

M. I. Ruiz González¹
J. L. de Dios de Vega²
R. Yáñez³

Tratamiento con clozapina en un caso de esquizofrenia infantil

1 Residente de Psiquiatría
2 Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría Infantil
3 Psiquiatra
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Correspondencia:

J. L. de Dios de Vega
Islas Cies 13, esc. 1, 3º
28035 Madrid

Clozapine treatment in one case of childhood schizopfhrenia

RESUMEN

La experiencia clínica sobre el uso de clozapina en niños es muy escasa. Esto es debido a que la seguridad y la eficacia de la clozapina no está suficientemente demostrada en este grupo de pacientes. Por tanto, no se recomienda su administración en la esquizofrenia infantil y del adolescente. Presentamos el caso de un niño de 14 años que sigue tratamiento con clozapina con éxito, tras presentar un cuadro psicótico con alucinaciones y delirios. Los resultados terapéuticos han sido muy satisfactorios. No se han presentado reacciones adversas a lo largo del tratamiento. A pesar de que exista muy poca experiencia con clozapina en estos pacientes, consideramos que este fármaco podría ser una medicación útil en los niños y adolescentes con esquizofrenia, con las mismas indicaciones que tiene en los pacientes adultos: pacientes resistentes a los neurolepticos clásicos, y/o pacientes que no toleran el tratamiento con neurolepticos. El tratamiento con clozapina debería ser iniciado en régimen de hospitalización, con un control estrecho del enfermo por el riesgo de que se presenten efectos secundarios y/o reacciones adversas. La clozapina parece ser una prometedora medicación para los niños y adolescentes esquizofrénicos.

PALABRAS CLAVE

Tratamiento; Neurolepticos; Clozapina; Tolerancia.

ABSTRACT

The clinical experience with clozapine in children is very limited. This is largely due to clozapine safety and efficacy not having been enough documented in this sort of patients. So, it is not advisable to be used in childhood and adolescent schizopfhrenia. We report a sucesful trial with clozapine in a fourteen year old male child, who had a psychotic episode with hallucinations and delusions. The therapautic results have been very satisfactory. No adverse events were developed under this treatment. In spite of having such little experience with clozapine treatment in these patients, we think that this drug could become a useful medication for children and adolescents with schizopfhrenia, with the same indications than adult patients: resistant patients to classical neuroleptics and/or patients with intolerance to neuroleptic therapy. Clozapine treatment should be introduced as an inpatient treatment, with a careful monitoring because of the

- 32 *potential risk of developing side effects and/or adverse events. Clozapine appears to be a very promising drug therapy for children and adolescents suffering from schizophrenia.*

KEY WORDS

Neuroleptic treatment; Tolerance; Clozapine.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia que comienza en la infancia y la adolescencia es generalmente una enfermedad grave y crónica, con un peor pronóstico y una respuesta terapéutica más pobre que la esquizofrenia de inicio en el adulto⁽¹⁻³⁾.

A pesar de que ha sido bien estudiada la utilidad de los neurolepticos en el tratamiento de los pacientes adultos con esquizofrenia, y su eficacia demostrada, sin embargo, el papel de los neurolepticos en el tratamiento de los niños y adolescentes con esquizofrenia no ha sido suficientemente aclarado. Se han realizado muy pocos estudios en este sentido⁽⁴⁻⁷⁾. En estos trabajos parece que la mayoría de los niños y adolescentes esquizofrénicos no responden al tratamiento con neurolepticos: Green⁽⁸⁾ no encuentra ninguna remisión en 38 enfermos, y Werry⁽⁹⁾ encuentra sólo un 17% de remisiones o bien responden sólo de forma parcial^(2,10,11).

Además, los niños y adolescentes, incluso los que responden, tienen una gran probabilidad de presentar los efectos adversos de los neurolepticos o de los fármacos anticolinérgicos que se añaden para controlar los síntomas secundarios extrapiramidales^(4,6,13,14).

Es más, de un 8 a un 51% de estos enfermos pueden desarrollar distonías agudas y discinesias tardías⁽¹⁵⁾. La mayoría de estos enfermos necesitan hospitalizaciones con estancias largas (en algunos estudios la estancia media es de tres meses), son bastante resistentes al tratamiento con neurolepticos clásicos y permanecen con sintomatología durante mucho tiempo o ésta no desaparece.

En el estudio de Werry⁽¹⁾, éste encuentra que aproximadamente dos terceras partes de estos niños acababan siendo remitidos a residencias u hospitales de larga estancia, y sólo un tercio de estos enfermos mejoraban lo suficiente como para poder regresar a sus hogares.

La dosis de neurolepticos que reciben los niños y adolescentes con esquizofrenia es bastante menor en relación a las dosis correspondientes en los pacientes adultos. Los efectos adversos suelen impedir que se puedan aumentar las dosis de neurolepticos si no responden, a pesar de que se supone que la metabolización de los neurolepticos es mayor en los pacientes más jóvenes. Aunque se desconocen los motivos, los niños y adolescentes parecen ser más sensibles a los efectos secundarios adversos (sedación, síntomas extrapiramidales, discinesias tardías...) de los antipsicóticos tradicionales, o quizás desarrollen una tolerancia menor que los enfermos adultos a los efectos secundarios.

Sin embargo, el panorama del tratamiento de estos adolescentes (que desarrollan discinesias tardías y distonías, o que no toleran los efectos secundarios, o que no responden a los neurolepticos clásicos) está cambiando. La clozapina, un antipsicótico atípico, podría ser de utilidad en el tratamiento de estos enfermos, a pesar de que sus beneficios potenciales deben de ser contrapuestos a sus riesgos.

La experiencia con clozapina en los niños y adolescentes es muy escasa. Aunque los resultados han sido satisfactorios en todos los estudios⁽¹⁷⁻²¹⁾ y se ha demostrado que se presentan efectos neurofisiológicos similares a los que se producen en los adultos⁽²²⁾, no se recomienda su administración en niños y adolescentes por no estar demostrada su seguridad y eficacia de forma suficiente en este grupo de enfermos.

Presentamos el caso de un paciente varón de 14 años de edad con un cuadro psicótico de tipo alucinatorio delirante que sigue tratamiento con clozapina.

MATERIAL

Paciente varón que a la edad de 13 años, coincidiendo con la enfermedad y muerte de su abuela, con quien estaba muy unido, inicia un cuadro caracterizado por un progresivo aislamiento y retraimiento, con gran indiferencia hacia el entorno y una creciente falta de interés por el medio, dejando de salir a la calle, dejando de jugar y de ver la televisión. Presenta un elentecimiento psicomotor importante, estando cada vez menos comunicativo hasta el mutismo. Hay trastornos formales del pensamiento con discurso incoherente y lenguaje disgregado. Parece ausente con facies inexpresiva, mirada fija y ausente, con actitud de gran perplejidad. Impre-

sión de actividad delirante. Adopta actitudes catatoniformes, con movimientos atetoides estereotipados. Estos períodos de inhibición psicomotriz alternan con períodos de gran inquietud: con conducta desorganizada, hiperactividad, rituales y movimientos estereotipados, registrándolo todo y rompiendo objetos, olfatea las cosas y a sí mismo. Presenta risas inmotivadas, soliloquios, falsos reconocimientos. Verbaliza trastornos del contenido del pensamiento en forma de preocupaciones mórbidas acerca de sí mismo y de otras personas (decía que tenía SIDA, que se iba a morir de un ataque al corazón, que diversos familiares y conocidos estaban muertos o enfermos...). Ideas delirantes autorreferenciales y de perjuicio. Pseudoalucinaciones auditivas en forma de voces que le dan órdenes, le amenazan, y le comunican muertes y desgracias. También refiere ver niños ahorcados por la ventana, y que le persigue la policía. La gente le mira por la calle, y se ríe de él, se siente vigilado y controlado. Pregunta por su verdadero padre, aún estando éste presente. También presenta alucinaciones cenestésicas en forma de sensaciones de calambres, en alguna ocasión refiere estar muerto. Insomnio de conciliación y pesadillas frecuentes.

A los seis meses, aproximadamente, del inicio de este cuadro su familia decide traerlo a Urgencias, ya que en los días previos ni comía, ni podía tragar, y apenas bebía; estaba como "paralizado", muy lento y bloqueado, desorientado, e incluso le tienen que doblar las piernas para subir escaleras.

Antecedentes personales: embarazo normal, parto eutócico a término con un peso aprox. de 2.700 g. Lactancia artificial, no problemas en alimentación. Desarrollo psicomotor: gatea a los 11-12 meses y camina a los 15 meses. Primeras palabras a los 18 meses, "parón" en la adquisición del lenguaje a los dos años; a los cuatro años de edad el otorrino le diagnostica de hipoacusia bilateral del 20% por catarras de repetición e hiperplasia de adenoides con obstrucción de trompas y retracción del tímpano; tras cirugía de adenoides recupera totalmente la audición con mejoría rápida del lenguaje. Enuresis nocturna hasta los 9-10 años (tratamiento con terapia de conducta). Inicio de la escolarización a los cuatro años, detectándose trastornos madurativos en las áreas del lenguaje y la psicomotricidad; a los nueve años asiste a un colegio de integración con clases de reeducación psicomotriz y logopedia; se realiza exploración neurológica (normal) que incluye TAC (normal)

y Aa en orina (normales); en el estudio psicológico que se realiza se encuentra retraso en la maduración perceptivo-motriz, torpeza motora generalizada, falta de dominancia lateral, atención lábil y dispersa y en el habla sustitución y omisión de fonemas y ausencia de sinfonos.

Se observan en el niño tres características de los niños hiperactivos, según Safer y Allen, falta de atención, dificultad en el aprendizaje y falta de madurez con deficiente motricidad fina y gruesa, falta de dominancia lateral, trastornos disártricos en el lenguaje, retraso perceptivo-motriz y en su nivel mental. Se le diagnostica de disfunción o lesión cerebral mínima, y se inicia tratamiento con reeducación psicomotriz y logopedia.

Antecedentes familiares: ninguno de interés.

RESULTADOS

Inicialmente, fue tratado de forma ambulatoria con Haloperidol (máximo 1,5 mg/día) y Orfidal, añadiéndose Anafranil (máximo 30 mg/día) con relativa buena respuesta inicialmente, y presentando con posterioridad (a las tres semanas) un cuadro de posible síndrome neuroléptico maligno (con rigidez muscular, temblores, mioclonias, sialorrea, taquicardia, sudoración profusa, fiebre de más de 39°C, y elevación de CPK) que requirió ingreso en UCI pediátrica durante más de dos semanas y la suspensión del tratamiento. A la semana del alta hospitalaria se le ingresa en el servicio de Psiquiatría para iniciar tratamiento con clozapina.

Al ingreso se le realizan las siguientes pruebas complementarias: hemograma completo, con recuento leucocitario (WB:5000), VSG, básico de sangre, bioquímica y sedimento de orina, pruebas tiroideas, pruebas hepáticas, pruebas de función renal, ECG, EEG y TAC craneal, todas ellas dentro de la normalidad.

Se inicia el tratamiento con 25 mg de clozapina, que se va aumentando de forma progresiva: 50 mg el día 4, 75 mg el día 7, 100 mg el día 14, 125 mg el día 21, 150 mg el día 26, 175 mg el día 29, hasta alcanzar los 200 mg/día de clozapina el día 34, es decir a las aprox, cinco semanas del inicio. Siendo esta dosis de 200 mg/día la que se ha mantenido hasta el momento actual.

Durante su ingreso se alternaron períodos de gran inquietud psicomotriz, hiperactividad y conducta desorganizada (quema de papeles, registra todo, rompe cosas...) con otros períodos de gran inhibición.

34 Al alta, tras ocho semanas de ingreso, ha remitido la actividad delirante y los trastornos de conducta que presentaba, durmiendo bien y consiguiéndose alcanzar un nivel de funcionamiento psicosocial adecuado.

A las tres semanas del alta hospitalaria reinicia la escolarización. A los seis meses del alta hospitalaria sigue bastante adecuado; el propio niño refiere que aunque se encuentra bien, se nota distinto a como era antes de comenzar a estar enfermo. Refiere bloqueos del pensamiento y dificultad para concentrarse, ha perdido memoria y le cuesta más mantener la atención; se ha vuelto inconstante, empieza las cosas y no las acaba; ha perdido interés por los estudios. Aunque tiene iniciativas para establecer contacto con otras personas, presenta cierta tendencia al aislamiento.

El tratamiento ha sido tolerado bien por el niño. No se han presentado efectos adversos, lo más significativo ha sido la sedación inicial, junto a un incremento de la necesidad de sueño y del apetito, acompañado de ganancia de peso. Cada semana se han realizado los recuentos leucocitarios de control hasta la semana 18, a partir de la cual se iniciaron los controles de forma mensual.

DISCUSIÓN

Los primeros ensayos clínicos con clozapina se iniciaron hace ahora ya más de 20 años^(7,46,47). Muy poco después, se hizo evidente que este fármaco era al menos tan eficaz como los neurolépticos clásicos, y además no presentaba efectos secundarios adversos extrapiramidales.

Se esperaba que este fármaco, la clozapina, supusiera un gran avance e innovación en el tratamiento de la esquizofrenia, pero la aparición de varios casos de granulocitosis en Finlandia en el año 75⁽²³⁾ supuso la retirada del fármaco y la interrupción de los ensayos clínicos.

Sin embargo, su eficacia clínica hizo que se permitiera su utilización en pacientes seleccionados cuidadosamente, que eran resistentes al tratamiento con neurolépticos clásicos, muy sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales, o que presentaban discinesias tardías.

El interés por la clozapina resurgió con fuerza tras el estudio multicéntrico que realizó Kane en el año 1988⁽²¹⁾,

que demostró los buenos resultados terapéuticos en pacientes resistentes, y la mejoría tanto en los síntomas positivos como en los negativos, así como la ausencia de efectos secundarios extrapiramidales, y el control de las discinesias tardías. Se realizaron otros estudios controlados⁽²⁵⁻²⁸⁾ con resultados muy esperanzadores, y el uso de la clozapina se autorizó por la FDA en el año 90.

La clozapina es un antipsicótico atípico (una dibenzodiazepina) que no causa efectos adversos extrapiramidales ni discinesias tardías^(16,39,41). Es diferente a los neurolépticos clásicos (que actúan sobre todo a nivel de los receptores dopaminérgicos D2) por ser un antagonista más importante de los receptores dopaminérgicos D1 que de los D2⁽²⁹⁾ siendo también antagonista de los receptores dopaminérgicos D4. Así mismo, la clozapina tiene actividad antiserotonérgica (5-HT₂), antiadrenérgica (alfa 1 y alfa 2), anticolinérgica (muscarínica), y antihistamínica (H1), siendo todas éstas mucho más potentes que su actividad antidopaminérgica. Algunos autores han sugerido que el mecanismo de acción antipsicótica sería la actividad antagonista sobre múltiples neurotransmisores⁽³¹⁻³⁴⁾.

La principal indicación de la clozapina en el momento actual es el tratamiento de pacientes esquizofrénicos que no responden a los antipsicóticos tradicionales o bien que no toleran los efectos secundarios adversos de dichos fármacos.

Se ha demostrado que la clozapina es tan eficaz como los neurolépticos clásicos en el tratamiento tanto a corto como a largo plazo de las psicosis^(35,45). También se ha notificado que la clozapina es incluso más eficaz que los antipsicóticos tradicionales sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia^(24-26,30,35,45). Según varios autores, aproximadamente un 30% de los pacientes esquizofrénicos que no han respondido al tratamiento con neurolépticos, responden al tratamiento con clozapina.

Respecto a la potencia antipsicótica de la clozapina, 1 mg de clozapina equivale aproximadamente a 2 mg de clorpromazina.

El mayor inconveniente del uso de clozapina es la elevada incidencia de agranulocitosis, que es de aproximadamente del 1%^(23,35-37). Los hemogramas con recuento leucocitario son imprescindibles para controlar este problema en los primeros seis meses de tratamiento. Si el recuento leucocitario es inferior a 3000 leuco-

citios/mm³ se debe suspender inmediatamente la medicación. La gran mayoría de los enfermos se recupera de la agranulocitosis cuando ésta es detectada precozmente.

Otro efecto adverso grave asociado al tratamiento con clozapina es la aparición de convulsiones, siendo este efecto dosis-dependiente^(38,40). La clozapina debe de suspenderse de forma temporal si se presentan convulsiones y se debe de reanudar su administración con una dosis de clozapina de aproximadamente la mitad de la dosis que el paciente recibía, para ir aumentando ésta posteriormente de forma muy gradual. La incidencia de convulsiones suele ser de un 0,6% de enfermos a dosis menores de 300 mg/día, de un 1,8% a dosis entre 300 y 600 mg/día, y de un 14% a dosis superiores a 600 mg/día.

Otros efectos adversos de la clozapina que son observados más comúnmente son: sedación, taquicardia (por inhibición vagal), mareos, hipotensión, estreñimiento y sialorrea. También se han comunicado aumento de peso^(39,42,43), hipertermia benigna de 0,5 a 1°C y efectos colaterales anticolinérgicos.

La experiencia respecto al empleo de la clozapina en niños adolescentes con esquizofrenia es muy limitada. Los estudios realizados hasta la fecha con clozapina en este grupo de pacientes son muy escasos. Sin embargo, los resultados son muy prometedores por su eficacia: Norris⁽¹⁷⁾ trata con buenos resultados a 13 adolescentes, Birmaher⁽¹⁸⁾ a tres adolescentes, Amminger⁽²⁰⁾ (en la serie más larga) trata a 53 pacientes de entre 13 y 18 años, González⁽¹⁹⁾ trata eficazmente a una adolescente, y en el estudio más reciente Blanz y Schimdt⁽²¹⁾ son también 53 los pacientes entre 10 y 21 años tratados con clozapina satisfactoriamente.

CONCLUSIONES

Consideramos que a pesar de la escasísima experiencia con clozapina en estos pacientes, este antipsicótico puede ser un tratamiento útil y eficaz en la esquizofrenia infantil y del adolescente, con las mismas indicaciones que en los adultos:

1. Pacientes que no responden a los antipsicóticos tradicionales a dosis adecuadas.
2. Pacientes que no toleran el tratamiento con neuroléptico por sus efectos adversos (sobre todo parkinsonismo, akatisia, y discinesias tardías) que no puedan ser controlados con medicación.

Compartimos la opinión expresada por Blanz⁽²¹⁾ y Birmaher⁽¹⁸⁾ recientemente en este sentido, sobre la posible utilidad de la clozapina en el tratamiento de niños y adolescentes con esquizofrenia. Los riesgos y beneficios deben ser evaluados cuidadosamente y han de ser explicados a los pacientes y familiares antes del inicio del tratamiento con clozapina. La historia clínica ha de estar bien documentada y es necesaria la realización de controles previos que incluyan hemograma completo con recuento leucocitario, ECG y EEG. Durante el tratamiento se deben realizar controles estrechos del recuento leucocitario y es conveniente que el inicio del tratamiento con clozapina se haga en régimen de hospitalización para la detección y control precoz de los posibles efectos secundarios. La dosis de 25 mg/día se debe de incrementar de forma gradual, para evitar el desarrollo de hipotensión, síncope, y sedación, que son efectos secundarios a los que se desarrolla tolerancia a lo largo del tratamiento. Si se toman las debidas precauciones y se realiza un control estrecho del enfermo, la clozapina podría suponer una gran esperanza para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and adolescent schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry* 1991;**30**:457-465.
- 2 Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in the light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 1992.
- 3 Beitchman JH. Childhood schizophrenia: a review and comparison with adult-onset schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1985;**8**:793-814.
- 4 Pool D, Bloom W, Mielke D, Roniger J, Gallant DM. A controlled evaluation of loxapine in seventy-five adolescent schizophrenic patients. *Current Therapy Research* 1976;**19**:99-104.
- 5 Meyers B, Tune LE, Coyle JT. Clinical response and serum neuroleptic levels in childhood schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980;**137**:483-484.
- 6 Kydd RR, Werry JS. Schizophrenia in children under 16 years. *J Autism Develop Disord* 1982;**12**:343-357.
- 7 Angst J. European long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;**14**:501-513.

- 8 Gren WH, Padron-Gayol M, Mardesty AS, Bassiri M. Schizophrenia with childhood onset: a phenomenological study of 38 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;**31**:968-976.
- 9 Werry JS, McClellan JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;**31**:147-150.
- 10 Welner A, Welner Z, Fishman R. Psychiatric adolescent inpatients: eight to ten follow up. *Arch Gen Psychiatry* 1979;**36**:698-700.
- 11 Realmuto GN, Erickson WD, Yellin AM, Hopwood JH, Greenberg LM. Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 1984;**141**:440-442.
- 12 Cantor S, Evans J, Pearce J, Pezzot-Pearce T. Childhood schizophrenia: present but not accounted for. *Am J Psychiatry* 1982;**139**:758-762.
- 13 Green WH. Schizophrenia with childhood onset. En: *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 5th ed Kaplan and Sadock 1989:1975-1981.
- 14 Russel AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;**28**:399-407.
- 15 Campbell M, Grega DM, Green WH, Bennett WG. Neuroleptic induced dyskinesias in children. *Clin Neuropharmacol* 1983;**6**:207-222.
- 16 Small JG, Milstein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia, neuroleptic sensitivity, and treatment-resistant psychosis. *J Clin Psychiatry* 1987;**48**:263-267.
- 17 Norris DL, Israeltam K. Clozapine (Leponex) overdose [letter]. *S Afr Med J* 1975;**49**:385.
- 18 Birmaher B, Bakew R, Kapur S, Quintana H, Ganguli R. Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;**31**:160-164.
- 19 González A, Michanie C. Clozapine for Refractory Psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;**31**:1169-1170.
- 20 Amminger GP, Resch F, Reimitz J, Friederich MH. Side effects of clozapine in therapy of psychotic disorders in adolescents. A retrospective clinical study. *Z Kinder Jugend Psychiatr* 1992;**20**:5-11.
- 21 Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;**32**:223-224.
- 22 Braun-Scharm H, Martinius J. EEG changes and seizures with clozapine medications in schizophrenic adolescents. *Z Kinder Jugend Psychiatr* 1991;**19**:164-169.
- 23 Griffith RW, Saameli K. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975;**2**:657.
- 24 Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988;**45**:789-796.
- 25 Meltzer HY, Bennett S, Bastani B, Ramírez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990;**45**:865-867.
- 26 Davies MA, Conely RR, Schulz SC, Bell-Delaney J. One-year follow-up of 24 patients in a clinical trial of clozapine. *Hosp Community Psychiatry* 1991;**42**:628-629.
- 27 Marder SR, Van Putten T. Who should receive clozapine? *Arch Gen Psychiatry* 1988;**45**:865-867.
- 28 Wilson WH. Clinical review of clozapine treatment in a state hospital. *Hosp Community Psychiatry* 1992;**43**:700-703.
- 29 Jenner P, Rupniak N, Marsden CD. Differential alteration of striatal D1 and D2 receptors induced by the long-term administration of haloperidol, sulpride or clozapine to rats. *Psychopharmacology* 1985;**2**:174-181.
- 30 Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;**151**:20-26.
- 31 Maltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin, Hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989;**99**:18-27.
- 32 Farde L, Wiesel FA, Nordstrom L y cols. D1 and D2 dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology* 1989;**99**:28-31.
- 33 Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatr* 1978;**135**:164-173.
- 34 Peroutka SJ, Snyder SH. Relationships of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 1980;**137**:1518-1522.
- 35 Lindström LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: A retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988;**77**:524-529.
- 36 De La Chapelle A, Karl C, Nurminen M y cols. Clozapine induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study. *Human Genetics* 1977:183-194.
- 37 Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E y cols. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1977;**56**:241-248.
- 38 Gunther W, Baghai T, Naber D, Spatz R, Hippus E. EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients. *Pharmacopsychiatry* 1993;**26**:69-74.
- 39 Lieberman J, Saltz B, Johns C, Pollack S, Kane J. Clozapine effects on tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1989;**25**:57-62.
- 40 Bunney BS. Clozapine: a hypothesized mechanism for its unique clinical profile. *British Journal of Psychiatry* 1992;**60**(17):17-21.
- 41 Meltzer HY, Luchins DJ. Effect of clozapine in severe tardive dyskinesia: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 1984;**4**:286-287.
- 42 Leadbetter RA, Vieweg V. Clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 1990;**147**:1693-1694.
- 43 Cohen S, Chiles J, McNaughton A. Weight gain associated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1990;**147**:503-504.

- 44 Lieberman J, Kane J, Jones C. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989;**50**:329-338.
- 45 Breier A, Buchanan RW, Irish D, Carpenter WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: Outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatr* 1993;**44**:1145-1149.

- 46 Elblom B, Haggstrom JE. Clozapine (Leponex) compared with chlorpromazine: a double-blind evaluation of pharmacological and clinical properties. *Curr Ther Res* 1974;**16**:945-957.
- 47 Singer K, Law SK. A double-blind comparison of clozapine (Leponex) and chlorpromazine in schizophrenia of acute symptomatology. *J Int Med Res* 1974;**2**:433-435.