síntomas déficit pueden observarse separados del estado de la medicación, y no responden específicamente a las drogas anticolinérgicas o al abandono de drogas anticolinérgicas. Dentro de este marco, los pacientes con esquizofrenia del tipo no-déficit puede tener síntomas negativos, pero éstos tenderán mucho más a ser fluctuantes, a carecer de persistencia y a mostrar una asociación temporal relacionada con causas subyacentes probables, como un estado de droga. Carpenter et al. (1988) descubrieron que al utilizar estos criterios, los facultativos podían identificar con seguridad a los pacientes esquizofrénicos con síndrome déficit.

En este estudio, la población de pacientes se caracterizaba principalmente por los síntomas negativos que, de

Figura 5. distribuciones de la gravedad de los factores en la línea de base en la lista de síntomas adversos (población de todos los pacientes tratados)



acuerdo con su historia psiquiátrica, eran de naturaleza permanente. La selección de pacientes cuyos síntomas negativos habían continuado estables durante un periodo de tiempo largo reducía las probabilidades de acoger pacientes que tuvieran inestabilidades debido a cambios psicopatológicos o como efectos secundarios. Habían mostrado una respuesta a sus tratamientos según evidenciaban los controles de sus síntomas positivos, pero continuaban con limitaciones por causa de sus síntomas negativos.

La exclusión de pacientes con síntomas positivos fue crítica para el estudio de los síntomas negativos primarios, ya que en la literatura se habían identificado los síntomas positivos como el principal factor de confusión para el estudio de los síntomas negativos. En este estudio, la PANSS se utilizó para enrolar a una población de pacientes con síntomas negativos predominantes (al menos, con tres síntomas negativos de una gravedad "moderada"). En el análisis de per protocolo, sólo hubo 9/79 pacientes en el grupo de remoxiprida, y 13/91

paciente en el grupo del haloperidol que se clasificaron como de tipo "mixto".T Fueron muy pocas las calificaciones positivas en la línea de base según la PANSS y la mayoría de poca gravedad, y apenas se dieron cambios en las puntuaciones de síntomas positivos de la PANSS. Por tanto, los síntomas positivos en esta población no parecían una fuente de síntomas negativos secundarios, especialmente por que no hubo mejoras en los síntomas positivos que pudieran estar relacionados a la reducción en los negativos. Algunos de los síntomas positivos se juzgó que habían empeorado durante el tratamiento con remoxiprida, pero podría haber sido como reflejo de la reducción de los síntomas negativos.

Como los EPS también se consideraban una de las fuentes más importantes de los síntomas negativos secundarios, en este estudio, enrolamos a pacientes con un perfil de efectos secundarios muy estable. Como consecuencia, la mayoría de pacientes en este estudio tenía un total de síntomas EPS mínimo en la línea de base, principalmente de gravedad leve a moderada. El perfil de efectos secundarios de estos pacientes sugiere que los síntomas negativos no debían de ser una consecuencia secundaria del perfil de EPS. Muchas de las situaciones adversas emergentes del tratamiento mejoraron en las últimas evaluaciones y por lo tanto, los efectos secundarios emergentes del tratamiento podían haber sido principalmente resultado de la dosis de valoración.

El perfil de situaciones adversas con la remoxiprida en este estudio fue congruente con el que se había encontrado en otros estudios previos. El perfil de situaciones adversas con el haloperidol, sin embargo, fue menor que el observado anteriormente. Así pues, el perfil total de situación adversa para la remoxiprida no se diferenció estadísticamente del grupo del haloperidol, en contraste con estudios previos en los que la remoxiprida había demostrado tener un perfil de efectos secundarios más bajo que el del haloperidol. Existen distintas explicaciones que pueden servir para este hallazgo inesperado. En el momento de la admisión, más del 94% de los pacientes informaron de una mejoría con su neuroléptico de preadmisión, y el 50% de estos pacientes tomaron haloperidol durante la fase de introducción. Es posible que los pacien-

tes en el grupo del haloperidol tuvieran un perfil de tolerabilidad más ventajoso ya que más de la mitad de los pacientes habían estado recibiendo haloperidol antes de la elección aleatoria. Además, la dosis media de haloperidol también era menor que en los estudios previos. La igualdad en la tolerabilidad podría haber sido el resultado de enrolar pacientes que se sabía que toleraban el haloperidol previamente al estudio, junto a la utilización de una dosis media más baja.

Otro de los síntomas secundarios es la depresión, que aparece descrita en la literatura como una variable que puede suponer confusión en la evaluación de los síntomas negativos primarios (Siris et al., 1988; Lindenmayer y Kay, 1989; Lewine, 1990). Para que un tratamiento se considere efectivo en la mejora de los síntomas negativos primarios, no puede actuar como un antidepresivo. Por otro lado, algunos autores creen que la depresión no se asocia con los síntomas negativos, si no más bien con los síntomas positivos (Malla y Norman, 1994; Norman y Malla, 1994). Los investigadores estuvieron alerta de la importancia de distinguir la depresión de los síntomas negativos. Al igual que excluimos pacientes con otras perturbaciones psiquiátricas, y utilizamos la subescala de síntomas negativos PANSS como criterio de inclusión, intentamos ser objetivos al evitar la inclusión de la depresión como uno de los síntomas negativos. Y más aún, la PANSS no incluye la depresión como uno de los factores de la subcategoría de síntomas negativos, sino como uno de los factores de la subcategoría de psicopatología general. Además, el síntoma "depresión" no muestra ninguna mejoría ni cambio durante el estudio. Se consideró que una duración de tratamiento de 6 meses era un periodo suficiente para evaluar los efectos de los neurolépticos en los síntomas negativos, por que a menudo se cree que los síntomas negativos responden de forma lenta al tratamiento neuroléptico (Breier et al., 1978).

Hubo un total de 13 centros que aportaron pacientes para este estudio. Los tests para la repercusión posible de los centros sobre los promedios de respuesta de los datos de la PANSS demostraron que se daba una magnitud de respuesta diferenciada entre los centros. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los centros en relación al

tratamiento, lo que justifica la encuesta de resultados entre todos los centros.

Una vez controlados algunos de los factores metodológicos que habían confundido a los estudios anteriores, nuestros resultados demostraron una mejora significativa de los síntomas negativos. Casi el 50% de los pacientes en los dos grupos de tratamiento mostraron una reducción en la subescala de síntomas negativos PANSS. Fue sorprendente que la reducción de los síntomas negativos fuera igual tanto en el grupo de la remoxiprida como en el del haloperidol. No ha quedado claro por qué la remoxiprida y el haloperidol son igual de efectivos a la hora de reducir los síntomas negativos. Es posible que una dosis más baja de haloperidol hubiera actuado más como la remoxiprida, un agonista selectivo D2. Es posible que en dosis más bajas el haloperidol actúe como la remoxiprida por que presenta una afinidad mucho más baja con otros receptores neurotransmisores. Un antagonista de dopamina atípico como la remoxiprida puede conseguir este efecto mediante un mecanismo más directo (Lader, 1993) de la droga, mientras que antagonistas típicos de dopamina como el haloperidol pueden conseguir este efecto sólo en dosis bajas (Kane et al., 1985; Marder et al., 1987).

El mayor logro de ambos grupos de tratamiento se consiguió en los síntomas negativos que podían mejorar el funcionamiento social del paciente. Una mejora clínicamente significativa del perfil social de estos pacientes se fundamenta en muchos informes anecdóticos de los familiares y de los pacientes (Sandell y Eriksson, 1992). Los descubrimientos de los datos de la PANSS en este estudio se fundamentan también en otros estudios (Lapierre, 1975; Lapierre y Lavallee, 1976; Lapierre et al., 1992) que sugieren que el antagonismo de la dopamina puede mejorar principalmente el "marco social" de los síntomas negativos, mientras que los neurolépticos "típicos", dada su afinidad con otros receptores, podría tener un efecto más abrupto. Una interpretación alternativa de los descubrimientos de este estudio es que la mejoría social de los pacientes en ambos tratamientos podría en parte ser el resultado de una sinergia con la atención y la estimulación social que recibieron en virtud de su participación en un estudio. Su participación en una prueba en

la que, quizás por primera vez en años, recibieron una atención regular y una estimulación social, así como una "medicación especial" podría haber tenido un efecto importante en sus síntomas negativos. Para determinar la influencia de la participación en la prueba sobre los síntomas negativos, los estudios futuros podrían necesitar un apartado de placebo en el estudio, o proponer un seguimiento a largo plazo tras un periodo de tiempo sin participación activa en el estudio. Basándonos en estos resultados podemos también plantearnos la hipótesis de que la mejoría que se puede anticipar en los síntomas negativos pudiera no estar relacionada con una clase de droga específica, sino con una mejora en la enfermedad como parte de un continuum de mejora.

En conclusión, creemos que el diseño de este estudio demostró ser apropiado para nuestro objetivo. Nuestros resultados confirman que una benzamida neuroléptica atípica selectiva (la remoxiprida) no sólo es eficiente en el tratamiento de los síntomas positivos de esquizofrenia, si no que lleva a una mejora significativa de los síntomas negativos en aproximadamente el 50% de la población estudiada. De modo similar, el haloperidol en dosis crónicas bajas (una media de 10.4 mg/día) es igualmente efectiva en la mejora de los síntomas negativos. Tales resultados sugieren que existe una continua necesidad de desarrollar neurolépticos que sean más específicamente antipsicóticos, sin efectos secundarios extrapiramidales, que normalicen el comportamiento y que estén libres de reacciones idiosincráticas a la droga serias.

La remoxiprida se ha retirado del mercado internacional como resultado de ocho casos presentados de anemia aplásica.

## BIBLIOGRAFÍA

Abnormal Involuntary Movement Scale, Department of Health Education and Welfare Public Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health

American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders (DSM-III-R), 3rd Edition Revised, Washington (DC): American Psychiatric Association; 1987,567 p

Andreasen NC (1982) Negative Symptoms in schizophrenia: definition and reliability, *Arch Gen Psychiatry* 39:789-794

Andreasen NC (1983) The Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS), IowaCity, IA: University of Iowa

Andreasen NC, Olsen S (1982) Negative versus positive symptoms, *Arch Gen Psychiatry* 39:789-794

Andreasen NC, Hoffman RE, Grove WM (1985), Mapping abnormalities in language and cognition, In: Alpert M, (editor) *Controversies in schizophrenia: changes and constancies*, Proceedings of the 74th annual meeting of the American Psychopathological Association, New York; March 1-3, 1984, New York: Guildford Press; 1985, pp 97-120

Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW, Tyrell G, Arndt S (1990) Positive and negative symptoms in schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 47:615

Angst J, Stassen HH, Woggon B (1989) Effect of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state, *Psychopharmacology* 99:S4 I - S46

Awad AG (1995), Quality of life issues in medicated schizophrenic patients, In: *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia* (C Shriqui, H Nasrallah, eds) Washington, DC: American Psychiatric Association, pp 735-747

Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ (1990), Treatment of positive and negative symptoms: pharmacologic approaches, In: *Schizophrenia: Positive and Negative Symptoms and Syndromes*, *Mod Probl Pharmac psychiatry* (N Andreassen, ed), publisher; 24:152-174

Breier A, Wolkowitz OM, Doran AR, Roy A, Boronow J, Hommer DW, Pickar D (1987) Neuroleptic responsivity of negative and positive symptoms in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 144:1549-155

Carpenter WT, Heinrich DW, Wayman AM (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept, *Am J Psychiatry* 145:578-583

Claus A, Bolen J, DeCupyer H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S (1992) Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic in patients: a multicentre double-blind comparative stay, *Acta Psychiatr Scand* 85:295-305

Canover WJ, Iman RL (1982) Analysis of covariance using the rank trans-

formation, *Biometrics* 38:715-724

Crow TJ (1980) Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med* 1280:66-68

Crow TJ (1985) The two-syndrome concept: origins and current status, *Schizophr Bull* 11:471-485

Dworkin RH (1990) Patterns of sex differences in negative symptoms and social functioning consistent with separate dimension of schizophrenic pathology, *Am J Psychiatry* 147:347-349

Gibbons RD, Lewine RRJ, Davis JM, Schooler NR, Cole JO (1985) An empirical test of a Kraepelinian versus a Bleulerian view, *Schizophr Bull* 11:390-396

Goldberg SC (1985) Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics, *Schizophr Bull* 11:453-456

Guy W (1976) Abnormal involuntary movement scale, In: *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology*, Rockville (MD): US Department of Health Education, and Welfare; p 603

Johnson EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS (1978) Mechanisms of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia, *Lancet* 11:848-851

Kane JM, Mayerhoff Do (1989), Negative symptoms respond to pharmacological treatment? *Br J Psychiatry* 155 (Suppl 7):115-118

Kane JM, Rifin A, Woerner M, Reardon G, Kreisman D, Blumenthal R, Borenstein M (1985) High-dose versus low-dose strategies in the treatment of schizophrenia, *Psychopharmacol Bull* 21:533-537

Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual, New York, NY: Albert Einstein College of Medicine/ Montefiore Medical Center and Schizophrenia Research Unit, Bronx Psychiatric Center

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophr Bull* 13:261-276

Kohler C, Radesater AC, Karlsson-Boethius G, Bryske B, Widman M (1992) Regional distribution and in vivo binding of the atypical antipsychotic drug remoxipride, A biochemical and autoradiographic analysis in the rat brain, *J Neural Transmission* 87:49-62

Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan MA (1977) Standardized psychiatric assessment for rating chronic patients, *Acta Psychiatr Scand* 55:299-308

Kuritz SJ, Landis JR, Koch CG (1988) A general overview of Mantel-Haenszel methods: applications and recent developments, *Ann Rev Public Health* 9:123-160

Lader M (1993) Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem new

- challenge, *J Psychopharmacol* 7:392-393
- Lapierre YD (1975) Pimozide And the social behaviour of schizophrenics, *Current Ther Res* 18:181-188
- Lapierre YD (1978) A controlled study of penfluridol in the treatment of schizophrenia, *Am J Psychiatry* 135:956-959
- Lapierre YD, Lavallee J (1976) A controlled pimozide fluphenazine and group psychotherapy study of chronic schizophrenics, *Psychiat J Univ Ottawa* 1:1-2
- Lapierre YD, Ancill R, Awad G, Bakish D, Beaudry P, Bloom D (1992), A dose-finding study with remoxipride in the acute treatment of schizophrenic patients, *J Psychiatry Neurosci* 17:135-145
- Lewander T, Westerbergh S-E, Morisson D (1990) Clinical profile of remoxipride a combined analysis of a comparative double-blind multicentre trial programme, *Acta Psychiatrica Scand* 82 (Suppl 358):92-98
- Lewine RRJ (1990) A discriminant validity study of negative symptoms with a special focus on depression and antipsychotic medication, *Am J Psychiatry* 147:14
- Lindenmayer JP, Kay SR (1989) Depression, affect and negative symptoms in schizophrenia, *Br J Psychiatry* 155 (Suppl 7):108-114
- Malla AK, Norman RMG (1994) Prodromal symptoms in schizophrenia, *Br J Psychiatry* 11:390-396
- Goldberg SC (1985) Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics, *Schizophr Bull* 11:453-456
- Guy W (1976) Abnormal involuntary movement scale, In: *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology*, Rockville (MD): US Department of Health Education and Welfare; p 603
- Johnston EC, Crow TJ, Frith CD, Carney MW, Price JS (1978) Mechanisms of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia, *Lancet* 11:848-851
- Kane JM, Mayerhoff Do (1989) Negative symptoms respond to pharmacological treatment, *Br J Psychiatry* 155:(Suppl 7):115-118
- Kane JM, Rifkin A, Woerner M, Reardon G, Kreisman D, Blumenthal R, Borenstein M (1985), High-dose versus low-dose strategies in the treatment of schizophrenia, *Psychopharmacol Bull* 21::533-537
- Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986) *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual*, New York, NY: Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center and Schizophrenia Research Unit, Bronx Psychiatric Center
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987), The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophr Bull* 13:261-276
- Kohler C, Radesater AC, Karlsson-Boethius G, Bryske B, Widman M (1992) Regional distribution and in vivo binding of the atypical antipsychotic drug remoxipride, A biochemical and autoradiographic analysis in the rat brain, *J Neural Transmission* 87:49-62
- Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan MA (1977), Standardized psychiatric assessment for rating chronic patients, *Acta Psychiatr Scand* 55:299-308
- Kuritz SJ, Landis JR, Koch CG (1988) A general overview of Mantel-Haenszel methods: applications and recent developments, *Ann Rev Public Health* 9:123-160
- Lader M (1993) Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new change, *J Psychopharmacol* 7:392-393
- Lapierre YD (1975) Pimozide and the social behaviour of schizophrenics, *Current Ther Res* 18:181-188
- Lapierre YD (1978) a controlled study of penfluridol in the treatment of schizophrenia, *Am J Psychiatry* 135:956-959
- Lapierre YD, Lavallee J (1976) A controlled pimozide, fluphenazine and group psychotherapy study of chronic schizophrenics, *Psychiat J Univ Ottawa* 1:1-2
- Lapierre YD, Ancill R, Awad G, Bakish D, Beaudry P, Bloom D (1992), A dose-finding study with remoxipride in the acute treatment of schizophrenic patients, *J Psychiatry Neurosci* 17:135-145
- Lewander T, Westerbergh S-E, Morrison D (1990) Clinical profile of remoxipride a combined analysis of comparative double-blind multicentre trial programme, *Acta Psychiatr Scand* 82 (Suppl 358):92-98
- Lewine RRJ (1990) A discriminant validity study of negative symptoms with a special focus on depression and antipsychotic medication, *Am psychiatry* 147:14
- Lindenmayer JP, Kay SR (1989) Depression, affect and negative symptoms in schizophrenia, *Br J Psychiatry* 155 (Suppl 7):108-114
- Malla AK, Norman RMG (1994) Prodromal symptoms in schizophrenia, *Br J Psychiatry* 164:487-493
- Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PR (1987) Low and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: two-year outcome, *Arch Gen Psychiatry* 44:518-521
- Meltzer HY, Sommers AA, Luchins DJ (1986) The effect of and psychotropic drugs symptoms in schizophrenia, *J Clin Psychopharmacol* 6:329-338
- Merriam AE, Kay SR, Opler LA, Kushner SF, van Praag HM (1990) Neurological signs and the positive negative dimension in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 28:191-192
- Moller HJ (1993) Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizoph-

renic patients: efficacy problems and methodological difficulties, *Eur Neuropsychopharmacol* 3:1-11

Morrison D, Englund A, Laurie V, Lewander T, Schlachet A, Westerbergh SE (1990) Safety evaluation in both short and long term treatment of schizophrenia with remoxipride, *Acta Psychiatr Scand* 82 (Suppl 358):164-169

Mortimer AM, McKenna PJ, Lund CE, Mannuzza S (1989) Rating of negative symptoms using the High Royds Evaluation of Negativity (HEN) scale, *Br J Psychiatry* 155 (Suppl 7):89-92

Norman RMG, Malla AK (1994) Correlations over time between dysphoric mood and symptomatology in schizophrenia, *Compr Psychiatry* 35:34-38

Oegren SO, Hall H, Koehler C, Magnusson O, Lindbom LO, Angeby K, et al (1984) Remoxipride a new potential antipsychotic compound with selective antidopaminergic actions in the rat brain, *Eur J Pharmacol* 102:459-474

Overall J, Gorham D (1962) Brief psychiatric rating scale, *Psycholog Rep* 10:799-812

Pflug B, Bartels M, Bauer H, Bunse J, Galhofer B, Haas S, et al (1990) A double-blind multicentre study comparing remoxipride, controlled release formulation, with haloperidol in schizophrenia, *Acta Psychiatr Scand* 358 (Suppl 82):142-146

Sandell B, Erikson L (1992) Patient experience with remoxipride-results contributed by patients in group meetings and individual interviews, Paper presented at the XVIII CINP Congress, Nice, June 1992

Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, Casey E (1988) Postpsychotic depression and negative symptoms, an investigation of syndromal overlap, *Am J Psychiatry* 145:1532-1537

Sommers A (1985) 'Negative symptoms', Conceptual and methodological problems, *Schizophr Bull* 11:364-379

Tandon R, Goldman RS, Goodson J, Gredon JF (1990) Mutability and relationship between positive and negative symptoms during neuroleptic treatment in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 27:1323-1326