

ANTIPSICOTICOS ATIPICOS Y ESQUIZOFRENIA

Enrique GALLI*

PALABRAS CLAVE : Antipsicóticos atípicos - Clozapina - Risperidona

KEY WORDS : Atypical antipsychotics - Clozapine - Risperidone

Los antipsicóticos atípicos, conservando sus características antipsicóticas, actúan sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia refractaria sin producir efectos colaterales extrapiramidales ni acción depresora del sistema nervioso central. Han abierto un nuevo horizonte en la investigación clínica, psicopatológica, y neuroquímica y etiopatogénica de la esquizofrenia. Entre ellos, se hace una revisión de la clozapina y risperidona como los más representativos del grupo, que vienen siendo utilizados en la práctica psiquiátrica con resultados bastante alentadores. La clozapina tiene una acción mixta sobre los receptores D1, D2, 5HT a1, a2, H1 y bajo aumento del PRL. Se encuentra en la fase de estudio IV. La risperidona es fundamentalmente un antagonista de la serotonina con acción sobre 5HT, D2, a1 y aumento del PRL. Se encuentra en fase de estudio III.

ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AND SCHIZOPHRENIA

The atypical antipsychotic drugs, keeping their antipsychotic properties have a more specific action on refractory schizophrenic negative symptoms with absence of extrapyramidal side effects and central nervous system depressive action. They have opened up a new perspective in clinical, psychopathological and etiopathogenic research in schizophrenia. Clozapine and risperidone, as representative drugs of the group, are reviewed. They have been used with very hopeful results for the last two years. Clozapine has a mixed action on D1, D2, 5HT, a1, a2, H1 and low PRL increase; it is, by now, going through its phase IV of research study. Risperidone has mainly serotonin antagonist effect with proved action on 5HT, D2, a1 and PRL increase effect; it is, by now, going through its phase III of research study.

* Jefe del Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia

INTRODUCCION

Con la aparición de la clorpromazina en 1952 se marcó una nueva era en el tratamiento de la esquizofrenia. Los neurolépticos han demostrado ser la mejor herramienta terapéutica en el manejo de esta enfermedad. Sin embargo, estos fármacos típicos tienen todavía muchas desventajas: algunos pacientes presentan considerable sintomatología residual, particularmente los llamados síntomas negativos; otros, no toleran los efectos colaterales neurológicos; y, finalmente, un 30% de los pacientes esquizofrénicos no responde a este tratamiento.

Así, el consenso científico internacional ha destacado la necesidad de desarrollar agentes antipsicóticos que reúnan las siguientes características:

- 1) Capacidad de actuar sobre los síntomas positivos y negativos.
- 2) Carecer de efectos colaterales extrapiramidales, incluyendo la diskinesia tardía.
- 3) Ser de fácil aceptación por el paciente y su familia.
- 4) Tener bajo costo.

LOS ANTIPSICOTICOS ATIPICOS

El concepto de antipsicótico atípico deriva de la noción, por mucho tiempo sostenida, que la acción antipsicótica de ciertos fármacos y su capacidad de producir efectos extrapiramidales en el paciente tratado, están íntimamente relacionados.

La producción de nuevos agentes farmacológicos que no se ajustan a esta noción; es decir, que demostrando una acción antipsicótica eficaz no muestran tal interrelación con los efectos extrapiramidales, ha generado la apropiada denominación de antipsicóticos atípicos (*).

Así, se denomina antipsicótico atípico desde el punto de vista preclínico cuando:

1. Tiene eficacia antipsicótica.
2. No induce catalepsia
3. No hay regulación exclusiva de los receptores D2.
4. No hay desarrollo de tolerancia.

Y, desde el punto de vista clínico, cuando:

1. Tiene capacidad antipsicótica en esquizofrenia resistente.
2. Hay marcada disminución o ausencia de síntomas extrapiramidales o diskinesia.
3. Hay mínima elevación de prolactina.

Entre los mecanismos etiopatogénicos, la serotonina (5HT) ha sido reconocida como un importante neurotransmisor en la enfermedad psiquiátrica, teniendo implicancias en depresión y el trastorno obsesivo compulsivo. Se suma a ésto la evidencia actual que los antagonistas del receptor 5HT₂ tienen efectos beneficiosos en los síntomas negativos de la esquizofrenia (1, 2, 3) y en los posibles efectos colaterales extrapiramidales (4). Compuestos que combinen el antagonismo de receptores D2 y 5HT₂ pueden representar

(*) Probablemente, el sulpiride sea el primer antipsicótico atípico que se usó en la práctica psiquiátrica. Cuando lo manejamos por primera vez en el país bajo la conducción del Prof. Dr. Alfredo Saavedra V., en 1971, sus efectos nos deslumbraron: «los mudos hablaban», «los solitarios se socializaban», «los apáticos nos mostraban afecto». Aunque en el curso de la investigación encontramos que buena parte de nuestros hallazgos era una proyección de nuestros anhelos, la acción desinhibitoria del fármaco a altas dosis y antidepressiva a bajas podía traslucirse.

una mejor opción para la esquizofrenia (5, 6), teniendo un mejor control en los efectos colaterales extrapiramidales y una mejor eficacia, tanto en los síntomas posi-

tivos como en los negativos, favoreciendo, por consiguiente, su aceptación general por los pacientes. Los antipsicóticos atípicos satisfacen esta necesidad (Ver Cuadro Nº 1).

II. CLASES DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

CUADRO Nº 1

	Antagonista Selectivo Dopamina	Antagonista Dopamina/Serotonina		Agonistas Parciales («Buffer»)	No Dopamínicos
Actividad sobre Receptor	D2,D3,D4,D5	Baja D2 Alta 5HT2	Alta D2 Alta 5HT2	D2	
Sustancia o principio activo	Sulpiride	Clozapina +D4,D1,α1 5 HT1C,α2, 5 HT3, D3	Risperidona	Ergolines*	Ritanserin (BLOQ.5HT2) Ondansetron (BLOQ.5HT3)
	Remoxipride	Amperoside (α2, α1)	Ocaperidona		Bloqueador GABA-A Benzodiazepina
			Sertindole (α1,α2,D1)		Glutamato y Sist. Peptidérgicos.

* Los Ergolines actúan sobre síntomas positivos y negativos, no hay acción prolactínica pero producen efectos extrapiramidales y taquicardia.

Entre los antagonistas selectivos de la dopamina el remoxipride tiene una potente acción sobre el receptos D2 comparativamente con el sulpiride. Entre los de acción mixta, el amperoside tiene una actividad selectiva por el sistema límbico, lo mismo que el sertindole. La risperidona, la ritanserina y el ondansetrón tiene una acción fundamental también de antagonismo de la serotonina. Entre los antagonistas parciales de la dopamina, tenemos el roxindole y el SDZ-912. Hay muchos nuevos antipsicóticos en estudio como el zotepine,

LY170053, nelperone, etc. que vienen siendo utilizados.

Entre ellos, indiscutiblemente, la clozapina tipifica a los antipsicóticos atípicos, tanto por sus estudios pre-clínicos farmacodinámicos, como por los estudios clínicos (1).

CLOZAPINA

1. Historia

La clozapina se desarrolló en el año 1960 como un antipsicótico efec-

tivo sin efectos colaterales extrapiramidales; sin embargo, su uso se suspendió comercialmente, siendo restringido a ciertas investigaciones a raíz de las muertes descritas, en 1975, en Finlandia, por agranulocitosis (7). Hacia 1980, autoridades en investigación médica de diferentes países persuadieron al laboratorio productor para que relanzara el fármaco. El momento culminante de este renacimiento científico se alcanza en 1990, cuando se autoriza su comercialización en los Estados Unidos y Gran Bretaña para el tratamiento de la esquizofrenia, aunque sólo en dos situaciones: cuando el trastorno es resistente a las terapias habituales y en caso de reacciones extrapiramidales incapacitantes. Se exige, además, asociar al tratamiento un programa de monitoreo leucocitario semanal en las primeras dieciocho semanas (8, 9).

2. Mecanismos de acción

La clozapina se caracteriza por tener:

- 2.1. Baja incidencia de efectos colaterales extrapiramidales (0%-20%) (9, 10, 11)
- 2.2. Eficacia en algunos casos refractarios a neurolépticos (30%) (12)
- 2.3. Mejorar notablemente los síntomas negativos (47%) (13).

Estas características clínicas implican mecanismos de acción distintos al de los neurolépticos convencionales.

Los estudios farmacodinámicos determinan el siguiente perfil de afinidad (14):

- Alta, al bloqueo de D4, 5HT₂, 5HT_{1C}, α 1, muscarínicos y H1

- Moderada, por D1, 5HT₃ y α 2
- Baja, por D2 y D3.

La pobre inducción de efectos extrapiramidales probablemente se debe al bajo bloqueo D2 y al fuerte bloqueo 5HT₂ y 5HT_{1C}. La acción sobre los síntomas negativos, es posible, se deba a los mecanismos serotoninérgicos. La acción sobre los síntomas positivos probablemente depende de la acción sobre D2, D3, D4 y D1 (15).

Existen cuatro hipótesis biológicas para explicar el mecanismo de su acción:

- a. La selectividad límbica, descrita por el Dr. Bunney (16) de la Universidad de Yale, quien dice que la clozapina no inactiva las neuronas dopaminérgicas en el sistema nigroestriatal, característica que sería responsable de la falta de efectos extrapiramidales.
- b. La baja actividad sobre D2, descrita por el Dr. Farde (17) del Instituto Karolinska. Al respecto, mediante estudios realizados con PET se determinó, en cuanto al Haloperidol, una ocupación del 75% de los receptores D2, y sólo del 40% con clozapina. Esta última no causa efectos extrapiramidales porque la ocupación del D2 nunca alcanza los niveles del umbral necesario (75%).
- c. La interacción serotoninérgica/dopaminérgica ha sido propuesta por el profesor Meltzer (18, 19) de la Universidad de Cleveland, como la base explicativa de la mayor eficacia de la clozapina y su baja propensión a producir síntomas extrapiramidales.

d. El bloqueo potente de alfa adrenérgico postulado por el profesor Baldessarini (20) de la Universidad de Harvard, basándose en muchos datos patofisiológicos (en LCR y plasma) y post mortem, de los metabolitos de la norepinefrina.

3. Efectividad en la Esquizofrenia Resistente

Investigaciones realizadas desde los años 60 informan que aproximadamente el 30% de los pacientes tratados no responden al tratamiento antipsicótico. El Dr. Kane (21) del hospital Hillside de Nueva York destaca a la clozapina como más efectiva que los neurolépticos tradicionales.

4. Implicancias sociales

El profesor Meltzer (22) obtiene los siguientes resultados en un estudio de seguimiento de tres años de pacientes tratados con clozapina. De ellos, el 30% respondió en las primeras seis semanas, mientras que al finalizar el tratamiento, el 60% había respondido favorablemente; la mayoría, en los primeros seis meses. Otros datos aportados por este estudio precisaron, además, que una respuesta temprana no predijo una mejor respuesta, y, asimismo, que los pacientes jóvenes tuvieron una mejor y más temprana respuesta. Los síntomas positivos y negativos respondieron a la clozapina. Finalmente Meltzer incluye un tercer subtipo (desorganizado), que responde particularmente bien a la clozapina.

Entre las implicancias sociales derivadas de su empleo, se señalan las siguientes (23):

1. Se reduce la hospitalización en un 85% comparativamente con el año anterior al tratamiento.
2. El 56% de los pacientes se torna capaz de volver a vivir con sus familias.
3. Algunos pacientes, en virtud de su mejoría regresan a sus empleos a tiempo completo en el sector privado.
4. Mejora la función social interpersonal.
5. Hay una disminución del costo paciente/año (\$30,000).
6. Se crea la posibilidad de desestigmatizar la enfermedad.

5. Efectos colaterales

5.1. Efectos colaterales extrapiramidales.

Una baja incidencia de efectos extrapiramidales con la clozapina, debido a su baja afinidad por los receptores D1/D2, ha sido informada por el Dr. Gerlach (11) del hospital Sct Hans de Dinamarca. La clozapina produce parkinsonismo en un 3% a 6% de pacientes tratados; hipoquinesia, en un 1%; y acatisia, en un 3%. Los pacientes no desarrollan disquinesia tardía.

5.2. Otros efectos colaterales.

El Dr. Naber (12) de la Universidad de Munich, ha informado sobre su experiencia en pacientes tratados durante quince años con este fármaco. Los efectos colaterales más frecuentes fueron: fatiga, incremento de las

enzimas hepáticas, hipotensión, sedación, aumento de peso, y otros. La taquicardia, la hipersalivación y las convulsiones suelen estar relacionadas a la dosis.

5.3. Efectos hematológicos.

El profesor Krupp (8) de Sandoz en Suiza, revisa la incidencia de agranulocitosis. El porcentaje alcanza entre 1% y 2%. El 77% de esta complicación ocurre en las primeras dieciocho semanas. La incidencia de granulocitopenia fue mucho más alta en 1990 que en 1975; mientras que el porcentaje de casos fatales había disminuido, de ocho, en aquella ocasión (de los dieciséis casos detectados), a dos, de 45.000 pacientes tratados, con lo que se confirma la eficacia del sistema de monitoreo hematológico. Además, la investigación revela la mayor frecuencia de agranulocitosis en mujeres, sospechándose que el mecanismo sea inmunológico-tóxico (14). No hay relación entre la dosis y la presencia de la complicación.

6. Dosis terapéutica

Las dosis recomendadas son:

Dosis inicial: 25 mg por día
Dosis
terapéutica: 300 a 600 mg por día
Dosis de
mantenimiento: 150 a 300 mg por día

RISPERIDONA

1. Historia

Por los años 1980 se comenzaron a estudiar sustancias activas

con marcado efecto serotoninérgico, diferentes a la clozapina. Aunque el rol de la serotonina había sido propuesto hace cuarenta años (1, 2), una de las primeras sustancias empleadas fue la ritanserina (24), que bloquea 5HT₂; y el ondansetron, que bloquea 5HT₃ (25). La risperidona fue usada por primera vez en esquizofrénicos en 1986 (5).

2. Mecanismos de acción

La risperidona es un derivado del benzisoxasole con propiedades antagonistas monominérgicas. Producen un fuerte bloqueo de los receptores 5HT₂ así como del receptor D₂, que denotan una alta afinidad, no presentando esta característica por los receptores muscarínicos colinérgicos. Tiene una moderada afinidad por α 1 adrenérgico; y, baja, por los receptores α 2 y H₁ (26, 27).

3. Revisión Clínica

El Dr. Heylen (28), de la Fundación de Investigaciones Janssen en Bélgica, ha realizado varias pruebas sobre la risperidona. Aquellas de la segunda fase indicaron que este fármaco es un potente antipsicótico con rápida acción y baja inducción de efectos extrapiramidales. Además de sus efectos sobre los síntomas positivos la risperidona parece mejorar los síntomas negativos (29) y los relacionados con el humor. Pruebas de fase III, internacionales, y a mayor escala, sean de larga o corta duración, vienen realizándose para evaluar su futura eficacia y seguridad. Los resultados obtenidos, hasta el momento, sugieren que su eficacia antipsicótica y su seguridad se mantienen durante un año de seguimiento. La risperidona ha demostrado que mejora los síntomas del comportamiento y efectos colaterales extrapiramidales (EPS) en pacientes

psicogerítricos. Estos resultados se mantuvieron luego de un año de seguimiento.

3.1. Aportes clínicos de la investigación

3.1.1. Pruebas de primera fase:

Los estudios realizados en voluntarios indican que la risperidona es absorbida rápidamente luego de la administración oral, que la cima de la concentración en plasma es alcanzada a la hora y que el compuesto tiene una vida media en plasma de 24 horas. En el rango de la dosis probada (0.5-25 mg), la risperidona tiene farmacodinámicas lineales (28).

3.1.2. Pruebas de segunda fase:

La risperidona fue administrada por primera vez a pacientes esquizofrénicos en 1986. Desde entonces, más de 300 pacientes han tomado parte en la segunda fase temprana con un diseño de estudio abierto. Los resultados indicaron que esta droga es un potente antipsicótico, con una rápida acción y baja incidencia de EPS. Además de sus efectos terapéuticos sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, se ha observado mejoría en los síntomas negativos y los relacionados con el humor. Este perfil clínico ha sido confirmado en la segunda fase tardía, con un total de 314 pacientes (28).

La risperidona mostró una más rápida acción y mayor mejoría de los síntomas comparada con el haloperidol (30). La risperidona demostró ser mejor que éste último en un subgrupo de pacientes con predominancia

de síntomas negativos.

La necesidad de uso de drogas antiparkinsonianas para reducir EPS, fue 10 veces menor con risperidona que con haloperidol. Debido a que las molestias causadas por los EPS ocasionan que muchos pacientes discontinúen el tratamiento, es probable que su uso constituya un importante factor de contribución al logro de un mejor consentimiento del paciente (28).

3.1.3. Pruebas internacionales de tercera fase:

Actualmente existen dos pruebas internacionales a gran escala de tercera fase en progreso. El análisis de los resultados de estos dos estudios proporcionarán comparaciones eficaces y seguras sobre ocho diferentes dosis de risperidona y dos dosis de haloperidol con placebo. Esto aclarará la curva de dosis/respuesta de risperidona sobre los síntomas positivos y negativos, además de la frecuencia de inducción de EPS (28).

3.2. Otras indicaciones para risperidona:

Aparte del tratamiento de la esquizofrenia crónica (31), la risperidona ha sido investigada en el manejo terapéutico de las fases agudas y los disturbios del comportamiento asociados a retardo mental o demencia. Los estudios en estos campos se iniciaron de la observación que la agresión, hostilidad y la falta de cooperación en la esquizofrenia, respondían bien al tratamiento con risperidona. En el primer estudio abierto, 50 pacientes psicogerítricos con al-

teraciones del comportamiento sin respuesta a los neurolepticos clásicos, empeoraron durante el período de una semana con placebo. Cuando la risperidona fue administrada (con un promedio de 3 mg diarios), se apreció una significativa mejoría de éstos síntomas, medidos por medio de la Escala de Evaluación del Comportamiento Psicogeriátrico, y bajo observación durante cuatro semanas de tratamiento. La mejoría fue observada desde la primera semana de iniciado el ensayo. Se notó, además, un significativo decremento en los ya existentes EPS, a pesar de que la medicación antiparkinsoniana había sido suspendida. El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron cambios de los signos vitales en los pacientes. Estos se mantuvieron en seguimiento por un año. En otro grupo de casos refractarios al tratamiento, afectos de retardo mental y con disfunciones del comportamiento, se logró un significativo decremento de los síntomas conductuales con la administración de risperidona en un estudio controlado en el cual, risperidona (4-12 mg diarios) y placebo, fueron administrados por tres semanas asociados al existente tratamiento antipsicótico.

4. Efectos colaterales

4.1. Extrapiramidales.

De frecuencia mínima comparativamente a los informados con el uso del haloperidol. Los más frecuentes son: acatisia y distonía aguda. A dosis de 10 mg de risperidone los efectos extrapiramidales no difieren de

aquellos logrados con el empleo de placebo. No se ha descrito disquinesia tardía (28, 30, 32).

4.2. Otros efectos colaterales.

La risperidona es excelentemente tolerada aunque induce cambios electrocardiográficos y en la presión arterial, pero no significativos; además de un incremento en la prolactina sérica, que tiene que ver con el aumento de peso. Sólo un 23% experimenta efectos adversos no EPS; entre ellos, los más frecuentes fueron: dificultad de concentración (12%), sedación (11%), laxitud (9%), dificultades de memoria (9%) y reducción del sueño (8%) (28, 32).

4.3. Efectos hematológicos.

No se han descrito.

5. Dosis terapéutica

Las dosis recomendadas son:

Dosis inicial: 1mg por día
Dosis
terapéutica: 4 a 16 mg por día
Dosis de
mantenimiento: 4 mg por día

COMENTARIOS FINALES

Es evidente la necesidad, sentida en la terapéutica de la esquizofrenia, del desarrollo de nuevos compuestos que ofrezcan mayor seguridad de manejo clínico, mejor tolerancia y menor incidencia de efectos secundarios; y al mismo tiempo con mayor eficacia, especialmente ante los síntomas negativos de la enfermedad.

En esta área de urgencia, los antipsicóticos atípicos proveen una

nueva esperanza terapéutica para los esquizofrénicos resistentes a los antipsicóticos convencionales al mismo tiempo que abren nuevas vías de investigación en las bases neuroquímicas y psicopatológicas de la enfermedad. La clozapina ofrece grandes posibilidades, aunque su empleo

requiere esquemas rígidos de control. Por otro lado, la risperidona representa una efectiva alternativa a la clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia.

Los antipsicóticos atípicos constituyen el camino hacia el control de la esquizofrenia en el siglo XXI.

REFERENCIAS

1. OSMUND H & SMYTHIES J R. (1952) Schizophrenia: A new approach. *J Ment Sci*, 98:309-315
2. WOOLEY D W; SHAW E. (1954) A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Nat Acad Sci*, 40:228-231
3. NIEMEGEERS C J; AWOUTERS F & JANSSEN P A. (1990) Serotonin antagonism involved in the antipsychotic effect: Confirmation with ritanserin and risperidone. *Encéphale*, 16:147-151
4. BERSANI G; GRISPINI A; MARINI S et al (1986) Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects: Clinical perspectives with ritanserin (R55667), a new selective 5-HT₂ receptor blocking agent. *Curr Ther Res* 40:492-499
5. JANSSEN P A J; NIEMEGEERS C J E; AWOUTERS F.; SCHELLEKENS, K.H.L.; MEGENS, A.A.H.P.; and MEERT, T.F. (1988) Pharmacology of risperidone (R64766), a new antipsychotic with serotonin-S₂ and dopamine-D₂ antagonist properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 244:685-93
6. FITTON A & HEEL R C. (1990) Clozapine a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. 40:722-747.
7. AMSLER, H.A.; TEERENHORI, L.; BARTH, E.; HARGULA, K. and VUOPIO, P. (1977) Agranulocytosis in patients treated with clozapine. a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr. Scand*, 56:241-248.
8. KRUPP P & BARNES P. (1989) Leponex-associated granulocytopenia: A review of the situation. *Psychopharmacology (Berlin)* 99:118-121
9. CLAGHORN, J.; HONIGFELD, G.; ABUZZAHAB, F.S.; WANG, R.; STEINBOOK, R. (1987) The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 7:377-384.
10. CASEY D E. (1989) Clozapine: Neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology suppl* 99:547-553
11. GERLACH J & HANSEN L (1991) Clozapine treatment in relation to extrapyramidal functions. 5th World Congress of Biological Psychiatry. Florence, 9-14 June 1991 (2), 844-836. Ed. Racagni, Brunello, Fukuda.
12. NABER D & HIPPIUS H. (1990) The European experience with use of clozapine. *Hosp. Community Psychiatr.* 41:886-890

13. NABER D.; LEPPIG, M., GROHMANN, R.; HIPPIUS, H. (1989) Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia- A retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacology* 99:573-576
14. SIMPSON G & KESSEL J. (1991) Clinical pharmacology of clozapine. 5^o World Congress of Biological Psychiatry. Florence 9-14 June 1991 (1) 526-528. Ed. Racagni, Brunello, Fukuda.
15. COWARD D M. (1992) General pharmacology of clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 160 (Suppl 147), 5-11
16. BUNNEY B S. (1991) Limbic selectivity: A possible explanation for the unique clinical profile of clozapine. Satellite Symposium: Clozapine. 5^o World Congress of Biological Psychiatry. Florence 9-14 June 1991
17. FARDE L G. (1991) Dopamine D1 and D2 receptor blockade of clozapine examined by PET. Satellite Symposium: Clozapine. 5^o World Congress of Biological Psychiatry. Florence 9-14 June 1991
18. MELTZER H Y. (1989) Clinical studies of mechanism of action of clozapine: The dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berlin) 99 Suppl 518-527
19. MELTZER H Y. (1992) The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *British Journal of Psychiatry* Vol 160 Suppl 17:22-29
20. BALDESSARINI R J. (1992) The central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine. *British Journal of Psychiatry* Vol 160 Suppl 17:12-16
21. KANE J M. (1991) New developments in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17 (2):193-195
22. MELTZER H Y & RAMIREZ L F. (1989) Clozapine. New research of efficacy and mechanism of action. *Eur. Arch. Psychiatry. Neurol Sci.* 238:332-339
23. MELTZER H Y; COLA P; WAY L.; SNITZ, B.; BASTANI, B. (1993) Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* Vol 150:1630-1638
24. REYNTJENS A; GELDERS Y. G.; HOPPENBROUWERS M. L. J. A.; and VAN DEN BUSSCHE, G. (1986) Thymosthenic effects of ritanserin (R55667), a centrally acting serotonin S2 receptor blocker. *Drug Dev Res* 8:205-211
25. NEMEROFF C B. (1991) Novel antipsychotic agents. Symposium 145^o Annual Meeting. American Psychiatric Association, Washington D.C., May 2-7, 1986
26. COSTALL B; DOMENEY A M; KELLY M E; NAYLO R J & MELTZER H Y. (1991) 5-HT3 receptor antagonists: Preclinical and clinical considerations. *Biological Psychiatry* Vol 1 Ed. Racagni et al 538-540
27. LEYSEN J E; GOMMEREN W; EENS D; De CHAFFOY de COURCELLES D; STOOFF J C & JANSSEN P A J. (1988) Biochemical Profile of Risperidone, a new Antipsychotic In: *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol 247 N^o 2 Printed in USA
28. HEYLEN S L E (1992) Clinical development of risperidone. The 1st International Risperidone Investigator's Meeting. Paris, France, March Oxford Clinical Communication U.K.
29. HIPPIUS H. (1992) Risperidone (R64766) in the treatment of schizophrenic patients with marked negative symptoms: An open study. Janssen Research Foundation

30. BOLLEN C A; DECUYPER H Y; ENEMAN M; MALAFROID M; PEUSKENS J & HEYLEN S. (1992) Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 85:295-305
31. MARDER S R. (1992) Risperidone: Clinical development: North American results (Abstract) *Clin. Neuropharmacol*, 15 (Suppl 1, part A):92-93
32. CHOUINARD G.; JONES, B.; REMINGTON, G. (1993) A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of Risperidone and Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol* 13:25-40

*Dirección Postal: Clínica Ricardo Palma
Av. Javier Prado Este 1066
Lima 27*