TERAPÈUTICA

ESQUIZOFRÈNIES: TRACTAMENTS BIOLÒGICS

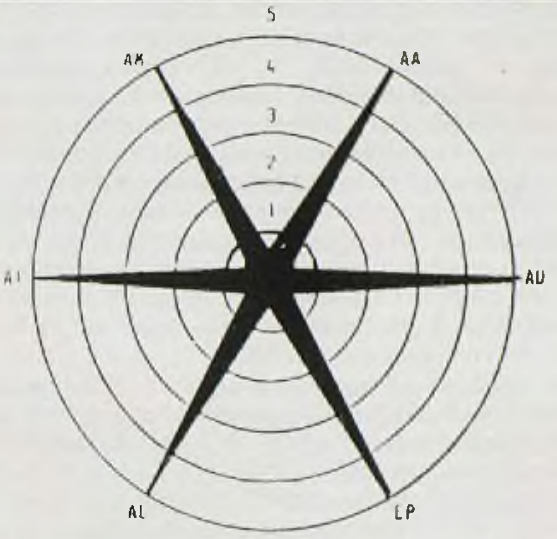
J. J. CASTILLON ZAZURZA*

Des de la seva introducció el 1952[1,2,3] els neurolèptics constitueixen el tractament fonamental dels trastorns esquizofrènics[4].

Una classificció útil d'aquests, basada en criteris clínico-farmacològics, és la de P. DENIKER[5] que els divideix en desinhibidors, polivalents, migs i sedatius segons que predomini l'efecte clínic antiinhibitori o sedatiu; generalment correspon més potència antipsicòtica (antidelirant i antial.lucinatòria) als neurolèptics polivalents i desinhibidors. Alguns efectes secundaris s'associen amb més freqüència a un grup de la classificació o a un altre, i ha estat sobre el segon criteri (efectes hipercinètics-efectes neurovegetatius) que s'ha establert aquesta ordenació (Taula I).

També resulta pràctica la classificació de BOBON i col.ls. que representa en forma d'estel de sis puntes ("estel de Lieja") els diversos efectes clínics i secundaris (atarà-xic, antimaníac, antiautístic, antidelirant, extrapiramidal i adrenolític) de cada neurolèptic, distingint per a cada una de les esmentades accions una intensitat que va de 0 (nul.la) a 5 (molt intensa), tal com es pot observar a la figura 1.

Tanmateix, els efectes diferencials entre neurolèptics, que destaquen les classificacions de DENIKER i BOBON, no són acceptats universalment i alguns autors nord-americans s'oposen a qualsevol distinció d'efectes[7] o, a tot estirar, admeten que els neurolèptics es divideixen en dos grups: d'alta potència o de baixa potència segons que la



NATURALESA DE L'EFECTE	INTENSITAT DE L'EFECTE
AT = ataràxic	0 = nul
AM = antimaníac	1 = molt feble
AA = antiautístic	2 = feble
AD = antidelirant	3 = moderat
EP = extrapiramidal	4 = intens
AL = adrenolític	5 = molt intens

Figura 1. — Classificació de BOBON i col.ls.

TAULA I
CLASSIFICACIÓ DELS NEUROLÈPTICS DE P. DENIKER

		Nom dels medicaments	*Família química*	
EFECTES SEDANTS	1) NEUROLÈPTICS SEDANTS	Levomepromacina *(Sinogan)*	Fenotiacines alifàtiques	*EFECTES VEGETATIUS*
		Clorpromacina *(Largactil)*		
		Reserpina *(Serpasol)*	Reserpiniques	
		Clotiapina *(Etumina)*	Dibenzoacepines	
	2) NEUROLÈPTICS MITJANS	Propericiacina *(Nemactil)*	Fenotiacines piperidíniques	
		Tioridacina *(Meleril)*		
EFECTES DESINHIBIDORS	3) NEUROLÈPTICS POLIVALENTS	Pipotiacina *(Piportil)*	Butirofenones	*EFECTES HIPERCINÈTICS*
		Haloperidol *(Haloperidol)*		
		Flufenacina *(Moditen)*	Fenotiacines piperaciníques	
		Tioproperacina *(Majeptil)*		
	4) NEUROLÈPTICS DESINHIBIDORS	Proclorpemacina *(Tementil)*		
		Perfenacina *(Trilafan)*		
		Trifluperidol *(Triperidol)*	Butirofenones	
		Sulpirida *(Dogmatil)*	Benzamida	
		Carpipramina *(Pracinil)*		

* Servei de Psiquiatria Hospital de St. Pau.

dosificació (en mg) necessària per obtenir un determinat efecte clínic sigui baixa (desenes de mg, és a dir < 100 mg) o alta (centenes de mg, és a dir > 100 mg i de vegades fins més de 1000 mg, com per exemple clorpromazina)[8].

Pel que fa al mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs antipsicòtics està demostrada la seva capacitat per bloquejar els receptors postsinàptics dopaminèrgics i el seu efecte terapèutic queda explicat pel bloqueig que exerceixen sobre els receptors DA_2, ja que els receptors DA_1 són bloquejats per les fenotiazines però no per les butirofenones i ambdós grups de neurolèptics tenen propietats antipsicòtiques. El bloqueig dopaminèrgic DA_2, responsable de l'efecte clínic observat es porta a terme en les vies mesolímbiques i mesocorticals[9, 10, 11]. Els efectes secundaris depenen del bloqueig dels receptors DA_1 (Síndrome extrapiramidal) i DA_2 (Síndrome extrapiramidal + Discinèsies) en els nuclis grisos (via nigroestriada dopaminèrgica); quan aqueixa acció antidopaminèrgica s'exerceix sobre els receptors de la via infundíbulo-tuberal, especialment sobre els DA_2, apareixen galactorrea, amenorrea i inhibició de l'impuls sexual. Altres efectes indesitjables dels neurolèptics s'expliquen per l'efecte que exerceixen sobre diferents transmissors, especialment per la seva acció adrenolítica i anticolinèrgica[8].

La dosificació d'aquests psicofàrmacs és objecte de controvèrsia ja que, davant les dosis habituals, preconitzades i practicades durant anys[13, 14, 15] s'han prescrit, en el darrer decenni, megadosis[16, 17, 18, 19, 20, 21] l'eficàcia de les quals ha estat posada en dubte[22 23, 24] fa poc; així mateix hi ha autors que reivindiquen, actualment, l'eficàcia de les microdosis (100-300 mg de clorpromazina o el seu equivalent per a altres neurolèptics). La corba dosi-resposta roman, encara, indefinida.

L'equivalència estimada entre els diversos neurolèptics varia per a alguns productes segons els diferents autors[7, 8, 11]. A títol orientatiu presentem a la taula II els valors que proporcionen MASON i GRANACHER.

TAULA II

EQUIVALÈNCIA ESTIMADA ENTRE NEUROLÈPTICS. DE MASON i GRANACHER

NEUROLÈPTICS	DOSIS	FACTOR DE CONVERSIÓ
FENOTIAZINES		
—ALIFÀTIQUES		
Clorpromazina	100	1:1
Trifluprornazina	25	1:4
—PIPERIDÍNIQUES		
Tioridazina	100	1:1
Mesoridazina	50	1:2
Piperacetazina	10	1:10
—PIPERAZÍNIQUES		
Carfenazina	25	1:4
Plocorperazina	15	1:6
Perfenazina	10	1:10
Trifluoperazina	5	1:20
Flufenazina	2	1:50
Butoperazina	10	1:10
BUTIROFENONES		
Haloperidol	2	1:50
TIOXANTENS		
Clorprotixè	100	1:1
Tiotixè	5	1:20
DIBENZOXAZEPINES		
Loxapina	15	1:6

Fins en aquest moment la monitorització de nivells plasmàtics[26] no ha resultat decisiva per guiar la posologia d'un neurolèptic. Així, per exemple, per a la clorpromacina els nivells terapèutics, amplíssims, anirien de 20 a 750 ng/ml; a més, s'han detectat múltiples metabòlits d'aquestes substàcies, fins a 168 per a la clorpromacina[25]. Un mètode indirecte per valorar l'efecte dels neurolèptics sobre el sistema nerviós central el constitueix la determinació de prolactina plasmàtica que, en virtut de l'efecte inhibidor que les neurones dopominèrgiques exerceixen sobre la secreció d'aquesta hormona, augmenta en bloquejar aquests fàrmacs els receptors per a dopamina. De totes maneres els resultats que s'han obtingut en diversos estudis no són concordants[27, 28].

Clínicament es poden distingir uns efectes precoços dels neurolèptics sobre l'esquizofrènia d'altres efectes que es presenten a llarg termini, tal com distingeixen DENIKER i GINESTET.

Els efectes inicials dels neurolèptics, alguns dels quals acostumen a manifestar-se des de les primeres dosis administrades al pacient, deriven de: 1r l'acció sedativa diferent de la dels ansiolítics; 2n L'acció hipnògena; 3r L'acció antimaníaca i depressiva de l'humor i 4t L'acció antipsicòtica plasmada, sobretot, en els efectes antidelirants i antialucinatoris.

A llarg termini els neurolèptics han transformat notablement la imatge clàssica de l'esquizofrènia, reduint la intensitat i la freqüència dels brots processuals i fragmentant l'evolució de la psicosi. La semiologia s'ha empobrit, disminuint l'activitat delirant i el deliri arriba a un procés d'enquistament. Els mecanismes bàsics del deliri, sobre els quals es constitueixen les idees delirants, es veuen afectats pels neurolèptics tal com ho demostren la reducció de la tensió passional i reivindicativa, la crítica possible de les interpretacions delirants i la disminució —fins que desapareixen— de les alucinacions. Malgrat aquests indubtables efectes positius dels neurolèptics sobre l'esquizofrènia les recurrències es van presentant, de vegades per la interrupció voluntària de la terapèutica, dada a tenir sempre present en planificar el tractament de manteniment.

El curs dels trastorns esquizofrènics ha quedat profundament modificat en el període 1930-1960, en funció dels tractaments que s'hi han introduït, primer l'electroxoc i més tard els neurolèptics. Aquesta evolució queda recollida a la taula III a partir de dades preses de LEHMAN, qui ha realitzat una extensa revisió en els hospitals psiquàtrics estatals dels EUS[12]. En aquests país, en què el descobriment dels neurolèptics i llur aplicació clínica foren rebuts amb una certa reticència, es demostrà al llarg dels anys 50 la superioritat indiscutible d'aquests fàrmacs sobre placebo en nombrosos estudis[29].

TAULA III

MODIFICACIÓ DEL CURS DE L'ESQUIZOFRÈNIA PRES DE LEHMON

Anys	Internament continu	Remissió parcial Readaptacio problemàtica	Remissió Readaptació
1930-40	60%	20%	20%
1940-50	34%	21%	45%
>1950	11%	34%	56%

A la pràctica el tractament farmacològic de l'esquizofrènia es planteja de manera diferent segons el periode evolutiu de la malaltia, de manera tal que es pot distingir entre el tractament de l'episodi psicòtic agut i la terapèutica de manteniment.

a) TRACTAMENT DE L'EPISODI AGUT.- És a dir, del trastorn esquizofreniforme o de les exacerbacions agudes de les esquizofrènies subcròniques o cròniques[4] o prenent com a referència la classificació internacional de malalties de l'OMS-9, l'episodi esquizofrènic agut i els brots evolutius de les diverses formes d'esquizofrènia.

En relació amb la simptomatologia predominant (productiva vs negativa)[14, 30, 31], es prescriuran neurolèptics d'un tipus o un altre. Com que l'elecció d'aquests neurolèptics ve donada per la presència de símptomes-diana (target-symptoms)[8] s'administraran els de tipus polivalent, especialment haloperidol o tioproperacina, quan les idees delirants i les pseudo-percepcions estiguin en el primer pla del quadre clínic; la presentació d'agitació, ansietat psicòtica, insomni, inquietud psicomotriu, despersonalització o simptomes semblants aconsellaran la prescripció de neurolèptics sedatius, p. e. levopromacina o clotiapina.

En aquells casos en els quals la simptomatologia negativa predomina clarament (aplanament afectiu, apatia, retracció social, autisme, pobresa de pensament) s'indicaran neurolèptics desinhibidors com per exemple triperidol o sulpirida. Tot i que, segons la psicopatologia present n'hi hagi prou a administrar un neurolèptic, de vegades cal recórrer a l'associació de dos d'ells, generalment un polivalent amb un sedatiu, per exemple haloperidol + levomepromacina[14].

En pacients que no cooperen o en aquells en els quals l'agitació o l'agressivitat és molt marcada pot estar indicada la via i.m. des del començament. Així mateix, els mètodes de neuroleptització ràpida, la base dels quals està a obtenir una impregnació neurolèptica ràpida mitjançant la utilització de dosis altes per via i.m. durant les primeres 24-48 h. de tractament, amb la finalitat d'accelerar la resposta terapèutica, troben en aquest periode la seva millor indicació[8, 20, 21] (Taula IV).

Tal com ja hem assenyalat abans no hi ha acord generalitzat sobre l'avantatge d'utilizar megadosis, o encara microdosis, en aquest periode, enfront de les posologies tradicionals.

b) TERAPÈUTICA DE MANTENIMENT.- Es porta a terme adaptant les dosis de neurolèptics a la situació de remissió clínica, total o parcial, de la malaltia. En aquest periode és habitual utilitzar neurolèptics d'acció prolongada (NAP) l'efecte dels quals s'estén per espai de 2-4 setmanes, segons els diferents preparats.

S'ha comprovat en diversos estudis[32, 33, 34] que el percentatge de recaigudes en pacients tractats amb NAP és significativament inferior al dels grups sense tractament. Així, en el primer any les recaigudes són del 31% en el grup tractat davant el 67% en el grup sense NAP. Després del segon any aquestes xifres eren del 48% i el 80% respectivament. En el tercer any la relació era encara més favorable al grup amb NAP, en el qual hi havia una recaiguda de cada tres en el grup sense tractament.

Les dosis a administrar, i l'interval entre aquestes, varien segons l'estat clínic, el neurolèptic en qüestió i altres circumstàncies relatives a cada pacient (pes, efectes secundaris) utilitzant com a orientatives les de 25 mg de Decanoat de Flufenazina o 100 mg de palmitat de pipotiazina cada 3-4 setmanes. Hom estima que l'equivalència entre alguns NAPs i la clorpromazina és la següent:

—0,61 mgrs. de Decanoat de Flufenazina = 100 mg CPZ.

—0,67 mgrs. d'Enantat de Flufenazina = 100 mg CPS.

Es aconsellable mantenir al tractament amb NAP sis mesos després del primer brot, un any després del segon brot i de manera indefinida després del tercer[35].

És discutible si l'administració d'antiparkinsonians ha d'esdevenir obligatòria quan es prescriuen neurolèptics. Es considera pertinent sempre que es desenvolupin simptomes extrapiramidals (discinèsia aguda, parkinsonisme, acatisia, acinèsia) o bé abans que apareguin si la dosi de neurolèptics és alta o hi ha antecedents farmacològics que ho facin aconsellable[36, 37, 38]. Tanmateix, els efectes extrapiramidals tendeixen a disminuir a mesura que el tractament progressa, per un fenomen de tolerància del receptor DA de la via nigroestriada, per la qual cosa després de 3-4 mesos d'adminsitració conjunta de neurolèptics-antiparkinsonians, aquests poden ser retirats.

Segons Mande[39] després de 3-5 mesos d'utilitzar NAP pot aparèixer un quadre depressiu fins en el 25% de pacients. Tanmateix no queda encara clara la freqüència

TAULA IV

PAUTA DE NEUROLEPTIZACIÓ RÀPIDA

(Castillón, Tejedor, Puigdellivol, Turnos, Fornés, Servei de Psiquiatria, Hospital de Sant Pau, U.A.B.)

Indicacions: Sempre que s'acompleixin les següents condicions:

1) Presència d'un dels símptomes descrits en el criteri A. de Tr. Esquizofrènic dels DSM-III.
2) Edat inferior a 45 anys.
3) Absència de malaltia somàtica important.

Pauta: (Dosi orientativa Haloperidol i.m. : 0,3-0,5 mg/kg.

0 h. : Haloperidol 5 mg. + Biperidè 2 mg. i.m.

4 h. : Haloperidol 5 mg i.m.

8 h. : Haloperidol 6 mg + Biperidè 2 mg., i.m.

14 h. : 1.ª Valoració: Passar a via oral si s'acompleix una de les següents condicions:

a) Instauració de la·son.

b) Disminució significativa dels símptomes (B.P.R.S.).

c) T.A. inferior a 90 (sistòlica)

d) Aparició de discinèsia intensa.

Dosificació per via oral: es calcularà la dosi/24 h. multiplicant la dosi administrada per via i.m. per 2-4. Es donarà la 1.ª dosi oral en aquest moment seguint després cada 8 h.

Si no es dóna cap de les circumstàncies esmentades continuar per via i.m.

14 h. : Haloperdiol 5 mg. i.m.

20 h. : Haloperidol 5 mg + Biperidè 2 mg., i.m.

2.ª Valoració: Passar a via oral (dosi orientativa per a 24 h.: dosi i.m. per 1-2) administrant la 1.ª dosi 8 h després i continuant cada 8 h.

de depressions postpsicòtiques i llurs causes ja que, de la mateixa manera que s'ha imputat un paper etiològic als neurolèptics, poden obrar-hi factors psicològics o bé formar part de l'evolució de la mateixa esquizofrènia[40, 41].

TRACTAMENT DELS CASOS REFRACTARIS

Es considera una esquizofrènia refractària[42] al tractament amb neurolèptics quan no hi ha hagut resposta a aquests després d'haver administrat tres fàrmacs de diferent família química (per exemple butirofenones, piperazines, tioxantens) durant un període de sis setmanes cada un. En aquests casos s'han assajat diversos tractaments, sols o associats als mateixos neurolèptics, alguns dels quals revisem breument tot seguit:

Liti.- Les sals de liti estarien indicades en el trastorn esquizofreniforme, en el qual hi ha estudis que comparen la seva eficàcia a la dels neurolèptics, en el trastorn esquizoafectiu i en aquelles formes d'esquizofrènia que cursen amb simptomatologia neurològica[25, 43, 44].

Antidepressius.- Malgrat que podríem esperar un cert efecte dels antidepressius sobre els símptomes residuals i deficitaris, la seva eficàcia solament està comprovada en aquells casos en els quals hi ha una vertadera simptomatologia depressiva associada a la patologia psicòtica[25, 45, 26].

Propanolol.- Tot i que en algun cas s'han informat sobre la possible acció antiesquizofrènica del propanolol, no hi ha fins ara dades demostratives, i s'ha observat, en canvi, el seu efecte terapèutic sobre les psicosis orgàniques[25, 47, 48].

α -Metildopa.- Hi ha referències sobre un efecte potenciador dels neurolèptics. Dos mecanismes de la seva acció podrien explicar l'efecte antipsicòtic: 1) La inhibició competitiva de la dopa decarboxilasa, enzim que intervé en el pas de dopa a dopamina. 2) La metabolització a α-metildopamina que pateix; aquesta substàcia podria desplaçar la dopamina de les seves vesícules d'emmagatzematge[49, 52].

Clonidina.- Els primers estudis amb aquest fàrmac en el camp de l'esquizofrènia posaven de manifest l'absència de propietats antipsicòtiques. Posteriorment s'ha observat un efecte beneficiós en alguns casos sobre la discinèsia tardana, i una bona resposta clínica en pacients esquizofrènics que també responien bé als neurolèptics. És per aquest motiu que no es considera un fàrmac d'elecció en l'esquizofrenia refractària i està indicat, en tot cas, en malalts que no tolerin els neurolèptics[49, 25, 51]. La seva acció farmacològica, agonista dels α-2 receptors adrenèrgics presinàptics, tindria com a resultat la inhibició de l'alliberament de noradrenalina, i així implicaria el sistema noradrenèrgic en la patogènia de l'esquizofrènia.

Carbamacepina.— S'ha descrit el seu efecte beneficiós sobre les esquizofrènies amb EEG anormal, amb tots els dubtes prop del diagnòstic diferencial que un rètol tal pot plantejar[25, 53, 54].

Benzodiazepines.— S'han portat a terme fins ara cinc estudis doble cec, alguns utilitzant dosis molt altes (300 mgrs. diazepan o clordiacepòxid), sobre l'efecte antipsicòtic de les BDZ, i en quatre d'ells s'ha comprovat que aquests fàrmacs es mostraven superiors al placebo en alguns malalts de la mostra, però no en tots.

Hom ha intentat explicar aquest efecte a través de l'acció gabèrgica de les BDZ, tenint en compte l'efecte modulador que el GABA exerceria sobre la dopamina[25, 50].

Electroxocs.— Les indicacions actuals de l'electroxoc en l'esquizofrènia es limiten als casos de refractarietat, i la seva utilització es pot plantejar com alternativa als neurolèptics en les formes catatòniques i davant la presència de síndrome depressiva concomitant intensa[55, 56].

Altres tractaments.— En els casos de manca de resposta a diversos tractaments i després d'una curosa selecció, pot estar indicada la cirurgia estereostàtica[56]. Actualment s'assaja l'administració d'altres terapèutiques com els gabèrgics[57], prostaglandines[58], neuropèptids[59] i algunes més l'enumeració de les quals seria prolixa; qualsevol judici prop de la seva utilitat resultaria prematur. Estudis controlats[60] no han mostrat fins en aquests moments que l'hemodiàlisi sigui eficaç en el tractament de l'esquizofrènia.

TAULA V

FÀRMACS AMB INTERACCIÓ POTENCIAL AMB ELS NEUROLÈPTICS PRES DE MASON I GRANACHER

Fàrmac	Interacció.
Antiàcids	Inhibició de l'absorció intestinal dels neurolèptics.
Antiparkinsonians	Darrerament s'ha negat que disminueixin els nivells plasmàtics de neurolèptics.
Ansiolítics	Poden potenciar els efectes atropínics dels neurolèptics.
Antidepressius	Les fenotiazines poden inhibir el metabolisme hepàtic dels tricíclics.
Antihistamínics	Rics d'hipoglicèmia severa amb l'associació clorpromazina-orfenadrina.
Guanetidina	Possible inhibició de la captació normal de guanetidina per les fenotiazines, amb exacerbació de l'HTA.
Clonidina	Por potenciar els efectes antihipertensius perifèrics.
α-Metildopa	Pot bloquejar la captació de α-metil-noradrenalina originant una resposta hipertensiva paradoxal.
Propanolol	Efecte hipotensor additiu.
Anticomicials	Possible inhibició metabolisme hidantoïnes.
Barbitúrics	Poden incrementar el metabolisme dels neurolèptics per inducció enzimàtica hepàtica.
Estrògens	Poden incrementar els nivells plasmàtics.
Hipoglicemiants	Glicèmies inestables quan s'afegeixen neurolèptics a antidiabètics orals.
Levodopa	El bloqueig dopaminèrgic pot inhibir la resposta a la L-Dopa.
Liti	Poden potenciar els efectes hiperglicemiants del liti.
Narcòtics	Potenciació dels efectes analgèsics.
Quinidina	Rar efecte quinidina additiu sobre el cor.
Sedants i hipnòtics	Efecte additiu.

TAULA VI

EFECTES DELS NEUROLÈPTICS SOBRE ALGUNES PROVES DE LABORATORI PRES DE MASON I GRANACHER

Fàrmac	Efecte
Colesterol	Les fenotiazines poden incrementar la colesterolèmia en relació amb la dosi.
Colinesterasa	Les fenotiazines poden disminuir els seus nivells.
CPK	Les elevacions observades no es relacionen amb els neurolèptics (possible paper activitat muscular psicòtics; atrició muscular per injecció...)
Glucosa	Poden produir hiperglicèmia i glucosúria.
Proves d'embaràs	Poden aparèixer falsos positius o falsos negatius.
Esteroides urinaris	Poden aparèixer resultats anormals dels 17-ceto i 17OH.
Venilmandèlic urinari	Pot estar disminuït.

PREDICCIÓ DE LA RESPOSTA AL TRACTAMENT.— Alguns dels indicadors que assenyalen un bon pronòstic de l'esquizofrènia són, aixi mateix, predictors útils d'una bona resposta al tractament: l'inici agut del quadre, la bona adaptació pre-mòrbida en són exemples. Hom esmenta, també, alguns canvis en l'EEG després d'una dosi-prova de neurolèptic[25, 61] i, per a alguns fàrmacs, determinacions biològiques específiques com ara la resposta de la GH a l'apomorfina y el quocient Li intraeritrocitari/Li plasmàtic, per a les sals de liti[62].

EFECTES SECUNDARIS, INTERACCIONS I MODIFICACIONS DE PROVES DE LABORATORI PRODUÏDES PELS NEUROLÈPTICS.— En parlar dels mecanismes d'acció dels neurolèptics i de la utilització de correctors ja s'ha fet referència als principals efectes secundaris d'aquests fàrmacs la descripció dels quals sobrepassaria els límits d'aquest article, per la qual cosa remetem el lector a textos especialitzats[65, 8, 13, 14], per a la discinèsia tardana vegeu també[63] i per a la síndrome maligna[64].

Les interaccions principals amb altres fàrmacs i les alteracions que els neurolèptics poden originar en algunes exploracions paraclíniques les podem observar a les taules V i VI.

BIBLIOGRAFIA

1. LABORIT, H.; HUGUENARD, P.; ALLVAME, R.: "Un nouveau stabilisateur végétatif". (Le 4560 RP). *Press. Méd.* 1952; 60: 206-208.
2. HAMON, J.; PARAIRE, J.; VELLUZ, J.: "Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque". *Ann. Méd. Psychol*, 1952; 110 (2), 331-335.
3. DELAY, J.; DENIKER, P.; HARL, J.M.: "Utilisation en thèrapeutique psychiatrique d'une phénotiazine d'action centrale élective". *Ann. Méd. Psychol.* 1952; 110 (2), 112-117.
4. DSM-III: "Diagnostic and Stadistical Manual". 3.ª ed. A.P.A. Washington, 1980.
5. DENIKER, P.; GINESTET, D.: "Les effets psychiques des neuroleptiques en "Neuroleptiques: 20 ans après". Confr. Psych. Specia ed., 1975; 13: 135-153.
6. BOBON, J.; PINCHARD, A.; COLLARD, J.; BOBON, D.P.: "Clinical classification of neuroleptics with special reference to their antimaniac, antiautistic and ataraxic properties". *Compr. Psychiatry*, 1972; 13, 2, 123.
7. KESSLER, K.A.; WALETZKY, J.A.: "Clinical use of the antipsychotics". *Am. J. Psych.* 1981; 138, 2, 202-209.
8. MASON, A.S.; GRABACHER, R.P.: "Clinical Hand-book of antipsychotic drug therapy". Brunner/Mazel, New York, 1980.
9. SCATTON, B.: "Modes d'action des neuroleptiques" en Séminaire de Psychiatrie Biologique. I, 127-149, Fournier F. ed, Gennevilliers, 1981.
10. SNYDER, S.H.: "Dopamine receptors, Neuroleptics and Schizophrenia". *Am. J. Psych.* 1981; 138, 4, 460-464.
11. VERHOEVEN, W.M.A.; VESTENBERG, H.G.H.; VAN REE, J.M.: "Déterminants biologiques des psychoses schizophréniques". *L'Encephale X*: 1984; 53-68.
12. BALDESSARINI, R.J.; KATZ, B.; COTTON, P.: "Dissimilar dosing with high-potency and low-potency neuroleptics" *Am. J. Psych.* 1984; 141,6, 748-652.
13. LEHMANN, N.E.: "Physical therapies of schizopehrenia" en Arieti, S.: Am. Handbook of Psych., Basic Books, Nova York, 1974.
14. ABELLA, D.: "Psiquiatria fonamental". Ed. 62, Barcelona, 1981.
15. GINESTET, D.; PERON-MAGNAN, P.; ZARIFIAN, E.: CHEVALIER, J.F.: "Abregé de chimiothérapie psychiatrique". Masson, Paris, 1979.
16. PRIEN, R.F.; COLE, C.O.: "High dose CPZ therapy in chronic schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.*, 1968; 18:482-495.
17. PRIEN, R.F.; LLETT, C.J.: "An appraisal if long-term use of tranquilizing medication with hospitalized chromic schizophrenics". *Schizophrenia Bull.* 1972; 5:64-74.
18. DAVIS, J.M.: COLE, J.D.: "Antypsychotic drugs" en Freedman, A.; Kaplan, W.I.; Sadock, B.J. (eds). Comprehensive textbook of Psychiatry II, Baltimore, Williams and Wilkins, 1975.
19. HOLLISTER, L.E.; KIM, D.Y.: "Intensive treatment with haloperidol of treatment resistant chronic schizophrenia patients". *Am. J. Psych.*, 1982; 139, 11, 1466-1468.
20. DONLON, P.T.: "High dosage neuroleptic therapy". *Int. Pharmacopsychiatry*, 1976; 11:235-245
21. ZARIFIAN, E.; SCATTON, B.: BIANCHELLI, G. y cols.: "High doses of haloperidol in schizophrenia". Arch. Gen. Psych. 1982; 39:212-215.
22. NEBNORSKY, R.; VANONSKY, D.: MUNSON, E,; DEPRY, D.: "Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high and low-dose Haloperidol". *Arch. Gen. Psych.* 1981; 38:195-199.
23. ERICKSEN, S.E.; HURT, S.W.; CHANG, S. y cols.: "Haloperidol dose, plasma levels, and clinical response: A double blind study". *Psychopharm.* Bull, 1978; 14:15-15.
24. BOLLINI, P.; ANDREANI, A.; COLOMBO, F. y cols.: "High-dose neuroleptics: Uncontrolled clinical practice confirms controlled clinical trials". *Britt. J. Psychiat.* 1984; 144:25-27.
25. DONALDSON, S.R.; GELENBERG, A.J.; BALDESSARINI, R.J.: "The pharmacologic treatment of schizophrenia: A progress report". *Schizophrenia Bull.* 1983; 9,4 504-527.
26. BALDESSARINI, R.J.: "The states of psychotropic drug blood level assays and other biochemical measurements in clinical psychiatry". *Am. J. Psych.* 1979; 136:1177-1189.
27. BJORNDAL, N.; BJERRE, J.: "High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenia patients: A double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol and serum prolactin". *Psychopharmacology*, 1980; 67:13-23.
28. BROWN, W.A.: "Prolactin levels and effects of neuroleptics". *Psychosomatics*, 1983; 24,6, 569-581.
29. DAVIS, J.M.; SCHAFFER, C.B.; KILLIAN, G.A.; KINARD, C.; CHAN, C.: "Important issues in the drug treatment of schizophrenia". *Schizophrenia Bull.* 1980; 6,1, 70-87.
30. ANDREASEN, N.C.: "Negative symptoms in schizoprhenia". *Arch. Gen. Psych.* 1982; 39:784-789.
31. ANDREASEN, N.C.: "Negative vs positive schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 1982; 39:789-794.
32. HOGARTY, G.E.; GOLDBERG, S.C. SCHOOLER, N.R.; ULRICH, R.F.: "Drug and sociotherapy in the aftercare of schizopphrenic patients II: Two years relapse rates". *Arch. Gen. Psych.* 1974; 31:603-608.
33. MC EVOY J.; ALLISON, C.M.; HOGARTY, G.E.: "Diferences in the nature of relapse and subsequent inpatient course between medication-compliant and noncompliant schizophrenic patients". *J. Nerv. Ment. Dis.* 1984; 172,7, 412-416.
34. BALDESSARINI, R.J.; DAVIS, J.M.: "What in the best maintenance dose of neuroleptic in schizophrenia?". *Psych. Res.* 1980; 3:115-122.
35. GARFINKEL, P.E.: "Efficient management of the acute psychotic patient: stabilization and maintenance with haloperidol". *Proc. R. Soc. Med.* 60 (Suppl. 11), 1976; 26-29.
36. KEEPERS, G.A.; CLAPPISON, J.J.; CASEY, D.E.: "Initial anticholinergic prohylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes". *Arch. Gen Psych.* 1983; 40:1114-1117.
37. CHOUINARD, G.; ANNABLE, L.; ROSS-CHOUINARD, A.: "Flophenazine enanthate and fluphenazine decanoate in the treatment of schizophrenics outpatients: extrapyramidal symptoms and therapeutic effect". *Am. J. Psych.* 1982; 139, 3, 312-318.
38. BENNIE, E.H.: "Anti-parkinsonian medication in depressed schizophrenics on depot neuroleptics". *Brit. J. Psych.* 1982; 140, 210.
39. MANDEL, M.R.; SEVERE, J.R.; SCHOOLER, N.R.; GELENBERG, A.J.; MIESKE, M.: "Development and prediction of post-psychotic depression in neuroleptic treated shizophrenics". *Arch. Gen. Psych.* 1982; 39:197-203.
40. MC. GLASHAN, J.H.; CARPENTER, J.R. W.T.: "An investigation of the post-psychotic depressive syndrome". *Am. J. Psych.* 1976; 133:14-19.
41. WISTEDT, B.; PALINSTIERNAT, T.: "Depressive symptons in chronic schizophrenic patients after withdrawal of longacting neuroleptics". *J. Clin. Psych.* 1983; 44,10, 369-371.
42. BERRIOS, G.E.: "Neuroleptic-refractory patients and their drug plasma levels". *L'Encephale* 8 (4), 1982; 465-485.
43. DELVA, N.J.; LETEMENDIA, F.J.J.: "Lithium treatment in schizophrenia and schizo-affective disorders". *Brit. J. Psychiat.* 1982; 141:387-400.
44. MATOT, J.P.; OLIE, J.P.; LOO, H.: "Schizophrénies et traittement per les sels de lithium". *L'Encephale*, 1983; IX:49-57.
45. SIRIS, S.G.; VAN KAMMEN, D.P.; DOCHERTY, J.P.: "Use of antidepressant drugs in schizophrenia". *Arch. Gen. Psych.* 1978; 35: 1368-1377.

46. BRENNER, R.; SHOPSIN, B.: "The use of MAOI's in schizophrenia". *Biól. Psych.* 1980; 15:633-647.
47. PEET, M.; MIDDLEMISS, D.N.; YATES, R.A.: "Propanolol in schizophrenia II Clinical and biochemical aspects of combining propanolol with clorpromazine". *Brith. J. Psychiat.* 1981; 138: 112-117.
48. KING, D.J.; COOPER S.J.; LIDDLE, J.: The effecte of propanolol on CSF amine metabolites in psychiatric patients". *Br. J. Clin. Pharm.* 1983; 15:331-337.
49. JOHNSON, J.M.: "Psychiatric uses of antiadrenergic and adrenergic blocking drugs". *J. Nerv. Ment. Dis.* 1984; 172, 3:123-132.
50. JIMMERSON, D.C.; VAN KAMMEN, D.P.; POST, R.M.; DOCHERTY, J.P.; BUNNEY, W.E.: "Diazepan in schizophrenia: A preliminary double-blind trial". *Am. J. Psych.*, 1982; 139, 4:489-491.
51. FREEDMAN, R.; KIRCH, D.; BELL, J. y cols.: "Clonidine treatment of schizophrenia: Double blind comparison to placebo and neyroleptic drugs". *Acta Psych. Scan.* 1982; 65:35-45.
52. TAYLOR, P.; GILLMAN, P.B.; GABID, R.: "Alpha methyl-dopa in schizophrenia". *J. Clin. Psych.*, 1978; 39:315-314.
53. HAKOLA, H.P.A.; LAULUMAS, V.A.: "Carbomazepine in treatment of violent schizophrenics". *Lancet I*: 1982; 1358.
54. NEPPE, V.M.: "Carbamazepine in the psychiatric patient". *Lancet II*: 1982; 334.
55. American Psychiatric Assoc. Report n.º 14 of the A.P.A. Task Force on Convulsive Therapy. Washington D.C., A.P.A. 1978.
56. COLODRON, A.: "Las esquizofrenias". Siglo XXI, eds., Madrid, 1983.
57. LAMBERT, P.A.; CHABANNES, J.P.; CANTINIAUX, P.; SCHECHTER, P.A.; TELL, G.P.: "Effects do gamma-vinyl GABA per os dans cinq cas de schizophrénia hébéphréno-catatonique". *L'Encephale*, 1983; IX: 145-149.
58. SOULAIRAC, A.; LAMBINET, H.; NE MAN, J.C.: "Schizophrénie et prostaglandines". *Ann. Med. Psychol.* 1983; 141,8, 823-841.
59. VERHOEVEN, W.M.A.; VANN REE, J.M.; HEEZIUS VAN BENTOM, A.; DE WIELD, D.; VAN PRAAG, H.H.: "Antipsychotic properties of des-Enkepphalin - endorphin in treatment of schizoprhenic patients". *Arch. Gen. Psych.* 1982; 39:648-654.
60. VANHERWEGHEM, J.L.; LINKONSKI, P.; MENDLEWICZ, J.: "Hemodialysis in schizophrenias". *Arch. Gen. Psych.*, 1983; 40:211-214.
61. ITIL, T.M.; SHAPIRO, D.; SCHNEIDER, S.; FRANCIS, I.B.: "Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment-resistant schizophrenics". *J. Nerv. Ment. Dis.* 1981; 169: 629-637.
62. HIRSCHOWITZ, J.; ZEMLAN, J.P.; GARVER, D.L.: "GH levels and lithium rations as predictors of succes of lithium therapy in schizophrenia". *Am. J. Psych.*, 1982; 139:644-649.
63. MIGNOT, G.: "Les dyskinésies tardives". *L'Encéphale* IX: 1983; 151-166.
64. CAROFF, S.N.: "The neuroleptic malignant syndrome". *J. Clin. Psych.* 1980; 41, 79-83.
65. BALDESSARINI, R.J.: "The use of chemotherapy in outpatient psychiatry". En A. Lazare (ed.): Outpatient Psychiatry, Williams and Wilkins. Baltimore, 1979.

Ann Med (Barc), 1985, 71: 185-190