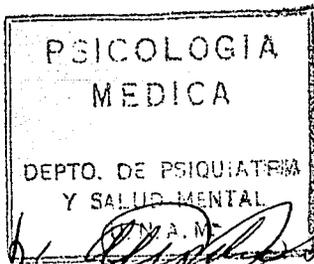


11241
1
2ej

TESIS PARA LA ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON DECANOATO DE HALOPERIDOL
EN LA ESQUIZOFRENIA.



ALUMNO: DR. ROGELIO APIQUIAN GUITART.

TUTOR: DR. HECTOR A. ORTEGA SOTO.

México D.F. 9, Febrero 1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

La esquizofrenia es una enfermedad crónica e incapacitante que afecta alrededor del 1% de la población mundial (2). La tasa de prevalencia va del 0.01 al 0.07% y es similar entre las diferentes culturas (12). Sumada a su alta prevalencia, la esquizofrenia tiene un costo social y económico importante ya que, además de que su tratamiento es, frecuentemente, difícil la recuperación es pobre. La introducción de los antipsicóticos en el armamentario farmacológico psiquiátrico fué uno de los grandes avances de este siglo. La clorpromazina (CPZ) fué el primer antipsicótico utilizado clínicamente y de ésta se derivaron diferentes compuestos con las mismas propiedades terapéuticas. Actualmente existen en el mercado diversos tipos de antipsicóticos que se clasifican, de acuerdo a su estructura química, en: fenotiazinas, dibenzodiazepinas, butiferas, e indoles (21).

El efecto antipsicótico de estos medicamentos parece estar relacionado, al menos en parte, al bloqueo de los receptores dopaminérgicos encefálicos, preferentemente del tipo D2 a nivel de los sistemas mesolímbico y mesocortical y, es probable que otros receptores dopaminérgicos, como los D4 y D5, también estén involucrados en esta acción. Los antipsicóticos típicos producen síntomas extrapiramidales debido al bloqueo de los receptores D2 a nivel del sistema nigroestriado (20).

Aunque la utilidad de estos medicamentos para el control de los síntomas psicóticos en la esquizofrenia ha quedado ampliamente demostrada (26) aún carecemos del medicamento ideal para el restablecimiento total.

En cuanto a la duración mínima del tratamiento, se considera que, para evitar recaídas, es necesaria la administración a largo plazo (25). Esto es aplicable también a pacientes que presentan su primer episodio psicótico con una remisión completa y que hayan cursado con un funcionamiento premórbido adecuado (15). Sin embargo, existe un gran obstáculo para el manejo del esquizofrénico a largo plazo: la poca adherencia al tratamiento médico. Se ha observado que los efectos extrapiramidales, la polifarmacia y la apatía -síntoma propio de la enfermedad- son factores que predisponen a un pobre apego al tratamiento. Partiendo de estas dificultades prácticas para el cumplimiento con la administración del medicamento, surgió el proyecto de fabricación de los neurolépticos de depósito (NLP-D). Esto constituye un intento farmacológico para mejorar la adherencia, el vehículo lipido de la fórmula retarda la liberación del medicamento y disminuye la frecuencia de administración, de manera que se requiere una dosis cada tres o cuatro semanas, dependiendo de la base lipídica y del metabolismo del paciente. El uso de los

NLP-D, ha logrado disminuir la tasa de abandono del tratamiento (40-45% vía oral vs 10-15% NLP-D ; 16).

Entre las ventajas que tienen los NLP-D se encuentran: menores variaciones farmacocinéticas comparadas con las de los NLP orales ; una alta bio-disponibilidad, pues se evita el metabolismo del primer paso a nivel hepático; una menor frecuencia de administración y una mejor supervisión de la adherencia (3,9). A pesar de estas ventajas, los NLP-D se utilizan poco en los Estados Unidos, esto tal vez se relaciona al rechazo de la vía parenteral por el paciente norteamericano (26).

Los NLP-D que se encuentran disponibles provienen de diferentes estructuras químicas. En 1978, un derivado de las butiferas, el éster de decanoato de haloperidol (D-HLP), fue introducido para su uso en pacientes que requieren de un tratamiento antipsicótico parenteral prolongado. El aceite de ajonjolí es el vehículo y su fórmula química es: . $C_{31}H_{41}ClFNO_3$

(decanoato de 4-(4-clorofenil)-1-(4-(4-fluofenil)-4-oxobutil)-4-piperidinil (14). La sustancia activa se libera tras una hidrólisis enzimática, por esterases -que se encuentran tanto en la sangre como en los tejidos- (3).

Los estudios farmacocinéticos han mostrado que, después de una inyección intramuscular de D-HLP se alcanzan los niveles plasmáticos considerados dentro de la ventana terapéutica de haloperidol (HLP) entre el tercero y el décimo día (5).

Las concentraciones plasmáticas disminuyen lentamente, la vida media del antipsicótico es de 3 a 4 semanas dependiendo de la dosis. El estado estable en las concentraciones sanguíneas se establece en 2 a 4 meses y son menores que las observadas con HLP oral a dosis equivalentes (2-5 ng/ml vs 8-18 ng/ml, respectivamente; 15). El HLP se metaboliza a nivel hepático por dealquilación-N-oxidativa del nitrógeno piperidínico y por reducción de la carbonil butifera a carbinol. La eliminación de los metabolitos de haloperidol es por vía renal (11). Los efectos secundarios son similares a los que se presentan con HLP oral, aunque se reporta una baja incidencia de distonias y otros efectos adversos (9).

La eficacia del D-HLP se ha documentado en varios estudios. Comparado (34) con placebo en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos hospitalizados, estabilizados previamente con haloperidol oral, -a una dosis de D-HLP de 150 mg cada cuatro semanas-, fue terapéuticamente superior y produjo pocos efectos secundarios.

También se le ha contrastado con el decanoato de flufenazina (D-FFZ), en pacientes esquizofrénicos tratados previamente con enantato o D-FFZ (29). En un estudio (1) se administró el D-FFZ a una dosis promedio de 75 mg/4 semanas o D-HLP a una dosis de 225 mg/4 semanas, -dosis calculada con el equivalente de la dosis diaria de HLP en mg multiplicada por 20- y la respuesta clínica fue similar con ambos medicamentos; excepto porque con el D-FFZ la incidencia de acatisia fue mayor y su administración se asoció con una frecuencia alta al uso de anticolinérgicos para el control de síntomas extrapiramidales (SEPs). En otro estudio (30), éste doble ciego con una duración de 60 semanas, también se compararon estos dos tratamientos en esquizofrénicos crónicos. Se observó que con ambos medicamentos el estado estable de los niveles sanguíneos se correlaciona con las dosis, con el D-HLP se obtuvo un pico plasmático máximo desde la primera dosis disminuyendo progresivamente hasta la cuarta semana y con el D-FFZ la elevación en el pico plasmático fue hasta al tercer día de la administración con una disminución gradual hasta la cuarta semana y al medir la secreción de prolactina el D-FFZ fue más potente para provocar esta secreción.

También se reportan una eficacia y efectos adversos semejantes entre el decanoato de flupentixol y el D-HLP (31).

En un estudio abierto bifásico, en el que durante primera fase los pacientes recibieron HLP oral y en la segunda fase recibieron D-HLP por 5 meses, la respuesta clínica y los efectos secundarios fueron similares en ambas fases (22).

El uso de D-HLP también fue evaluado en pacientes ancianos en un estudio con 11 pacientes (edad: 64-88 años) con un cuadro psicótico crónico que había sido tratado previamente con HLP oral. La dosis inicial de D-HLP que se aplicó fue de 20 veces la dosis de HLP oral, repitiéndose en una segunda aplicación. En las aplicaciones subsecuentes se administró el equivalente a 15 veces la dosis de HLP oral. Los niveles plasmáticos de HLP después del D-HLP fueron más altos que los obtenidos con el tratamiento por vía oral durante la segunda y tercera aplicación. La secreción de prolactina no se modificó, y la respuesta clínica fue similar a la obtenida durante el tratamiento con HLP oral. Se concluyó que el D-HLP es una buena alternativa para el manejo de pacientes geriátricos por su eficacia, así como una buena tolerancia y seguridad del tratamiento (28).

Todo indica que el D-HLP es eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia, pero existe cierta controversia acerca de cual es el esquema adecuado para obtener una respuesta clínica aceptable y

pocos efectos secundarios. Se propone utilizar dosis bajas para evitar la presencia de efectos adversos y, así, mejorar la adherencia. Kane y cols. (18) compararon el uso de una dosis estándar de D-FFZ (12.5-50 mg/2 semanas) y una dosis de 10 veces menor encontrando un mayor índice de recaídas en el grupo de dosis bajas (50% vs 7%), pero el funcionamiento social era superior. Posteriormente, Marder y cols (19) compararon los efectos de la dosis estándar de D-FFZ y una dosis 5 veces menor encontrando que ambas fueron efectivas para el control de los síntomas; sin embargo, en el segundo año del tratamiento hubo un mayor índice de recaída en el grupo de dosis mínima. Un esquema farmacológico similar fue utilizado por Hogarty y cols encontrando que los pacientes tratados con dosis bajas tuvieron un mejor ajuste social y menos SEPs, el índice de recaída fue similar al reportado anteriormente (13).

En general la literatura reporta que el utilizar un esquema de tratamiento a largo plazo con dosis bajas se acompaña de recaídas frecuentes, aunque con un mejor funcionamiento psicosocial y así como una menor incidencia de efectos adversos (32,33).

Los esquemas de dosificación con D-HLP que se han utilizado hasta ahora son los siguientes: la Oficina de Administración de Medicamentos (FDA) recomienda una dosis equivalente a 15 veces la

de haloperidol que, en términos generales, corresponde a 100 mg mensualmente. También se utiliza una dosis máxima inicial para después disminuirla gradualmente y aprovechar el estado estable de los niveles sanguíneos para mantener concentraciones favorables y evitar la acumulación excesiva. Algunos autores recomiendan utilizar el equivalente a 20 veces la dosis de haloperidol oral como el factor de conversión óptimo (4).

Se reporta que una dosis de 100 mg D-HLP/mes se asocia a un alto riesgo de recaída (15,24), por lo que se ha intentado el uso de dosis mayores al inicio del tratamiento. Cuyper y cols (3), en un ensayo clínico evaluaron si al administrar el doble de dosis de D-HLP en la primera aplicación, seguida de una dosis simple como tratamiento de mantenimiento, se podría alcanzar el estado estable más rápido y, de esta forma, favorecer un tratamiento a largo plazo y prevenir las recaídas. Este esquema fue administrado a un grupo de pacientes para el que se calculó la dosis de D-HLP de acuerdo a 20 veces el equivalente de la dosis de haloperidol oral; la primera dosis fue de entre 100 y 400 mg de D-HLP; en las subsecuentes aplicaciones se administró el 50% de la dosis inicial. Con este esquema de dosificación los niveles plasmáticos fueron comparables a los observados con haloperidol oral; en los primeros meses hubo un aumento de los SEPs y, en el

tercer mes, estos fueron similares a los encontrados en el tratamiento con haloperidol oral. De aquí que se considere que este esquema carece de ventajas sobre el uso de una dosis mensual que sea el equivalente a 20 veces la dosis de haloperidol oral (3).

Se considera que una estabilización clínica rápida con D-NLP puede reducir el tiempo de estancia hospitalaria, disminuir el índice de recaídas y el costo total del tratamiento (7). Sin embargo, el esquema recomendado por la FDA, que requiere de terapia suplementaria con antipsicóticos, implica una mayor probabilidad de que se presenten SEPs y tal vez una adherencia semejante a la de los tratamientos por vía oral. Por otro lado, con un régimen de dosis máxima inicial pueden obtenerse más pronto niveles plasmáticos terapéuticos constantes y mantener una respuesta clínica adecuada con dosis subsecuentes menores (8). Ereshefsky y cols (9) utilizaron, en un estudio abierto con 18 pacientes, una dosis inicial de D-HLP dividida en administraciones consecutivas de 100-150 mg cada tres a siete días hasta administrar la cantidad total calculada (aproximadamente 20 veces la dosis oral) y en el segundo mes administraron el D-HLP según la respuesta clínica obtenida. La dosis en el primer mes

fue de 370 +/- 92 mg/mes y los niveles plasmáticos fueron de 3 +/- 1.9 ng/ml, para el segundo mes se redujo de la dosis en un 28% (208 +/- 64 mg/mes) y los niveles plasmáticos fueron de 6.5 +/- 2.6 ng/ml. La mejoría clínica medida con la escala de impresión clínica global en el primer mes fue del 3.3 +/- 1.2 en comparación con el 4 +/- 1.2 que se obtuvo cuando tenía tratamiento con haloperidol oral, en el segundo mes la mejoría fue del 3.2 +/- 1.2 ($F(2,110)=3.423$; $p=0.0361$). Los efectos secundarios se evaluaron con la escala de impresión clínica global de efectos adversos y no hubo diferencias al convertir el D-HLP a equivalentes de haloperidol oral. Los resultados muestran que con este esquema se pueden obtener niveles plasmáticos semejantes a los que se alcanzan con la formulación oral, que la mejoría clínica se mantiene y que los SEPs son leves. De esta manera, se recomienda utilizar este régimen en pacientes que han sido tratados previamente por lo menos durante dos semanas con haloperidol oral para determinar la dosis de antipsicótico correcta y evitar los efectos secundarios severos (9).

En vista de la aparente utilidad del D-HLP en el manejo del paciente con una psicosis crónica decidimos evaluar un esquema de dosificación, diseñado en base a los planteamientos hechos por otros autores, utilizando una dosis inicial elevada la cual se reduce paulatinamente para usarla en el periodo de mantenimiento.

MATERIAL y METODO

Se incluyó en el estudio a un total de 22 pacientes, 8 mujeres y 14 hombres, con una edad promedio (+/- de) de 34 +/- 11.2 años. Todos satisfacían los criterios del DSM-III-R para el diagnóstico de trastorno esquizofrénico, 18 (82%) de la variedad esquizofrenia paranoide y 4 (18%) de esquizofrenia indiferenciada. El tiempo de evolución de la enfermedad fluctuó entre 6 meses y 25 años, con un promedio de 7 +/- 5 años. Uno de los pacientes nunca había recibido tratamiento previo, 16 pacientes habían recibido haloperidol oral, 3 trifluoperazina, uno tioridazina y un paciente más penfluridol y D-FFZ antes del inicio del tratamiento con D-HLP.

Se descartó que los sujetos padecieran alguna enfermedad física mediante la historia clínica, un examen médico y pruebas de laboratorio y gabinete de rutina (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina y electroencefalograma). Todos los pacientes aceptaron la aplicación del medicamento por vía intramuscular y firmaron una carta de consentimiento para su participación después de recibir una explicación detallada del protocolo. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran riesgos de agresividad y/o suicidio y a los que tuviesen alguna

la DTI en estos pacientes, evidentemente, la DTI estuvo constituida por la cantidad total de D-HLP administrada en el primer mes. En la cuarta semana de tratamiento se aplicó el 75% de la DTI y en la octava semana el 50%, esta última fue la dosis de mantenimiento que se administró cada 4 semanas. Las evaluaciones clínicas se realizaron de forma abierta con el BPRS y la Escala de DiMascio.

Se utilizó propranolol para el manejo de la acatisia, en una dosis inicial de 10 mg/día que se incrementó hasta 240 mg/día según fue necesario; para intentar disminuir la severidad del parkinsonismo se usó biperiden por vía oral -2 a 12 mg/día- y en caso de distonía de torsión 5 mg IM dosis única.

Los resultados se evaluaron con un análisis de varianza para medidas repetidas de un factor y subsecuentemente un análisis ortogonal (10).

RESULTADOS

Se encontró la siguiente frecuencia de SEPs al inicio del estudio: en 45% de los pacientes rigidez; en 13.6% temblor; en 50%, se observó aquinesia; y en 59% acatisia; además 18.2% presentó distonia de torsión.

De acuerdo al esquema de tratamiento propuesto en nuestro estudio, se inició el D-HLP, con una dosis total promedio de 152.72 +/- 117.288 mg (15-480 mg) la cual se calculó con una equivalencia de 20 veces la dosis de haloperidol oral, esta dosis total de inició se dividió en 2 dosis para su aplicación cada 3 a 7 días, en caso de no obtener una respuesta antipsicótica efectiva, evaluada con la aparición de SEPs o su efecto sobre síntomas psicóticos, se aplicaron dosis fragmentadas hasta obtener la respuesta deseada. El número de dosis aplicadas fue de 1 a 5 dosis (promedio de 2.2 +/- 0.813). El tiempo promedio de tratamiento que se obtuvo con este esquema fue de 7.5 +/- 3 meses).

Se encontró una diferencia significativa entre las evaluaciones realizadas con el BPRS, con reducción y mejoría de los síntomas psicóticos en el transcurso del estudio (Tabla,1 y Gráfica I). La mayoría de los pacientes tuvieron un alto porcentaje de mejoría

en los síntomas psiquiátricos evaluados con el BPRS (Tabla, 2). En cuanto a los SEPs no hubo diferencias entre la evaluación basal con la escala de DiMascio y las evaluaciones posteriores, no existieron cambios y fueron estables, la intensidad fue leve en todos los casos. Los promedios de la puntuación en la escala de DiMascio (Gráfica II) tuvo la siguiente distribución: Basal =1.24+/-1.4, Primer mes=1.3 +/-1.1, segundo mes=1.1+/-0.9, tercer mes=0.857 +/-0.793 y al final=1.09 +/-1.4 (F=0.7,df 4,76,p=0.5).

DISCUSION

El esquema de tratamiento utilizado en este estudio demostró su utilidad para el control de la sintomatología psicótica de la esquizofrenia y con la ventaja de una baja producción de SEPs. El esquema se diseñó de acuerdo a lo reportado en la literatura, en donde se propone que al inicio lo más adecuado es la utilización de una dosis máxima inicial para obtener lo más pronto posible una respuesta antipsicótica adecuada y, en el tratamiento de mantenimiento, lo recomendado es usar dosis más bajas para evitar la excesiva acumulación y el riesgo de efectos secundarios severos, los cuales pueden condicionar una mala adherencia al tratamiento. Además se utilizó como factor de conversión 20 veces la

equivalencia de la dosis de haloperidol oral para el cálculo de la DTI; se hizo de esta forma ya que está comprobado que el uso de una equivalencia de 15 veces la dosis de haloperidol produce niveles plasmáticos de haloperidol suficientemente bajos lo que puede condicionar un mayor índice de recaída.

La DTI inicial se aplicó dividida en 2 dosis para evaluar adecuadamente si antes de la segunda aplicación se obtenía una respuesta antipsicótica adecuada a partir de la reducción de los síntomas y/o la aparición de SEPs, parámetros útiles para detectar la dosis efectiva, si antes de la segunda aplicación ya había esta respuesta antipsicótica y no se aplicó el resto de la dosis; en el caso de no encontrarse esta respuesta aún se aplicaron el resto de la dosis y en caso de que no existiera esta respuesta, se continuó con aplicaciones suplementarias. A esto se debe el rango de las dosis aplicadas (1 a 5) al inicio del estudio.

Para poder hacer el calculo de dosis inicial se tomó en cuenta el antecedente de una respuesta antipsicótica efectiva en los pacientes que habían tenido previsamente un tratamiento neuroléptico y si era la primera vez que recibían tratamiento se calculo a partir de 10mg de haloperidol oral.

Después de la dosis inicial a las 4 semanas se aplicó una sola dosis correspondiente al 75% de la DTI, se aplicó así buscando la disminución de SEPs y en la tercera aplicación se administró el 50% de la DTI con la idea de mantener las respuesta antipsicótica con pocos efectos secundarios aprovechando que en el tercer mes de tratamiento se alcanza el estado estable del D-HLP.

De esta forma se diseño este esquema de tratamiento el cual tuvo un buen resultado reduciendo los síntomas psicóticos lo que se comprueba con la disminución del puntaje obtenido en el BPRS, aunque en la mayoría el porcentaje de mejoría fue de más del 30% obtenida en el BPRS, en 3 pacientes se encontró un deterioro de su cuadro con una mala respuesta al tratamiento. Otra de las ventajas importantes de este esquema de tratamiento es que produce pocos efectos secundarios, antes del inició del tratamiento el 45.5% de los pacientes presentaban previamente SEPs los cuales no aumentaron, y se mantuvieron estables. En el DiMascio basal realizado se encontró en un 54.5% de los pacientes la presencia de SEPs, inmediatamente al inicio del esquema, estos SEPs no llegaron a aumentar y se mantuvieron estables.

Por lo que en base a estos resultados se puede concluir que el esquema de tratamiento utilizado en este estudio con D-HLP puede

ayudar al control del paciente esquizofrénico a largo plazo. Pero para poder establecer si este régimen es eficaz se hace necesario su comparación con el esquema propuesto por la FDA y a su vez con un tratamiento con haloperidol oral y de preferencia que se hiciera en estudios doble-ciego controlados y de esta forma evaluar la eficacia, el índice de recaída y la prevalencia de SEPs, así como el funcionamiento psicosocial entre los diferentes tipos de tratamiento. Se recomienda además realizar estudios con un seguimiento a largo plazo.

A pesar de estas limitaciones el esquema de dosificación con una dosis máxima al inicio y una reducción progresiva de la dosis de D-HLP parece ser una alternativa para poder lograr una respuesta clínica efectiva con la presencia de pocos SEPs, los cuales son un gran factor para que el paciente abandone el tratamiento a largo plazo.

SINTOMAS PSIQUIATRICOS

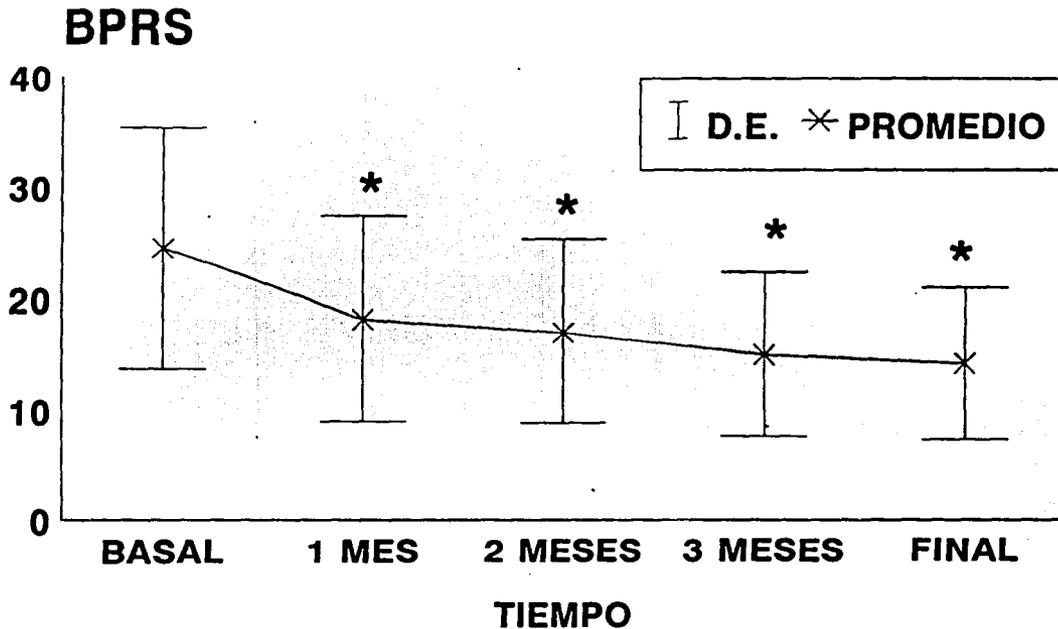
TABLA 1

	PROMEDIO	DESVIACION ESTANDARD
BPRS BASAL	24	11
BPRS 1-MES	18	9
BPRS 2-MES	17	8
BPRS 3-MES	15	7
BPRS FINAL	14	7

ANALISIS DE VARIANZA DE MEDIDAS REPETIDAS
(F=9.5, df 4,8 , p=.0001)

SEVERIDAD DE SINTOMAS PSIQUIATRICOS

GRAFICA I



$F(4,80) = 9.57, p < 0.0001$

* $p < 0.05$ vs basal ("t" pareada, Bonferroni)

DTI en mg: 105.0 (15.0 - 480)

DISTRIBUCION FINAL DE LA MEJORIA CLINICA

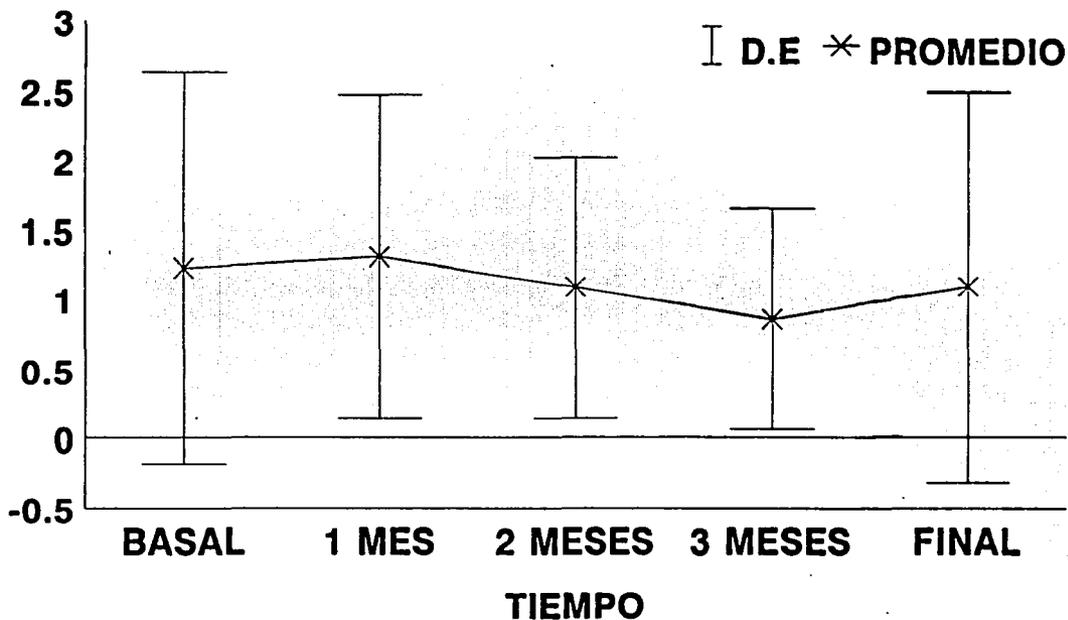
TABLA 2

MEJORIA BPRS (%)	NUMERO DE PACIENTES
NEGATIVO	3
15-29 %	5
30-60 %	8
60-90 %	6

SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES

GRAFICA II

DIMASCIO



F (4,80) < 1

DTI en mg: 105.0 (15.0 - 480.0)

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Chouinard G y cols. A double-blind, controlled clinical trial of haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology Bull* 20:108-109,1984.
2. Crow TJ. Molecular Pathology of Schizophrenia: more than one disease process ? *Brit Med J* 280:66-68 , 1980.
3. Cuyper H. y cols. Pharmokinetics and therapeutic efficacy of haloperidol decanoate after loading dose administration. *British Journal of Psychiatry* 148:560-566,1986.
4. Deberdt R. y cols. Intramuscular haloperidol decanoate for neuroleptic maintenance therapy: Efficacy, dosage schedule and plasma levels. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 62:356-363,1980.
5. De Buck y cols. Theoretical and practical importance of plasma levels of haloperidol. Correlation with clinical and computerized EEG data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology* 5:499-502,1981.
6. Dimašcio A. y cols. A controlled trial of amantadine in drug induced extrapyramidal disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 33:599-602,1976.
7. Eklund y cols. Minimum effective dose and relapse Double-Blind Study: Haloperidol decanoate VS Placebo. *Clin. Neuropharmacol* 14, suppl 2,1991.

8. Ereshefsky L. Future of depot neuroleptic therapy pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *J. Clin Psychiatry* 45:50-59, 1984.
9. Ereshefsky L. Kinetics and Clinical evaluation of haloperidol decanoate loading dose regimen. *Psychopharmacology Bull* 26:1, 1986.
10. Feinstein AR. *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical research*. W.B. Saunders Co. , 1985.
11. Forsman ALarsson M. Metabolism of haloperidol .*Curr Ther Res* 24:567-568, 1978.
12. Hafner H., Vonder Heiden. The contribution of European case registers to research on schizophrenia. *Schizphr Bull* 12:26-50, 1986
13. Hogarty GE. y cols. Dose of Fluphenazine, familial expressed emotion and outcome in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 45:797-805, 1985.
14. Información en Archivos. Dirección médica Janssen Farmacéutica México.
15. Jann MW. Clinical Pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmakinet.* 10:315-33, 1985.
16. Johnson D.A.W. Observations on the use of long-acting depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 45:13-21, 1984.
17. Kane y cols. Fluphenazine versus placebo in patients with remitted acute first episode schizophrenia. *Arch Gen. Psychiatry* 39:70-73, 1982.

18. Kane y cols. Low dose neuroleptic treatment of outpatient shizophrenics I. Preliminary results for relapse rates. Arch. Gen. Psychiatry 40:893-896, 1983.
19. Marder SR y cols. Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: Two year outcome. Arch. Gen. Psychiatry 44:518-521, 1987.
20. Meltzer HY. The Mechanism of Action of Novel Antipsychotic Drugs. Schizophr Bull vol.17 No.2 , 1991.
21. Meltzer HY. New Drugs for the Treatment of Schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America vol 16 No.2 :365-385 , 1993.
22. Nair y cols. A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: Efficacy, safety and dose equivalence. J. Clin. Psychopharmacol 6:1, suppl 30s-37s, 1986.
23. Overall J.E., Gorham DR. Brief Psychiatric Rating Scale. (BPRS). Psychological Reports 10:799-812, 1962.
24. Reyntjens AJM. Pharmacokinetics of haloperidol decanoate: a 2 year follow-up. International Pharmacopsychiatry 17:238-246, 1982.
25. Rifkin A., Siris S. Long Term Drug Treatment of Schizophrenia. Boston, John Wright-PsG , pp 299-321 , 1983.
26. Rifkin a. Pharmacologic strategies in the treatment of schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America. Vol. 16, No. 2:351-362, 1993.

27. Schatzberg AF , Cole JO. Manual of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Press Inc , pp 77,1986.
28. Viuraki M. y cols. Tolerance and serum levels of haloperidol, during parenteral and oral treatment in geriatric patients. Acta psychiatrica scandinavica 65:301-308,1982.
29. Wiles DH, Mc Creadie, Whitehead A. Pharmacokinetics of haloperidol and fluphenazine decanoates in chronic schizophrenia. Psychopharmacology 101:2,274-281,1990.
30. Wistedt B. A clinical double-blind comparison between haloperidol decanoate and fluphenazine decanoate. Curr Ther Res. 35: 804-814,1984.
31. Wistedt B. y cols. Zuclopenthixol decanoate and haloperidol decanoate in chronic schizophrenia. A double-blind multicentre study. Acta psychiatrica scandinavica vol 84,1:14-21,1991.
32. Youssef H. A one year study of haloperidol decanoate in schizophrenic patients. Curr Ther. Res. 31,6:976-981,1982.
33. Youssef H. The duration of the neuroleptic treatment and the relapse rate. A study of 5-years follow-up. Clin. Neuropharmacol 14 suppl2,516-523,1991.
34. Zissis ND. Haloperidol decanoate a new long-acting antipsychotic in chronic schizophrenics. Double-Blind Comparison with placebo. Curr Ther. Res 31:650-655, 1982.