

UNA NUEVA MOLÉCULA DE EFECTO ANTIPSICÓTICO:

aripiprazol, la novedad en la acción y eficacia de los agonistas parciales de la dopamina.

Prof. Dr. Roberto Fernández Labriola

- Profesor Titular Asociado, Maestría en Adicciones, Universidad del Salvador (USAL)
- Profesor Titular, Educación Médica Continua, Facultad de Medicina, Universidad Fundación Barceló
- Profesor, Curso de Médico Psiquiatra (Director; Prof. Dr. César Augusto Cabral), Facultad de Medicina, Universidad Maimónides
- Profesor Honorífico, Instituto de Psiquiatras de Lengua Española (I.P.L.E.), dirigido por el Catedrático Emérito, D. Francisco Alonso Fernández, Madrid, España
- Profesor Visitante Ilustre, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán (U.N.T.)
- Profesor Visitante, Facultad de Medicina, Universidad Peruana "Cayetano Heredia" (U.P.C.H.)
- Presidente de Honor del Capítulo de Psiquiatría Biológica de APSA.
- Coordinador de la Sección de Psiquiatría Biológica de APAL
- Presidente de Honor del Colegio Argentino de Neuropsicofarmacología (CANP), del Colegio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CONCABA), del Colegio Peruano (CPeNP), del Colegio Cubano (CCNP) y del Colegio Paraguayo (CPNP).

INTRODUCCIÓN

El concepto de agonistas parciales de la dopamina no es nuevo. Sin embargo, los intentos anteriores en este sentido no resultaron exitosos en el desarrollo de nuevos antipsicóticos.

El agonismo parcial de los receptores de dopamina en el tratamiento de las psicosis está vinculado con una de las principales hipótesis de la patofisiología de las esquizofrenias; en esa hipótesis, la enfermedad se asocia con problemas en la transmisión y la disponibilidad central de dopamina en distintas áreas del cerebro. En efecto, los síntomas positivos han estado asociados, desde la época del haloperidol, con hiperactividad dopamínica mesolímbica y los síntomas negativos -desde la época de los llamados "atípicos"-, y cognitivos con hipofunción dopaminérgica prefrontal y menor activación de receptores dopamínicos corticales ("Nuevos aportes latinoamericanos en Psiquiatría Biológica", Tomo 3, Parte II, Capítulo 3, R. Fernández Labriola y A. Pacheco Hernández, 2000).

La comprensión de estas informaciones vinculadas al rol de la dopamina (DA), que han sido el resultado de las primeras terapéuticas exitosas de la esquizofrenia, condujo al desarrollo de opciones de tratamientos más efectivos y mejor tolerados. Todas las moléculas de efecto antipsicótico afectan a la transmisión dopamínica. Los primeros antipsicóticos -los neurolépticos- apuntaron sólo a DA y son muy efectivos en síntomas positivos, pero pueden causar síndromes extrapiramidales (SEP) importantes, hiperprolactinemia y potencian síntomas negativos depresivos y cognitivos. Los antipsicóticos de segunda generación -mal llamados "atípicos"- combinan la acción sobre DA con la que poseen sobre serotonina (5-HT).

El enfoque más reciente ha hecho énfasis en la estabilización de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, a través de los agonismos parciales en los receptores D2 y 5HT1A y el antagonismo de los receptores 5-HT2. Se han generado, entonces, los llamados antipsicóticos de tercera generación; los datos que disponemos de una molécula que funciona así: aripiprazol, sugieren que este enfoque arrojó una rápida y sostenida eficacia contra el espectro amplio de los síntomas psicóticos, con un mayor perfil de seguridad y tolerabilidad.

El aripiprazole, que ha sido registrado en los Estados Unidos de Norteamérica recientemente, es el primer antipsicótico en el mercado farmacéutico que trabaja de acuerdo con este principio farmacológico.

Hubo que recorrer un largo camino; una comprensión más profunda de la neuroquímica molecular de la sinapsis dopaminérgica y serotoninérgica y, luego, de la genética molecular, fueron algunos de los requisitos para el desarrollo de esta nueva clase de antipsicóticos, en el grupo de derivados de la quinolinona y sus asociaciones con otras neuropsicomoléculas de efecto antipsicótico o no, con glicina y, también, con nootrópicos tal como se viene ensayando desde "Los Protocolos del 2003" que desarrollan las experiencias comenzadas en

1998 con risperidona y olanzapina asociados a glicina (Fernández Labriola, Baistocchi, Scrazzolo, Vene, 2003).

El aripiprazole (OPC 14597), un agonista parcial de los receptores D2 (Jordan et al., 2002) con efectos adicionales agonistas parciales sobre los receptores de serotonina 5HT1A y efectos antagonistas sobre los receptores 5 HT2A (Jordan et al, 2002, McGavin y Goa, 2002), pertenece a esta nueva clase de antipsicóticos -incorrectamente llamados "atípicos"- que operan en forma distinta a las primeras moléculas descubiertas por serendipia -llamadas neurolépticos por sus efectos secundarios- (y que durante tantos años, debido a nuestra ignorancia, se pensó que esos efectos -el síndrome extrapiramidal (SEP)- eran condición necesaria para el desarrollo del efecto terapéutico) y a los que vinieron después siguiendo la ruta que marcó el primer "atípico": la clozapina y, entre los que se destacaron, la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el sertindol (discontinuado por efectos adversos), y otros que, como común denominador, incluían acción sobre el sistema de neurotransmisión indolaminérgica, básicamente sobre serotoninérgica -operando sobre los receptores 5HT2-, además de la acción sobre catecolaminas, en especial dopamina.

Numerosas investigaciones farmacológicas mostraron que el aripiprazole es un agonista parcial. Las moléculas que se comportan como agonistas parciales tienen una alta afinidad por los receptores, pero muestran una actividad fisiológica relativamente baja. Esto da como resultado la interesante propiedad terapéutica de estos compuestos, que actúan como antagonistas cuando están en presencia alta del neurotransmisor, pero muestran un moderado efecto agonista cuando carecen del transmisor.

En los sistemas de test de cultivo de células (inhibición de la formación de forskolina inducida por AMPc) se hizo evidente que el aripiprazole tiene una actividad intrínseca de aproximadamente un 30% en los receptores D2, lo que significa que cuando hay una sobreoferta de dopamina la actividad se reduce al 30%, pero no se bloquea completamente (Burriss et al., 2002).

Los agonistas parciales de receptores de la dopamina están también bajo estudio y discusión como agentes de un posible efecto terapéutico en los trastornos adictivos, sobre todo en psicosis vinculadas al consumo de cocaína, anfetaminas y otras sustancias "psico-neuro-bio-socio-tóxicas" -denominación de estas "drogas" sugerida entre nosotros por Kalina, en 1996 y, hoy, de uso habitual entre los expertos en adicciónología-; en efecto, en las experiencias clínicas desarrolladas a partir de 2003, un grupo de autores han incorporado esta molécula al uso del que ya estaban haciendo, en pacientes adictos, de otros antipsicóticos, en especial: olanzapina, risperidona, ziprasidona y quetiapina (Baistocchi y Fernández Labriola, en "Manual de Adicciónología", Tomo III, Gabas Editorial, 2004).

El agonismo parcial de los receptores D2 dopamina del aripiprazole puede ser claramente demostrado en experimentos animales, donde el aripiprazole bloqueaba los estereotipos de comportamiento inducidos por la apomorfina en las ratas y ratones tan efectivamente como el clásico agonista de receptores de dopamina: haloperidol, pero -aún a muy altas dosis (40 mg/kg)- aripiprazole no indujo ningún estereotipo por sí mismo, comportándose, entonces, como un claro agonista parcial de dopamina.

Un claro antagonismo funcional de las funciones de la dopamina central se hicieron evidentes ya en las primeras experimentaciones animales y, luego, la falta de comportamientos estereotipados después de la administración exclusiva de la sustancia indicó que el aripiprazole se comporta como lo que podríamos llamar un "neuroléptico atípico", ya que, por ejemplo, no causa SEP, lo que luego se confirmó en humanos mediante los correspondientes estudios clínicos.

Una posterior observación importante en los experimentos animales fue que el tratamiento crónico con aripiprazole durante varias semanas no dió como resultado una up-regulation de las uniones de los receptores de dopamina en el striatum y en la hipófisis (Inoue et al., 1998). Estos hallazgos muestran que el aripiprazole no induce sus efectos en la misma forma que los agonistas clásicos de los receptores de dopamina, lo que conduce a una up-regulation compensatoria de los receptores después de la administración crónica.

Una comparación de los patrones de indicación del factor de transcripción c-fos por clozapina, haloperidol y aripiprazole en ratas demostró que las tres sustancias incrementaban la actividad c-fos en el Núcleo accumbens, considerando que sólo el haloperidol también la induce en el estriatum dorsal, lo que fue juzgado como un indicador del porqué el aripiprazole también muestra un comportamiento clínico atípico (Semba et al., 1996).

La eficacia de aripiprazole en pacientes con esquizofrenia se comparó con la de haloperidol y risperidona en dos estudios controlados con placebo al azar, y se probó en estudios de varias titulaciones de dosis (McGavin y Goa, 2002).

Todos estos estudios fueron de cuatro semanas de duración.

Algunas investigaciones adicionales incluyen dos estudios doble ciego al azar, en los que se compara aripiprazole con placebo o haloperidol:

- 1.- estudios en los cuales los pacientes fueron pasados a una monoterapia con aripiprazole,
- 2.- un meta análisis doble ciego, con dosis fija, controlada con placebo y
- 3.- un examen de efectos neurocognitivos de la droga versus olanzapina.

Se hizo un estudio de cuatro semanas al azar, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo comparando aripiprazole con haloperidol o con risperidona en pacientes hospitalizados con una recidiva aguda de esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos que habían respondido previamente a la terapia antipsicótica (Kane et al., 2002). Un registro de la escala de PANSS fue de 92 a 100, después de un período de eliminación de 3 a 5 días, los pacientes recibieron o bien placebo o tratamiento activo.

En un estudio a corto plazo versus haloperidol, mostró que tanto aripiprazole (15 o 30 mg/día; n=102 en los dos grupos) como haloperidol (10 mg/día; n=104) redujeron significativamente los registros de la escala PANSS totales y positivos, CGI-I, CGI-S y BPRS (última observación llevó a cabo el siguiente análisis: $p < 0.002$ vs placebo).

Aripiprazole 15 mg/día ($p < 0.006$) y haloperidol ($p < 0.05$), pero no aripiprazole 30 mg/día, también mejoraron significativamente la escala PANSS negativos comparado con el placebo (Kane et al., 2002).

Por el contrario, el valor de la respuesta con cualquier dosis de aripiprazole (35 y 28%, respectivamente $p < 0.05$), haloperidol (26%), fue mayor con que el placebo (17%).

En un estudio comparativo a corto término de risperidona, la escala

PANSS total, -los valores positivos y negativos- y los de CGI-I y CGI-S disminuyeron significativamente con aripiprazole (15 o 30 mg/día; n=101, en ambos grupos) y el tratamiento con risperidona (3 mg dos veces por día; n=99), ($p < 0.05$ vs placebo para todos) (Yeung et al., 2001).

En ese estudio, los parámetros negativos mejoraron en la primera semana con aripiprazole, esto fue, aparentemente, más rápido que con la risperidona.

El aripiprazole también probó ser eficaz en los estudios a largo término. En un período de 26 semanas el aripiprazole 15 mg/día aumentó el tiempo de recaída (término principal) 2 veces ($p < 0.001$), produjo menos recaídas (34 vs. 57%, $p < 0.001$) y desde la sexta semana de la terapia mejoró la escala PANSS total y los registros positivos más que el placebo ($p < 0.05$), en un estudio de 310 pacientes, con esquizofrenia estable, crónica (Carson et al., 2002^a, Carson et al., 2002 b).

La recaída fue definida como un registro CGI-I de un incremento de más de 5 o más de 20% en el registro total de la escala de PANSS. La condición de los pacientes no se deterioró como lo prueban los registros negativos de la escala de PANSS, que no difirieron significativamente entre los distintos grupos.

SÍNTOMAS POSITIVOS, NEGATIVOS, DEPRESIVOS Y COGNITIVOS

De la misma forma, más pacientes con recaída aguda de la esquizofrenia crónica tratados con aripiprazole 30 mg/día (n=853) que haloperidol 10 mg/día (n = 430) respondieron y continuaron con el tratamiento a 8, 26 y 52 semanas (p menor 0.012) (Kujawa et al., 2002^a; Kujawa et al., 2002b).

El valor de respuesta (definido como una disminución del 30% en la escala PANSS total mantenido por un mínimo de 28 días) a 52 semanas fue de 52% versus 44% ($p = 0.003$) en esta prospectiva, en análisis combinados de un estudio americano y uno europeo (Kujawa et al. 2002b).

El aripiprazole también se mostró superior al haloperidol en la subescala PANSS negativa de 26 y 52 semanas y en el registro MADRS total (escala de Montgomery y Asberg que tasa los síntomas depresivos) 8, 26 y 52 semanas ($p < 0.05$ para todos).

En este estudio, no hubo diferencias entre los dos grupos en los puntos de términos principales (respuesta definida como una disminución del 20% en la escala PANSS total en cualquier momento y el momento en que falla la respuesta) o en la escala PANSS total (Kujawa et al., 2002b).

En suma, los resultados muestran una buena eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos, y el aripiprazole también tiene ciertos efectos sobre los síntomas depresivos que tienen lugar como parte de las psicosis esquizofrénicas, permite, además, ser asociado a nootrópicos para los síntomas cognitivos y hay en curso un protocolo para ser asociado a glicina en dosis altas (Baistrocchi, Scrazzolo, Fernández Labriola en el informe "Los protocolos del 2003", capítulo de "Psiquiatría Biológica Argentina, Homenaje al centenario del nacimiento de Edmundo Fischer", Gabas editorial, 2004).

EL CORTO PLAZO

Sin embargo, los efectos de aripiprazole sobre los trastornos cognitivos y la influencia sobre la anhedonia (efecto sobre los síntomas depresivos) requieren más investigación. En cambio, es claro que no se presentaron efectos extrapiramidales y que los niveles de prolactina no se vieron incrementados. El aripiprazole, es, también, generalmente bien tolerado.

En resumen: los avances en la neuropsicofarmacoterapéutica de la esquizofrenia en estudios a corto plazo con nuevos agentes antipsicóticos nos muestran a esta molécula bien posicionada.

En efecto, como se señaló antes, la eficacia del aripiprazole en la esquizofrenia ha sido examinada en un extenso estudio clínico llevado a cabo sobre 1.638 pacientes con recaída aguda de esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos en cinco estudios

a corto plazo (4 a 6 semanas), hechos al azar y con técnicas de doble ciego, controlados con placebo. Las dosis de aripiprazole iban de 15 mg a 30 mg.

Cuatro de estos estudios a corto plazo incluyeron productos control que eran o haloperidol o risperidona.

En dosis de 15 mg o más el aripiprazole demostró ser estadísticamente superior en su eficacia antipsicótica, comparado con los placebos en todos los sistemas de medición (PANSS total, PANSS positivo, PANSS negativo, CGI-S y CGI-I).

Las dosis de 15 mg/día de aripiprazole, las de 20 mg/día y 30 mg/día tuvieron eficacia similar. En los estudios con controles activos, las mejorías sobre placebo con dosis efectivas de aripiprazole (mayor o igual a 15 mg) fueron similares a las obtenidas con dosis terapéuticas de haloperidol o risperidona.

Un estudio, meta-análisis, de dosis fija, a corto término con aripiprazole encontró que las mejorías significativas, tanto en los síntomas positivos como negativos, tuvieron lugar después de la primera semana del tratamiento farmacológico.

El aripiprazole también fue evaluado en un gran estudio "open-label naturalistic" que se diseñó para generar datos concernientes a las preferencias de los pacientes y las personas que los cuidan en cuanto a la medicación, las razones claves para cambiar los regímenes de tratamientos antipsicóticos y la efectividad del tratamiento de esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, en un entorno psiquiátrico general.

EL LARGO PLAZO

En cuanto a los nuevos enfoques farmacológicos para mejorar a largo plazo los resultados en pacientes con esquizofrenia, también está bien posicionada.

Dos estudios doble ciego, al azar, examinaron la eficacia del aripiprazole en el tratamiento a largo plazo de pacientes con esquizofrenia. En un estudio, los pacientes con esquizofrenia crónica estable, fueron dosificados al azar con aripiprazole o placebo; en 26 semanas de tratamiento con aripiprazole, resultó que significativamente menos pacientes tuvieron recaídas al término en comparación con los que recayeron con placebo.

El aripiprazole también produjo una mejoría significativa en la escala PANSS total, con respecto a los resultados de placebo.

En el segundo estudio el efecto de mantenimiento y eficacia a largo plazo, seguridad y tolerabilidad del aripiprazole se compararon con los de haloperidol en pacientes con recaída aguda de esquizofrenia crónica. En el lapso de 52 semanas, muchos más pacientes respondieron en el grupo aripiprazole a la terapia, comparados con los que estaban en el grupo del haloperidol.

Además, significativamente, más pacientes al azar con aripiprazole siguieron en terapia. Entre los pacientes que respondieron a la farmacoterapéutica, hubo una tendencia a mayores riesgos de recidiva en el grupo que recibió haloperidol.

El aripiprazole era comparable al haloperidol en la reducción de los síntomas positivos, y significativamente más eficaz en la reducción de los síntomas negativos y los síntomas depresivos.

Se estudió también el aripiprazole en comparación con la olanzapina en dos estudios de 26 semanas: un estudio de neurocognición y un estudio doble ciego diseñado para comparar los cambios de peso corporal durante la farmacoterapéutica.

LA MANÍA (FASE MANÍACA DE LA ENFERMEDAD BIPOLAR)

En relación a la utilización, eficacia y seguridad de este nuevo antipsicótico en el tratamiento de la manía, los datos disponibles también lo dejan bien ubicado.

El manejo de pacientes con trastorno bipolar incluiría, en condiciones ideales, el control a corto plazo de los episodios agudos, el mantenimiento

del efecto terapéutico y un mínimo de efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Las actuales opciones de tratamiento para los pacientes con trastorno bipolar incluyen los estabilizadores del humor, antirrecurrentes y otras moléculas de efecto anticonvulsivante. En ese grupo amplio se incluyen fármacos tales como el litio, el valproato de sodio, el topiramato, la lamotrigina, la carbamacepina, el clonazepam, etc.

Sin embargo, la respuesta a estas terapias frecuentemente no es óptima en todos los momentos clínicos de la enfermedad, habiendo una gran proporción de pacientes que no logran responder al tratamiento en los momentos de instalarse las fases de la patología o que experimentan subsecuentes recaídas después de la respuesta inicial lo que obliga a asociar los fármacos nombrados –medicación de base– con otras neuropsicomoléculas de efecto antipsicótico en las fases maníacas y de efecto antidepresivo en las fases depresivas.

Los antipsicóticos se usan frecuentemente en el tratamiento de la manía y han mostrado eficacia, siempre por supuesto sobre la base de no desatender la farmacoterapéutica de base con los estabilizadores del humor. Parece ser de utilidad en el trastorno bipolar refractario al tratamiento (Galli, 2004)

En ese sentido, el aripiprazole es un nuevo antipsicótico con un mecanismo único de acción, ha mostrado una singular eficacia de este agente para el tratamiento de la manía; esto ha sido demostrado en dos estudios de 3 semanas cada uno, a doble ciego, controlados con placebo. En estos estudios, el aripiprazole fue superior al placebo en todas las mediciones de eficacia, con un significativo efecto observado ya a los 4 días de terapia.

En un estudio de 12 semanas de pacientes bipolares en fase de manía o hipomanía, aripiprazole fue más efectivo que el haloperidol medido por la proporción de pacientes con significativa reducción de los síntomas (50% de disminución en la línea base del registro YMRS).

También, los resultados de un estudio a largo plazo completado recientemente demostraron la eficacia del aripiprazole en la terapia de mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar.

A lo largo de los estudios clínicos en manía, el perfil de la seguridad y la tolerabilidad del aripiprazole fueron buenos y similares al observado en los estudios de esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baistrocchi, R. y Fernández Labriola, R.: (2004) "Manual de Adicciones", Tomo III, Gabas Editorial, Buenos Aires, 2004.
2. Burris, K. D., Molski, T. F., Xu, C., Tyan, E., Tottori, K., Kikuchi, T., Yocca, F. D., Molinoff, P. B.: (2002), Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302: 381-389.
3. Carson, W. H., Pigott, T. A., Saha, A. R.: (2002a) Aripiprazole vs. placebo in the treatment of chronic schizophrenia (abstract no. P.4.E.033). *Int. J. Neuropsychopharmacol*; 5 Suppl. 1: S187
4. Carson, W. H., Pigott, T. A., Saha, A. R.: (2002b) Aripiprazole vs. placebo in the treatment of stable, chronic schizophrenia (poster). XXIII CINP Congress; 23-27, Montreal, Canada.
5. Fernández Labriola, R.: (2002) Bases moleculares de las psicosis. Conferencia en el Congreso de Asociación Argentina de Investigación en Neurociencia (AAIN) y Capítulo de Neurociencia de APSA, presidido por la Dra. Elba Beatriz Tornese, Honorable Cámara de Diputados de la Nación, Buenos Aires, 2002.
6. Fernández Labriola, R., Kalina, E., Dorado, G.: (2004) "Psiquiatría Biológica Argentina. Homenaje al Centenario del Nacimiento del Maestro Edmundo Fischer", Libro del Capítulo de Psiquiatría Biológica de APSA y de la Sección de Psiquiatría Biológica de APAL, Capítulo sobre Psicosis, antipsicóticos y asociaciones con glicina y con glicina+aniracetam. Gabas Editorial, Buenos Aires, 2004.

7. Fernández Labriola, R y Pacheco Hernández, A.: (2000) Las esquizofrenias: Bases biológicas. En: "Nuevos Aportes Latinoamericanos en Psiquiatría Biológica" (El libro de la Sección de Psiquiatría Biológica de APAL), Tomo 3, Parte II, Capítulo 3, páginas 69 a 126. Cangrejal Editores, Buenos Aires, 2000.
8. Fernández Labriola, R., Yaryura Tobías, J.A., Rodríguez Casanova, E. y Fischer, E.: (1977) "Esquizofrenia, Depresión, Toxicomanías", Editorial Paidós, Biblioteca de Psiquiatría, Psicopatología y Psicopatología, Vol. 41, Serie Mayor, Buenos Aires, 1977.
9. Galli, E.: (2004) Aripiprazole en trastorno bipolar refractario, paranoia alcohólica y psicosis aguda en Hospital general. Comunicación a la Red del Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología coordinada por José Ángel Saviñón Tirado, comunicación original del 1 de abril de 2004, colocada en la Red el 10 de abril de 2004.
10. Goodnick, P. J., Jeery, J. M: (2002) Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin, Pharmacother*, 3: 1773-1781.
11. Inoue, A., Seto, M., Sugita, S., Hide, I., Hirose, T., Koga, N., Kikuchi, T., Nakata, Y.: (1998) Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 55: 285-292.
12. Jordan, S., Koprivica, V., Chen, R., Torrori, K., Kikuchi, T., Altar, C. A.: (2002) The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT 1A receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 441: 137-140.
13. Kane, J. M., Carson W. H., Saha, A. R.: (2002) Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry: Sep*; 63: 1-9.
14. Kujawa, M., Saha, A. R., Ingenito, G G.: (2002a) Aripiprazol for long-term maintenance treatment of schizophrenia (abstract no. P.4.E.032). *Int. J. Neuropsychopharmacol*; 5 Suppl. 1: S186-7.
15. Kukawa, M., Saaha, A. R., Ingenito, G. G.: (2002b) Aripiprazol for long-term maintenance treatment of schizophrenia (poster). XXIII CINP Congress 2002, Montreal.
16. McGavin, J. K., Goa, K. L.: (2002) Aripiprazole. *CNS Drugs*: 16(11) 779-786.
17. Nieto, D.: (1977) Las bases cerebrales de la esquizofrenia. En: "Esquizofrenia, Depresión, Toxicomanía", Fernández Labriola, R., Yaryura Tobías, J.A., Rodríguez Casanova, E., Fischer, E., Primera Parte, Capítulo I, Páginas 75 a 87, Editorial Paidós, Vol. 41, Serie Mayor, Buenos Aires, 1977.
18. Semba, J., Sakai, M., Miyoshi, R., Mataga, N., Fukamauchi, F., Kito, S.: (1996) Differential expression of c-fos mRNA in rat prefrontal cortex, striatum, N. accumbens and lateral septum after typical and atypical antipsychotics: an in situ hybridization study. *Neurochem. Int.* 29: 435-442.
19. Tamminga, C. A.: (2002) Partial dopamine agonist in the treatment of psychosis. *J. Neural Transm.* 109 411-420.
20. Yeoung, P., McQuade, R. D., Carson, W. H., Saha, A., et al.: (2002) Aripiprazole and risperidone versus placebo in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 17 (Suppl 1): 102-103.