

ACTUALIZACION POR TEMAS

Niveles Sanguíneos de los Neurolépticos

Héctor A. Ortega Soto*

Summary

The determination of blood drug levels is helpful when the correlation between dose and response is erratic; when the drug can lead to silent toxic reactions; when important interindividual differences exist in response, or drug metabolism; and when the possibility of deleterious drug interactions are suspected. These conditions are fulfilled by neuroleptics (NLP). It is clear that antipsychotic and extrapyramidal responses to administration of similar doses of NLPs in schizophrenics vary widely; that chronic exposure to NLP can be associated with tardive dyskinesia, which can be an incapacitating and irreversible condition; and that these drugs may interfere with the activity of other medications. All these facts prove that the study of the blood levels of NLPs is justified.

The research in this field can, eventually, give the necessary information to establish an optimum range of doses and security; a method to identify true non respondent patients; the necessary knowledge of the factors that modify NLP blood levels which may, indirectly, alter the expected responses; the pharmacokinetic behavior of the drug so that its administration can be appropriate; and, finally, a guide to predict therapeutic responses and to select the most convenient drug for the particular cases.

Indeed, to reach this goal it is necessary to have an excellent analytical method. The methods that have been used until now are chromatography, radioimmunoassay (RIA) and radio-receptor assay (RRA). The most frequent chromatographic variants used are gas (CG) and high pressure liquid chromatography (HPLC). Both have a high degree of specificity and their sensitivity is in the range of the blood levels found in treated patients. However, they are laborious and expensive. These characteristics have lead some authors to suggest that they could be used only to validate bioassays. The RIA is a highly sensitive method but, because of the possibilities of crossed reactions of the antibodies with other substances, its specificity is not completely satisfactory. On the other hand, RRA proportionates a measure of the antidopaminergic activity present in blood; however, although some metabolites of NLPs have antidopaminergic activity, not all of them can cross the hematoencephalic barrier. Nevertheless it seems more helpful to have a measure of the total of this type of activity than a fractioned quantification of it, specially in view that it is highly probable that antipsychotic, extrapyramidal, and endocrinological effects of NLP are due to this property.

Chlorpromazine (CPZ) is the most studied NLP. Pharmacokinetic research indicates that its biological half-life is beneath 30 hrs. when it is administered by oral route. The drug is metabolized in the intestine and in the liver, which leads to a low bio-disponibility. Theoretically it can be transformed into approximately 200 different metabolites, some of them with considerable antidopaminergic potency. There are reports of a significant correlation between serum levels of CPZ metabolites and antipsychotic response. Other authors suggest a therapeutic window for CPZ blood levels (30-350 ng/ml). However there

are contradictory results in other studies.

Thioridazine (TDZ) shows a pharmacokinetic pattern similar to that of CPZ; it is also transformed into numerous metabolites. Two of them, mesoridazine and sulforidazine, are as potent or even more potent than TDZ as dopaminergic blockers. Furthermore, free concentrations of mesoridazine are larger than TDZ and, in consequence, it is easier for them to reach the central nervous system (CNS). As occurs with CPZ, some studies report a good correlation between antipsychotic responses and TDZ levels while others report it with the metabolites of the drug. When RRA is used to quantify antidopaminergic serum activity in patients with TDZ treatment, the levels are the highest recorded in patients under NLP treatment. The reason for this is not clear. Even if potent antidopaminergic metabolites and TDZ are measured by HPLC, and the theoretical antidopaminergic activity is calculated, RRA levels are higher. The largest study of NLP blood levels in patients with TD, who receive TDZ, have shown lower levels of the drug in them when compared with non TD subjects taking the same drug. However, there are many reports in the opposite site. TDZ blood levels are diminished by anticonvulsant drugs, specially by phenobarbital and phenytoin. In contrast with TDZ, fluphenazine (FPZ) levels are the lowest NLP blood levels reported independently of the analytic method used for quantification. Hydrochloride administered by oral route reaches its maximum levels after 2 hrs.; the half-life is beneath 16 hrs. Decanoate preparations reach its maximal serum level after 1 to 8 hrs. During the first two days the concentrations are elevated, thereafter they become lower but persist constant for at least 29 days. Probably these characteristics are related with the fact that extrapyramidal reactions, particularly distonia, are more frequent few days after injection. A therapeutic window between 0.2 and 2.8 ng/ml has been suggested. Long term studies of schizophrenics who receive FPZ-decanoate show that those who have an exacerbation of psychotic symptomatology are the ones with low FPZ levels.

Haloperidol (HLP) is indeed one of the most frequently used NLP. It has a biological half life of 24 hrs. when administered orally. It is metabolized mainly in the liver. Metabolites do not show antidopaminergic activity, however it has recently been reported that one of them can interfere with RIA and RRA, leading to erratic estimations of serum levels. When the daily dose is divided into three fractions, the blood concentrations are less variable than when the total daily dose is taken at one time. Since it seems that a wide variation of serum concentrations is related with some extrapyramidal reactions, it is better to prescribe fractioned doses. Although reports have appeared suggesting a liner relationship between antipsychotic response and HLP blood concentrations, some authors found a therapeutic window situated in the range of 8 to 40 ng/ml. Other researchers have suggested a better correlation of the antipsychotic response with the individual half-life of HLP, the quotient of the reason prolactin serum concentration HLP serum concentration, or HLP serum level/erythrocyte HLP level. Good response in patients with Gilles de la Tourette syndrome is associated with HLP serum levels between 1-4 ng/ml.

A recent report by McCreddie et al indicates that a patient who reaches low blood levels even when high doses of a particular NLP are administered can obtain higher levels if he is shifted to another NLP.

*División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, S.L. Huipulco 14370, México, D.F.

Studies regarding other NLPs used in our country are scarce. For perphenazine, Hansen and Larsen suggest a therapeutic window of 2-4 nmol/L. To our knowledge, studies on the relationship between trifluoperazine blood levels and antipsychotic response have not been made. Regarding sulpiride, it has been shown that its binding to serum proteins is lower than that of other NLPs, and that levels in cerebrospinal fluid are more stable than serum ones. It seems that serum concentrations are not related to antipsychotic responses but high levels are associated with extrapyramidal symptoms. It is evident that determination of NLP blood levels is not yet a useful tool in clinical practice, however it is obvious that research in this field should not be suppressed, since it can, at least theoretically, provide the essential information to improve pharmacological management of psychotic states. Although the proposed goals have not been reached, they are so important that the interest in this field has increased. The task is not easy to perform. Resolution of controversies requires better methodological designs in subsequent studies. It is mandatory to gather homogeneous samples, not only regarding demographic characteristics such as age, nutritional state, diagnosis, etc., but also in the length of the disease, antecedents of NLP exposure and previous response, type and severity of symptomatology, etc. Use of double-blind placebo controlled studies with fixed doses and during a long time although desirable, may be unaccepted because of ethical reasons. Selection and measurement of response targets are also important points to be improved.

There is no doubt that the complex metabolism of the NLPs, particularly of the phenothiazine type, is an unavoidable problem that needs a special approach. It seems likely that RRA quantifications of antidopaminergic activity, if properly corrected by subtracting those not available to the central nervous system could be a better parameter in the investigation of drug level-response relationship. However until this moment it has not been possible to perform the suggested index.

Resumen

La determinación de los niveles sanguíneos de las drogas antipsicóticas podría, eventualmente, proporcionar: una guía para determinar las dosis terapéuticas óptimas y un margen de seguridad dentro de un rango de dosis, una manera de discriminar a los pacientes refractarios, la información farmacocinética necesaria para ajustar adecuadamente las dosificaciones, la posibilidad de predecir los efectos terapéuticos y una ayuda en la selección de la droga para cada caso en particular. Evidentemente, estos puntos son de una gran trascendencia para la clínica, lo que ha dado lugar a un creciente interés en la investigación de las relaciones entre los niveles sanguíneos de los neurolepticos y diversas respuestas: la antipsicótica, la extrapiramidal y la endócrina.

En el presente documento se revisan, en primer término, las técnicas de laboratorio que se han utilizado con mayor frecuencia para la cuantificación de las concentraciones de los neurolepticos en las muestras biológicas: cromatografía, radioinmunoanálisis y ensayo de radio-receptor. En segundo lugar se analiza la información disponible acerca de los antipsicóticos de uso más frecuente en nuestro medio, abordándose aspectos farmacocinéticos, estudios referentes a las relaciones entre los niveles sanguíneos de la droga y los tres tipos de respuestas mencionadas, así como la influencia de otras drogas en las concentraciones sanguíneas de los antipsicóticos.

Finalmente, se comenta la información presentada y se señala su relevancia para la práctica clínica.

Introducción

Se considera que es necesario obtener la determinación de los niveles sanguíneos de una droga:

1) Cuando no existe una buena correlación entre la dosis y la respuesta^(25, 26, 27, 55).

2) Cuando la droga puede dar lugar a una toxicidad

silenciosa^(21, 55, 102).

3) Cuando el índice terapéutico (la relación entre efectos benéficos/efectos indeseables), es bajo^(27, 55, 102).

4) Cuando las diferencias interindividuales en la respuesta⁽⁵⁵⁾ o en el metabolismo de la droga son grandes⁽¹⁰²⁾; o bien

5) Cuando se sospechan interacciones medicamentosas⁽⁵⁵⁾.

Estas condiciones parecen aplicarse particularmente a los antipsicóticos o neurolepticos (NLP). Es de sobra conocido que las dosis de NLP deben ajustarse individualmente⁽²⁶⁾, pues no todos los pacientes tienen la misma respuesta con dosis similares, no sólo en cuanto al efecto antipsicótico, sino también en relación con los efectos colaterales. De hecho, los efectos colaterales indeseables se presentan, aparentemente, con las mismas dosis terapéuticas^(5, 27, 44). La disquinesia tardía (DT) es una complicación que produce el uso crónico de estas drogas, y puede llegar a ser irreversible e incapacitante⁽⁷⁾; aunque hasta el momento no se conoce de manera concluyente la fisiopatología de esta condición, la mayor parte de los autores^(7, 14) coinciden en considerarla como producto del bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos estriatales por el NLP. Así, se ha propuesto^(49, 25, 51, 68, 88, 99, 124, 5) que el estudio de los niveles sanguíneos de los NLPs permitiría obtener:

1) Una guía para determinar las dosis terapéuticas óptimas como consecuencia del conocimiento de los niveles sanguíneos necesarios para producir una respuesta terapéutica.

2) Una guía para determinar el margen de seguridad en un rango de dosis al identificarse la concentración de la droga en la cual se producen los efectos adversos.

3) Una manera de discriminar a los pacientes refractarios de los que no responden por falta de apego al tratamiento.

4) El conocimiento de factores que influyen en la concentración sanguínea de la droga y, por tanto, de las medidas necesarias para resolver el problema (falta de respuesta o toxicidad).

5) Información sobre la variación a lo largo de un día de los niveles de la droga, el tiempo requerido para alcanzar un estado uniforme en las concentraciones, y la vida media biológica de las drogas, parámetros necesarios para ajustar adecuadamente la dosificación.

6) Una guía para predecir los efectos terapéuticos y la selección de las drogas.

Es evidente que los beneficios que pueden desprenderse de este tipo de estudios son de gran trascendencia para la clínica. Es importante, por tanto, revisar el estado actual del conocimiento a este respecto. En primer término, se exponen brevemente las técnicas utilizadas con mayor frecuencia para cuantificar los niveles sanguíneos de NLP, y posteriormente se presenta un resumen de la información disponible acerca de los NLPs de uso más frecuente en nuestro medio, abordando algunos aspectos farmacocinéticos, así como las relaciones entre los niveles de NLP y las respuestas clínicas.

Finalmente, se hacen algunas consideraciones en relación con la información presentada.

Métodos de cuantificación

El contar con métodos de análisis adecuados para cuantificar los niveles de NLP en los diferentes fluidos biológicos, constituye uno de los factores primordiales para la consecución de las metas arriba planteadas^(28, 65, 80). Sin embargo, como se verá a lo largo de esta revisión, se presentan muchas interrogantes acerca de cuál de todos los métodos utilizados hasta el momento puede ser el más adecuado. Se han practicado, básicamente, tres métodos: las técnicas cromatográficas, el radioinmunoanálisis y el ensayo de radio-receptor^(21, 22, 26, 28)

Cromatografía

Las técnicas cromatográficas⁽²⁸⁾ permiten hacer el análisis tanto cualitativo como cuantitativo de las sustancias que se ensayen. Su principio general se basa en la partición de los componentes de una mezcla de compuestos químicos en solución (líquida o gaseosa) con una superficie o fase estacionaria que puede ser líquida o sólida. Esta partición es altamente específica dado que depende de las características fisicoquímicas de cada compuesto, permitiendo así su separación del resto de los componentes. Una vez separados, éstos son susceptibles de ser cuantificados por diferentes métodos espectroscópicos.

En las últimas décadas han sido utilizadas con éxito la cromatografía de gases (CG) y la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para el análisis rutinario de los niveles de drogas en muestras biológicas; entre éstas se incluye a los NLPs^(21, 22, 28, 49, 94, 124, 139).

En términos generales, entre sus ventajas se pueden mencionar: su alta especificidad —y por tanto, un margen muy pequeño para errores cualitativos— y su sensibilidad —aunque menor que la de los bioensayos— del orden de las decenas de nanogramos que se encuentran dentro del rango esperado de concentraciones. Una de sus desventajas es el hecho de que requieren procesos de extracción de la sustancia problema de la muestra biológica, los cuales, además de ser en ocasiones complicados, dan lugar a que se necesiten cantidades más o menos grandes de la muestra biológica. Sin embargo, dada su gran especificidad y confiabilidad han sido considerados como técnicas necesarias para la validación de los bioensayos^(54, 67, 69, 117).

Radioinmunoanálisis (RIA)

Esta técnica^(28, 49) se basa en el principio de que la reacción antígeno-anticuerpo (Ac) es reversible y sigue la ley de acción de masas.

Se requiere, entonces, un Ac que reconozca al NLP. Puesto que estas drogas son moléculas pequeñas y, por tanto, no antigénicas, deben acoplarse a una macromolécula (habitualmente albúmina bovina) para que, al inyectarse en un animal, se desencadene la producción de un Ac. Una vez obtenido el Ac, se le hace reaccionar con el NLP radioactivo. Alícuotas de este complejo se mezclan con concentraciones conocidas de NLP no marcado, y se mide la cantidad de radioactividad que per-

manece unida al Ac. Con estos valores se construye una curva estándar. Para cuantificar el nivel de NLP en la muestra biológica se realiza el mismo procedimiento y se traspolan los resultados obtenidos a la curva estándar. Esta técnica es muy sensible, detecta picogramos, es menos costosa y menos laboriosa que la cromatografía, y no requiere de grandes cantidades de muestra biológica (0.5 – 1 ml), ni procesos de extracción. También tiene desventajas, y la principal es que se trata de un ensayo menos específico, pues los Ac pueden reaccionar de manera cruzada con otras sustancias, por ejemplo, con los metabolitos de las drogas o con otros medicamentos. Esto puede llevar a que se obtengan valores mucho mayores que los obtenidos por cromatografía^(66, 108), por tanto, no se puede tener la certeza de que se esté midiendo únicamente la sustancia deseada.

Ensayo de radio-receptor (RRA)

Esta técnica se basa en la capacidad que tienen todos los NLPs para unirse al receptor dopaminérgico. El método fue propuesto por Creese y Snyder⁽²³⁾ como una de las mejores alternativas para evaluar los niveles de NLP, ya que, como veremos, cuantifica todos aquellos elementos con potencial antidopaminérgico presentes en la muestra, característica que, por lo demás, se ha hipotetizado que explica la mayor parte de los efectos comunes a todos los NLP y que, además, se correlaciona significativamente con su potencia clínica⁽¹¹³⁾. El ensayo es parecido al RIA, pero aquí el NLP, en lugar de reaccionar con un Ac, lo hace con receptores dopaminérgicos cerebrales. A la preparación de membranas obtenidas de cerebros de mamíferos, se le agrega una concentración conocida de NLP marcado (3H-spiroperidol o 3H-haloperidol) formándose el complejo NLP marcado-receptor. Si se adicionan sueros con concentraciones conocidas de NLP no marcado (clorpromazina o haloperidol), el NLP radioactivo será desplazado del receptor en relación directa a la concentración del NLP no marcado. Cuando se agrega la muestra biológica de un paciente bajo tratamiento NLP a una alícuota del complejo NLP marcado-receptor, la magnitud del desplazamiento es proporcional a la cantidad de NLP presente en el suero y el resultado se expresa en equivalentes de clorpromazina (eq. CPZ) o de haloperidol (eq. HLP). El ensayo, más que medir las cantidades específicas de una sustancia, cuantifica la actividad antidopaminérgica presente en la muestra. Esto puede constituir una ventaja, o bien, una desventaja. Por las características descritas del ensayo, es evidente que, aun cuando un paciente recibiera dos o más NLPs, la técnica permitiría cuantificar de manera integral la actividad neuroléptica o antidopaminérgica, incluyéndose, también, la actividad que pudieran tener los metabolitos de las drogas, cosa que no sucede ni con la cromatografía ni con el RIA.

Por lo tanto, se ha mencionado que este tipo de determinaciones pudieran correlacionarse mejor con los efectos clínicos de los NLPs, por lo menos de los que se piensa que son mediados por receptores dopaminérgicos^(8, 15, 20, 23, 113). Otras ventajas del método son: su bajo costo, su rapidez, que utiliza muestras pequeñas,

que no requiere procesos de extracción, que facilita la comparación entre diversas drogas, puesto que todas se refieren a un estándar^(23, 69, 113) aunque esto último se ha puesto en duda^(26, 65, 107). Además de la desventaja señalada, en relación con su poca especificidad para cuantificar moléculas específicas, también se han mencionado: su poca sensibilidad (por arriba de decenas de nanogramos), el efecto inhibidor del suero, que mide concentraciones totales (NLP libre + unido a proteínas) y que, al parecer, no es útil en los pacientes expuestos a las benzamidas^(6, 113, 121).

Clorpromazina (CPZ)

Sin duda, este es el NLP más estudiado y tal vez el más complejo. Esta fenotiazina, administrada por vía oral (VO), empieza a metabolizarse en la pared intestinal^(21, 27, 104), lo cual, aunado a su metabolismo hepático, da lugar a una biodisponibilidad de aproximadamente 10%, lo que se conoce como efecto del primer paso^(21, 27, 74). Teóricamente, la CPZ puede producir 200 metabolitos diferentes⁽²⁷⁾, algunos de ellos con actividad antidopaminérgica, por ejemplo, el 7OH-CPZ^(19, 27). Por VO se alcanza el nivel sanguíneo máximo entre 2 y 4 hrs. después de la ingestión de la droga⁽¹⁾; por vía intramuscular (IM), el pico máximo se presenta a los 30 minutos⁽⁷⁴⁾. El comportamiento farmacocinético de la droga se ajusta a un modelo de dos compartimentos, con una vida media de eliminación rápida ($t_{1/2}$ alfa) de 4 a 6 hrs.⁽⁷⁴⁾ y una vida media de eliminación lenta ($t_{1/2}$ beta) de 30 hrs. aproximadamente⁽⁷⁴⁾ cuando se administra una sola dosis por VO. Sin embargo, se pueden detectar niveles sanguíneos hasta 60 días después de la última dosis con la administración crónica⁽²¹⁾. El nivel sanguíneo del metabolito 7OH-CPZ puede llegar a ser 10 veces mayor que el de la CPZ⁽¹⁾, y su pico máximo se alcanza 2 hrs. después de haberse presentado el de la CPZ. Administrado a dosis fijas, se alcanza un estado uniforme en los niveles sanguíneos después de 5 días⁽¹⁾. Entre el 95 y el 98% de la CPZ circulante se encuentra unida a proteínas^(2, 34), lo cual explica que las concentraciones de la droga en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sean, aproximadamente, del 3% de las sanguíneas^(1, 2, 138); sin embargo, la alta liposolubilidad de la droga condiciona la acumulación de la misma en las membranas y da lugar a que los niveles tisulares cerebrales sean hasta 10 veces mayores que los plasmáticos⁽¹³⁸⁾.

A dosis baja, la absorción de la CPZ del tubo intestinal depende de la concentración de la droga en el lumen, y a dosis altas es independiente de ésta⁽²¹⁾. La ingestión conjunta de antiácidos y CPZ disminuye la absorción⁽¹⁰⁶⁾. Aunque algunos autores^(37, 106) han reportado que los anticolinérgicos producen un notable decremento en los niveles sanguíneos de CPZ, probablemente interfiriendo con su absorción digestiva, otros^(14, 61, 115) no han podido corroborar este hallazgo. Se ha reportado que los pacientes fumadores alcanzan niveles sanguíneos inferiores que los no fumadores cuando se les administran dosis similares⁽⁹¹⁾.

En varios estudios se encontró una correlación significativa entre los niveles sanguíneos de CPZ y las dosis

administradas^(21, 138) o entre éstos y las respuestas antipsicóticas, extrapiramidales o endócrinas (elevación de la prolactina sérica)^(138, 109, 106, 105, 95, 96); en otros no se obtuvieron tales resultados^(131, 132, 81, 40). Esto podría explicarse, en parte, por el extenso metabolismo a que está sujeta la droga y la variabilidad del mismo entre los individuos, puesto que, como hemos mencionado, las posibilidades de que se originen metabolitos activos o inactivos son múltiples y la capacidad técnica para cuantificar todos éstos es limitada. Se ha intentado efectuar esta aproximación; por ejemplo, Sakalis y col.⁽¹⁰⁹⁾ midieron 11 metabolitos distintos y encontraron que aquellos pacientes que respondían a la CPZ tenían niveles plasmáticos de 7OH-CPZ superiores a los de CPZ; éstos, a su vez, eran mayores que los de los metabolitos sulfoxilados. Por el contrario, aquellos que no respondían mostraban un patrón inverso (sulfoxilados > CPZ > 7OH-CPZ). Otros autores^(96, 95, 1, 21, 22) han reportado resultados similares. En tanto que para algunos^(138, 1, 21, 22, 95, 96) la relación nivel sérico de CPZ/respuesta antipsicótica es lineal, para otros^(105, 106, 26) existe una ventana terapéutica similar a la que se ha reportado para algunos antidepresivos⁽²²⁾. Curry⁽²⁶⁾ y Rivera-Calimlim^(105, 106) la sitúan entre los 30 y los 350 ng/ml. Van Putten y col.^(81, 130) consideran que no existe una ventana terapéutica propiamente dicha, ya que los pacientes que responden satisfactoriamente a la CPZ presentan niveles séricos de la droga semejantes (3-72 ng/ml) a los que tienen aquellos que no responden; sin embargo, los sujetos que cursan con niveles superiores a los 95 ng/ml sufren un empeoramiento de su cuadro psicótico. Wode-Heldgot, en uno de los estudios metodológicamente más rigurosos, encontró que la respuesta clínica se correlaciona mucho mejor con los niveles de CPZ en LCR que con los niveles sanguíneos; sin embargo, considera que estos últimos son útiles ya que ambos guardan una relación directa⁽¹³⁸⁾.

Entre los factores que se han invocado para explicar las incongruencias en los resultados de este tipo de estudios, no sólo en relación con la CPZ sino en general con todos los NLPs, están algunos eventos farmacológicos, clínicos y técnicos. Sin abundar en ellos, por el momento podemos señalar: desconocimiento de la farmacocinética de la droga y de sus metabolitos; poca uniformidad en los procedimientos técnicos involucrados en la cuantificación de los niveles —diferencias en los métodos de extracción, en el tipo de ensayo, en los detectores, etc—, en la hora en la que se toman las muestras; remisiones espontáneas o resistencia real a los NLPs; heterogeneidad diagnóstica; cronicidad; selección y evaluación de los eventos blanco —síntomas mentales o motores específicos, efectos globales, tipo de escalas, etc—^(6, 9, 25, 26, 40, 65, 80, 104, 106, 118, 131, 132, 110, 112, 122)

Tioridazina (TDZ)

Es una fenotiazina piperidínica que tiene un comportamiento farmacocinético similar al de la CPZ⁽²⁷⁾. Administrada por VO tiene una $t_{1/2}$ alfa de 4 a 10 hrs. y una $t_{1/2}$ beta de 26 a 36 hrs.⁽²¹⁾. Al igual que la an-

terior⁽⁴⁷⁾, induce enzimas hepáticas, por lo que los niveles de la droga primaria disminuyen con la administración repetida de dosis fijas⁽²⁷⁾. Axelsson y col.⁽⁵⁾ encontraron que en los ancianos se obtienen niveles sanguíneos más altos con dosis equivalentes, que los observados en sujetos jóvenes, lo cual explica, en parte, que este grupo sea particularmente sensible a la droga. El metabolismo hepático de la TDZ es más lento por la noche, característica común a la mayor parte de NLPs (1, 29, 31, 21). También la TDZ sufre el efecto del primer paso⁽²⁶⁾ y da lugar a múltiples metabolitos, algunos con potencia antidopaminérgica igual o mayor que la de la TDZ misma^(19, 63, 90), y otros con efectos antiadrenérgicos o anticolinérgicos importantes^(19, 93, 101).

Entre los primeros, la mesoridiazina (MZD, TDZ 2-sulfóxido) es tan potente como la TDZ, y la sulforidiazina (TDZ 2-sulfona) es 4 veces más potente que ambas para desplazar ligandos marcados del receptor D2 en estudios *in-vitro*⁽⁶³⁾. Axelsson⁽⁴⁾ reporta que ambos metabolitos poseen una potencia antipsicótica discretamente inferior a la de la TDZ y que producen efectos colaterales más severos, en particular, depresión, apatía e inquietud.

Con la administración de TDZ, los niveles séricos de MZD y de TDZ-5-sulfóxido son aproximadamente del doble de los de sulforidiazina, los que, a su vez, son similares a los de TDZ^(92, 134). Además, mientras que entre el 93 y el 99.3% de la TDZ sanguínea se encuentra unida a proteínas⁽³⁴⁾, la fracción libre de MZD es hasta 100 veces mayor y tiene, por tanto, mayores posibilidades de penetrar al sistema nervioso central (SNC). Así, es difícil dudar que los metabolitos de la droga influyan determinadamente en los efectos de la misma. De hecho, la MZD se expende comercialmente como agente antipsicótico. Este es un claro ejemplo de la razón por la que las determinaciones de los niveles séricos de la droga primaria pueden no mostrar relación alguna con los eventos blanco elegidos, llámense extrapiramidales, nivel sanguíneo de prolactina (PRL) o efecto antipsicótico.

Gottschalk⁽⁴⁰⁾ reportó haber encontrado una relación significativa entre los niveles plasmáticos de TDZ y la respuesta antipsicótica.

Además, encontró que la respuesta se correlaciona con otros parámetros farmacocinéticos, tales como el pico máximo después de una dosis única de MZD o el área bajo la curva de la misma. Otros han sugerido que estas relaciones son más claras cuando se utilizan los niveles de sulforidiazina⁽⁴⁾, o bien que no existe tal aun cuando se cuantifiquen y se sumen los niveles plasmáticos de TDZ, de MZD y de sulforidiazina⁽⁷²⁾. La utilización del RRA no ha producido los resultados esperados, pues, por un lado, los pacientes en tratamiento con TDZ muestran niveles séricos de actividad antidopaminérgica significativamente más altos que los que reciben otros NLPs más "potentes" y a dosis, en equivalentes de CPZ⁽¹⁰⁷⁾, superiores⁽¹³⁴⁾; y por otro, son contradictorios los hallazgos acerca de la relación de los niveles séricos de actividad neuroléptica/respuesta. En tanto que Papadopoulos y col.⁽⁹²⁾ reportaron que la mayor parte de aquellos pacientes cuyos niveles séricos

se encuentran por arriba de 214 ng/ml de eq. de HLP, tienen una buena respuesta antipsicótica, dos grupos independientes^(77, 15) no encontraron ningún dato en este sentido. Varios autores han intentado explicar la razón de la gran magnitud de actividad antidopaminérgica sérica en los pacientes que reciben TDZ, sin que hasta el momento exista una explicación satisfactoria. Para algunos, la suma de los niveles de c/u de los metabolitos multiplicados por su potencia antidopaminérgica rebasa los niveles detectados por RRA⁽⁶⁸⁾, mientras que para otros es inferior^(77, 134). De cualquier manera, es muy probable que una gran parte de los metabolitos no alcancen el SNC⁽⁴⁾, únicamente se ha cuantificado la concentración de TDZ en LCR, y los niveles corresponden a no más del 3.5% de los plasmáticos⁽⁴⁾.

En uno de los primeros estudios acerca de la relación entre los niveles sanguíneos de NLP y DT, Jeste y col.^(58, 59) detectaron altas concentraciones de NLP en aquellos sujetos que sufrían esta complicación tardía. Por el contrario, Smith⁽¹¹⁹⁾ reportó que los niveles de TDZ medidos por RRA o CG, son menores en los pacientes con DT. Otros no encuentran diferencias en los niveles sanguíneos de TDZ o de sus metabolitos entre los grupos con y sin DT^(134, 4, 24).

Finalmente, es importante señalar que los anticonvulsivos, como el fenobarbital y la difenilhidantoína, disminuyen los niveles plasmáticos de TDZ y MZD⁽⁷³⁾.

Flufenazina (FPZ)

Esta es una fenotiacina piperacínica considerada como un NLP "potente" o "incisivo". Existen disponibles en el mercado preparaciones orales (clorhidrato) y parenterales de depósito (decanoato) cuya cinética farmacológica es, comprensiblemente, distinta. Se cuenta con relativamente pocos estudios lo suficientemente amplios y detallados para establecer conclusiones satisfactorias en relación con su farmacología. Uno de los factores que pueden explicar esta deficiencia es la dificultad técnica inherente a la cuantificación de los niveles de la droga en los líquidos biológicos^(21, 53). Es pertinente señalar que los niveles de FPZ son los más bajos reportados para cualquier NLP, no sólo en su forma de depósito sino también del clorhidrato^(54, 128, 29, 15). Las determinaciones por RRA son aproximadamente del doble de las realizadas por técnicas cromatográficas⁽⁵⁴⁾, lo cual sugiere que algunos metabolitos de la FPZ tienen una actividad antidopaminérgica relevante.

Administrada por VO se alcanza el nivel sanguíneo máximo 2 hrs. después de su ingestión, se metaboliza a nivel hepático y también, probablemente, en la pared intestinal, lo que da lugar a metabolitos con cierta potencia antidopaminérgica y antiadrenérgica, pero con bajo poder antimuscarínico⁽⁵⁴⁾. La vida media de eliminación es de 16.4 ± 13.3 hrs.⁽²⁹⁾. El decanoato por vía IM produce un pico en los niveles séricos entre 1 y 8 hrs. después de su administración^(136, 133, 29). Durante las primeras 24-48 hrs. los niveles son discretamente más altos que subsecuentemente. Después de estos dos primeros días, los niveles se mantienen más o menos constantes a lo largo de 29 días, y oscilan entre

2 y 4 ng/ml cuando se aplican 50 mg/30 días. Recientemente, Harris reportó que estos niveles pueden mantenerse constantes hasta 10 semanas después de la última inyección⁽⁴⁶⁾. El comportamiento farmacocinético del decanoato explica la razón por la que los síntomas extrapiramidales, en particular las distonías, son más frecuentes durante las primeras horas después de la administración del medicamento. También la asociación DT-decanoato de FPZ pudiera explicarse por estas características farmacológicas del compuesto si, como sugiere Jeste^(56, 57), uno de los factores patogénicos más importantes de esta condición es la oscilación dramática de los niveles tisulares centrales del NLP a lo largo del tiempo.

A semejanza de lo que sucede con los otros NLPs, algunos reportes indican que hay una buena correlación entre los niveles sanguíneos de FPZ y las dosis^(29, 136, 137), la respuesta antipsicótica^(78, 79) y los niveles plasmáticos de prolactina⁽¹³⁶⁾, pero también se han publicado resultados negativos respecto de los mismos aspectos⁽¹²⁸⁾. Dysken y col.⁽²⁹⁾ proponen una ventana terapéutica que va de 0.2-2.8 ng/ml. en plasma, utilizando CG; Mavroidis y col.⁽⁷⁸⁾ la sitúan entre 0.13 y 0.7 ng/ml. de plasma y entre 0.2-0.6 ng/ml. en glóbulos rojos. Un aspecto interesante es la relación que existe entre los niveles sanguíneos de la droga y las recaídas psicóticas de los sujetos que reciben decanoato, puesto que se ha argüido que las recaídas en los esquizofrénicos que reciben NLP por VO podrían deberse a la falta de apego al tratamiento. Wisted y col.⁽¹³⁷⁾ y Brown y col.⁽¹³⁾ reportaron que los sujetos que recaen a pesar de recibir el decanoato regularmente, son los que cursan con niveles sanguíneos bajos, hallazgo que es congruente con la hipótesis planteada y con los resultados obtenidos en otros estudios⁽¹²⁾. Finalmente, la investigación de los niveles séricos de NLP en los pacientes con psicosis por hipersensibilidad, que reciben decanoato, muestra que la sintomatología se relaciona estrechamente con las concentraciones de la droga: no hay síntomas cuando los niveles son altos, sin embargo, cuando éstos bajan, los síntomas de la psicosis se exacerbarn⁽¹⁷⁾.

Haloperidol (HLP)

Este es actualmente el NLP más empleado y el que probablemente está alcanzando a la CPZ en cuanto al número de investigaciones a que da lugar. Los estudios farmacocinéticos de Forsman y Ohman^(31, 32, 33), en Suecia, constituyen las referencias clásicas a este respecto. Salvo que se indique otra cosa, los datos que se exponen a continuación fueron tomados de estos autores.

Administrado por VO se absorbe del tubo digestivo y entra a la circulación entero-hepática. Es metabolizado en el hígado por desalquilación oxidativa, produciendo ácidos fluorocarbonados que al conjugarse con glicina, se tornan inactivos. Es posible que la droga, al igual que la CPZ, empiece a metabolizarse en la pared intestinal. Este "efecto del primer paso" da lugar a una biodisponibilidad del 60% cuando se administra oralmente, comparada con la efectuada por vía intravenosa. Los niveles sanguíneos comienzan a ser detectables una

hora después de la ingestión de la dosis y alcanzan un pico máximo de 3 a 6 hrs. después. Además de Forsman y col.⁽³¹⁾, Yoshimoto y col.⁽¹⁴⁰⁾ reportaron la aparición de un segundo pico 12 a 20 horas después de la administración de una dosis única por VO; sin embargo, Itoh y col.⁽⁴⁹⁾ no lo observaron en un pequeño grupo de pacientes japoneses. El metabolismo de la droga es más lento durante la noche, probablemente debido a la disminución nocturna del flujo sanguíneo hepático. No se ha demostrado que el HLP induzca enzimas hepáticas con la administración crónica.

Por vía intramuscular⁽⁶⁰⁾ produce un pico máximo a los 20 minutos de la aplicación y es de dos a tres veces mayor que el producido por una dosis equivalente administrada por VO⁽¹¹¹⁾.

El comportamiento de los parámetros farmacocinéticos se ajusta a un modelo de dos compartimentos con una fase de eliminación rápida y otra lenta. Por vía intravenosa la $t_{1/2}$ alfa es de 0.19 ± 0.10 hrs, y la $t_{1/2}$ beta es de 14.1 ± 3.2 hrs. Aplicado por vía IM la $t_{1/2}$ beta va de 0.6 a 11.5 hrs. Administrado por VO la $t_{1/2}$ alfa es de 0.7 ± 0.5 hrs., y la $t_{1/2}$ beta es de 24.1 ± 8.9 hrs. Cuarenta horas después de la ingestión de una dosis única de 10 mg. es posible detectar niveles séricos de 1 ng/ml. Seis días después de administrar dosis fijas se alcanza un estado uniforme en los niveles sanguíneos. Según Itoh^(49, 51), este periodo es mayor cuando se administra todo el medicamento en una sola toma diaria.

La fracción libre de la droga en la sangre es aproximadamente el 8% de la concentración total y depende de la concentración de proteínas y no de la cantidad de droga circulante. Los niveles en el LCR corresponden a cerca del 10% de los plasmáticos⁽¹⁰³⁾, y las concentraciones en el cerebro son veinte veces mayores que las plasmáticas⁽²⁰⁾. Aproximadamente, el 1% de la dosis administrada por VO se excreta sin modificaciones por la orina durante los cinco días siguientes.

No se ha demostrado que la administración conjunta de biperidén⁽⁷³⁾ o levomepromazina⁽³³⁾ modifiquen los niveles sanguíneos de la droga, mientras que sucede lo contrario con la carbamazepina⁽⁵²⁾, la difenilhidantoina y los barbitúricos^(73, 32), los cuales sí disminuyen las concentraciones plasmáticas de HLP.

El rango de variación de los niveles diurnos es muy amplio cuando se administran dosis únicas y éste se reduce conforme se aumenta el fraccionamiento de las dosis^(49, 50, 51).

Se presenta sedación en el 100% de los pacientes una hora después de la administración por vía intramuscular, y síntomas extrapiramidales en el 33% de los sujetos doce horas después de la inyección^(31, 33). Los sujetos asiáticos muestran niveles séricos más altos que los anglosajones cuando se les administran dosis equivalentes por kilogramo de peso, lo que sugiere que hay diferencias farmacológicas étnicas⁽⁹⁷⁾.

En general, se reporta una correlación aceptable entre la dosis y los niveles séricos de la droga con cualquiera de los ensayos químicos o biológicos que se utilicen^(20, 10, 49, 51, 85, 38, 39, 54, 100), y entre éstos; sin embargo, recientemente se reportó que un metabolito de la droga puede interferir significativamente con

el RRA y el RIA, produciendo resultados erráticos⁽⁶⁶⁾.

Los niveles sanguíneos de HLP se correlacionan bastante bien con los niveles de PRL sérica^(71, 99, 100, 108) aunque, al parecer, esto sólo sucede dentro de cierto rango de dosis^(84, 87); para algunos la correlación es mejor en las mujeres que en los hombres⁽⁶⁷⁾, mientras que para otros lo contrario^(100, 123).

En relación con la respuesta antipsicótica, la mayor parte de los autores ha encontrado que tanto los niveles plasmáticos como los séricos, en glóbulos rojos o en LCR, se correlacionan significativamente con la respuesta^(120, 71, 85, 117, 18, 30, 114, 129, 130). Algunos autores reportan que^(71, 130) la relación es lineal, en tanto que otros sugieren que existe una ventana terapéutica que, en general, va de 8 a 40 ng/ml^(30, 85, 120, 117, 18). Otros estudios han encontrado que la respuesta clínica se correlaciona con la vida media del HLP después de una aplicación IM⁽⁸⁷⁾ con un índice constituido por el incremento en la concentración de PRL / concentración sérica de HLP durante la fase de niveles estables⁽¹²³⁾ y, finalmente, con el índice nivel plasmático / nivel en glóbulos rojos⁽⁸⁹⁾. Tampoco faltan grupos que nieguen la existencia de alguna correlación significativa^(9, 50, 38, 11, 45, 109, 106) entre los niveles sanguíneos y cualesquiera de las respuestas señaladas.

También se ha explorado la relación que hay entre los niveles circulantes de HLP y la respuesta clínica en los pacientes con enfermedad de Gilles de la Tourette. Según Morselli y col.⁽⁸⁶⁾, la respuesta favorable se presenta cuando las concentraciones séricas están entre 1 y 4 ng/ml. Según Singer⁽¹¹⁶⁾, quien utilizó el RRA, se ven beneficiados los pacientes que tienen niveles por debajo de 4.9 ng/ml de eq. de CPZ.

En sujetos sanos, los niveles séricos de HLP se correlacionan de manera significativa con síntomas de tensión y de ansiedad, y con el grado de actividad y de desorientación^(48, 75).

Otro aspecto abordado es el estado de los niveles sanguíneos de la droga en aquellos pacientes que no muestran ninguna respuesta antipsicótica a pesar de recibir dosis elevadas del medicamento (refractarios). La mayor parte de los investigadores^(87, 86, 82, 70, 71, 76, 39) han reportado que la relación dosis-nivel sérico en estos pacientes es directa, al igual que sucede en aquellos que sí responden. Rimon y col.⁽¹⁰³⁾ midieron, además, las concentraciones de HLP en el LCR, obteniendo resultados en el mismo sentido. De aquí se desprende que la ausencia del efecto antipsicótico en los pacientes refractarios no es secundaria a niveles insuficientes de la droga. Solamente Smith y col.⁽¹¹⁸⁾ han reportado niveles plasmáticos, y en glóbulos rojos, de HLP inferiores en los pacientes refractarios comparados con los que sí obtienen beneficio de este NLP. Este autor refiere, además, que este tipo de pacientes presentan este mismo patrón aun cuando se les administren distintos NLPs; esto es, un paciente que alcanzaba niveles de butaperazina bajos también lo hacía cuando se le administraba TDZ o HLP. En contraste, McCreddie⁽⁸³⁾ reportó recientemente en un mayor número de pacientes, observaciones contrarias, esto es, que los pacientes que obtenían niveles sanguíneos bajos con la

administración de un NLP a dosis altas, alcanzaban niveles superiores con otro tipo de NLP, lo cual apoya la observación clínica de que un paciente que aparece como resistente ante un NLP determinado, puede beneficiarse si se le cambia a un NLP de distinto grupo químico.

La relación síntomas extrapiramidales (SEP)-niveles sanguíneos de HLP parece ser directa^(10, 39, 86, 87, 141). Itoh y col.^(49, 51) encontraron que los SEP aparecían cuando los niveles séricos sobrepasaban los 10 ng/ml., y que su severidad era máxima cuando los niveles alcanzaban los 20 ng/ml. Sin embargo, se han publicado resultados contrarios^(126, 127).

Otros NLP

La información disponible sobre otros NLP de uso más o menos frecuente en nuestro medio, es menos completa, pero puede ser orientadora para el clínico.

Perfenazina (PFZ)

A este respecto, los estudios de Hansen y Larsen^(43, 41, 44, 42) son, si no los únicos, sí los más importantes. Ellos han encontrado que con la administración oral, la correlación dosis/nivel sérico es muy baja y que, aun en un mismo paciente, los niveles muestran una amplia variación a pesar de que ingiera dosis fijas a intervalos regulares. Sin embargo, han demostrado, con diseños ABA, que los anticolinérgicos no modifican los niveles. También proponen una ventana terapéutica que va de 2 a 3 nmol/L; los pacientes que obtienen un efecto antipsicótico claro cursan con niveles superiores al límite inferior, y aquellos que rebasan el superior, sufren síntomas extrapiramidales severos⁽⁴⁴⁾. Aunque todos los pacientes expuestos a PFZ tienen niveles séricos de PRL altos, la correlación de éstos con las concentraciones séricas de NLP es pobre.

Trifluoperazina

Aravagiri y col.⁽³⁾ realizaron uno de los pocos estudios farmacocinéticos de la TFZ que existen en seres humanos, y reportaron que después de la ingestión de 5 mg. se alcanza el nivel sanguíneo máximo entre las 3 y las 4.5 hrs. La $t_{1/2}$ beta puede oscilar entre 2.5 y 15.2 hrs, y la de su metabolito sulfoxilado, de 4.5 a 7.2 hrs. Hasta donde sabemos, no existen estudios acerca de la relación nivel sanguíneo-respuesta (antipsicótica, extrapiramidal o endócrina). Se ha reportado que, al igual que con otras fenotiazinas, la administración conjunta de amitriptilina no modifica los niveles séricos⁽⁶²⁾.

Sulpiride

Esta sustancia pertenece a un nuevo grupo de antagonistas dopaminérgicos, llamados benzamidas⁽¹⁾, que se han propuesto como bloqueadores específicos de los receptores D2⁽¹¹³⁾. Aparentemente, su metabolismo en el ser humano no da lugar a moléculas con actividad

antidopaminérgica, excretándose la mayor parte de la droga sin cambios⁽¹⁾. Por otro lado, a diferencia de lo que ocurre con la mayor parte de otros NLPs, su unión a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente 40%⁽¹⁾. Administrado a razón de 800 mg/día, dividido en 3 tomas, se alcanza un estado uniforme en los niveles sanguíneos a los 7 días, pudiendo mostrar variaciones importantes en las primeras 8 semanas de tratamiento⁽¹⁾. La concentración en el LCR es aproximadamente del 13% de la sanguínea, y alcanza un estado uniforme a los 7 días. En contraste con los niveles sanguíneos, ésta se mantiene estable por lo menos durante 8 semanas⁽¹⁾. No parece existir relación entre los niveles séricos o en el LCR y la respuesta antipsicótica; sin embargo, aquellos que cursan con síntomas extrapiramidales presentan niveles significativamente más elevados que los pacientes sin ellos⁽¹⁾. El incremento en la concentración de PRL sanguínea es mayor en las mujeres, pero en ninguno de los dos sexos existe una relación significativa con los niveles de la droga^(1, 98). Solamente cuando se administra por vía intravenosa, durante las primeras 9 hrs, se encuentra una relación directa entre los niveles sanguíneos de PRL y los de la droga⁽¹³⁵⁾.

Un dato interesante, aunque no se relaciona con ninguno de los NLPs de uso habitual en México, es el reportado por Garver y col.^(36, 35) respecto a las distonías de torsión. Trabajando con butaperazina, encontraron que el momento en el que se presenta la distonía de torsión coincide con aquél en el cual los niveles séricos de la droga empiezan a disminuir debido a su distribución en los tejidos del organismo y, además, que el síntoma se presenta en aquellos pacientes que cursan con niveles altos de butaperazina en los glóbulos rojos. Especulan que esto pudiera obedecer a que, dado que las fenotiazinas tienen cierto potencial antimuscarínico, durante las primeras horas en que las concentraciones son altas se bloquean por igual los receptores dopaminérgicos y los muscarínicos. Cuando los niveles disminuyen, sólo permanecen bloqueados los dopaminérgicos. Las distonías desaparecen cuando los niveles aumentan una vez que se han saturado los compartimentos. La hipótesis es atractiva y deberá completarse estudiando conjuntamente tanto otros NLPs, como los niveles sanguíneos de actividad antimuscarínica. Este mismo grupo reporta que hay una buena correlación entre los niveles de butaperazina en glóbulos rojos y la respuesta antipsicótica⁽¹⁶⁾.

Comentario

Es evidente que la determinación de los niveles sanguíneos de NLP no es, todavía, una técnica muy útil en la práctica clínica diaria. Sin embargo, también es posible percatarse de que es una aproximación necesaria en la investigación de la farmacoterapia antipsicótica que puede, en algún momento, llegar a satisfacer todas las expectativas planteadas en la introducción. Algunas de

ellas, de hecho, empiezan a ser una realidad. Por ejemplo, la mayor parte de los datos farmacocinéticos indican que todos los NLPs sufren el "efecto del primer paso" y que, por lo tanto, las dosis orales deberán ser entre 1.5 y 2 veces las parenterales; que administradas a dosis fijas, alcanzan un estado uniforme en los niveles sanguíneos después de entre 5 y 7 días, por lo que no es recomendable variar la magnitud de las dosis frecuentemente; ya que a pesar de que el efecto antipsicótico no es agudo y que la vida media de las drogas es larga, el fraccionamiento de la dosis total en varias tomas da lugar a menos variación en los niveles, hecho que parece relevante para los dramáticos síntomas extrapiramidales. Tal vez los datos más importantes sean aquellos que sugieren la existencia de ventanas terapéuticas para algunos antipsicóticos. No es menos importante la evidencia de que la falta de respuesta puede obedecer no a una concentración sanguínea insuficiente del fármaco sino a una verdadera insensibilidad al mismo.

Determinar de manera convincente la relación que hay entre la respuesta antipsicótica y el nivel sanguíneo de un NLP (o en cualquier otro líquido biológico) es un reto que presenta un gran número de escollos que hay que superar. Los problemas metodológicos son múltiples y difíciles de resolver. Es indispensable contar con una muestra homogénea de pacientes, no sólo en cuanto a diagnóstico, edad, sexo, estado nutricional y otras variables demográficas, sino en cuanto a tiempo de evolución, antecedentes de exposición al NLP, calidad y severidad de los síntomas. Se requieren, además, estudios en los que se les hayan administrado a los pacientes dosis fijas, de preferencia siguiendo el método doble ciego y durante tiempo prolongado, los cuales tropiezan con problemas éticos. La selección y la medición de los efectos blanco constituyen otro obstáculo, tanto por la índole de los instrumentos disponibles como por la de las variables mismas (subjectividad del evaluador y del paciente). Esto no significa, de ninguna manera, que debamos rechazar la información disponible hasta el momento, ni abandonar este tipo de abordaje, por el contrario, es un aliciente más para perfeccionar nuestros métodos clinimétricos. A los problemas mencionados se agregan las complicaciones inherentes al metabolismo de las drogas y ciertas dificultades de las técnicas de laboratorio. Aunque se ha pensado que el RRA podría resolver este punto, se han reconocido sus limitaciones.

Sin embargo, dada la trascendencia que tendría un manejo farmacológico óptimo de los cuadros psicóticos, y puesto que se han logrado hallazgos importantes, el interés en el tema no ha cesado. Si uno revisa los índices de las revistas especializadas, de reciente publicación, se encuentra cada vez con más frecuencia reportes de estudios al respecto. Por tanto es muy probable que en un futuro no muy lejano se puedan alcanzar las metas deseadas.

Agradecimiento

El autor agradece a los Dres. Carlos Forray y Nía, del Carmen Lara sus valiosos comentarios en la revisión del documento.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFREDSSON G, BJERKENSTEDT L, EDMAN G, HARNRYD C, OXENSTIERNA G, SEDVALL G, WIESEL F A: Relationships between drug concentrations in serum and CSF, clinical effects and monoaminergic variables in schizophrenic patients treated with sulpiride or chlorpromazine. *Acta Psychiatr Scand* 69 (suppl 311): 49-74, 1983.
2. ALFREDSSON G, SEDVALL G: Protein binding of chlorpromazine in cerebrospinal fluid and serum. *Int Pharmacopsychiat* 15: 261-269, 1980.
3. ARAVAGIRI M, HAWES E M, MIDHA K K: Radioimmunoassay for the sulfoxide metabolite of trifluoperazine and its application to a kinetic study in humans. *J Pharmaceut Sci* 73: 1383-1387, 1984.
4. AXELSSON R: On the serum concentrations and antipsychotic effects of the thioridazine, thioridazine side-chain sulfoxide and thioridazine side-chain sulfone, in chronic psychotic patients. *Curr Ther Res* 21: 587-605, 1977.
5. AXELSSON R, ASPENSTROM G: Electrocardiographic changes and serum concentrations in thioridazine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 48: 332-335, 1982.
6. BALDESSARINI R J: Status of psychotropic drug blood level assays and other biochemical measurements in clinical practice. *Am J Psychiatry* 136: 1177-1180, 1979.
7. BALDESSARINI R J: Tardive Dyskinesia. *Ann Rev Med* 33: 605-623, 1984.
8. BARNETT D B, NAHORSKI S R: Drug assays in plasma by radioreceptor techniques. *TIPS octubre* 407-409, 1983.
9. BERRIOS G E: Neuroleptic-refractory patients and their drug plasma levels. *L'Encephale* 8: 465-485, 1982.
10. BJORN DAL N, BJERRE M, GERLACH J, KRISTJANSEN P, MAGELUND G, OESTRICH I H, WAEHRENS J: High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: a double blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacol* 67: 17-23, 1980.
11. BOWERS M B, SWIGAR M E, JATLOW P J, GOICOECHEA N: Plasma catecholamine metabolites and early response to haloperidol. *J Clin Psychiatry* 45: 248-251, 1984.
12. BROWN W A, LAUGHREN T, CHISHOLM E, WILLIAMS B: Low serum neuroleptic levels predict relapse in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 39: 998-1000, 1982.
13. BROWN W A, SILVER M A: Serum neuroleptic levels and clinical outcome in schizophrenic patients treated with fluphenazine. *J Clin Psychopharmacol* 5: 143-147, 1985.
14. BURNETT G B, PRANGE A J, WILSON I C, JOLLIFF L A, CREESE I C, SNYDER S H: Adverse effects of anticholinergic antiparkinsonian drugs in tardive dyskinesia. A investigation of mechanism. *Neuropsychobiol* 6: 109-120, 1980.
15. CALIL H M, AVERY D H, HOLLISTER L E, CREESE I, SNYDER S H: Serum levels of neuroleptics measured by dopamine radioreceptor assay and some clinical observations. *Psychiat Res* 1: 39-44, 1979.
16. CASPER R, GARVER D L, DEKIRMENJIAN H, CHANG S, DAVIS J M: Phenothiazine levels in plasma and red blood cells. Their relationship to clinical improvement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 37: 301-305, 1980.
17. CHOUINARD G, CREESE I, BOISVERT D, ANNABLE L, BRADWEJN J, JONES B: High neuroleptic plasma levels in patients manifesting supersensitivity psychosis. *Biol Psychiat* 17: 849-852, 1982.
18. COHEN B M, BALDESSARINI R J: Haloperidol levels and clinical response. *Am J Psychiatry* 138: 1513-1514, 1981.
19. COHEN B M, HERSCHEL M, AOBA A: Neuroleptic, antimuscarinic, and antiadrenergic activity of chlorpromazine, thioridazine, and their metabolites. *Psychiat Res* 1: 199-208, 1979.
20. COHEN B M, HERSCHEL M, MILLER E, MAYBERG H, BALDESSARINI R J: Radioreceptor assay of haloperidol tissue levels in the rat. *Neuropharmacol* 19: 663-668, 1980.
21. COOPER T B: Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacol* 3: 14-38, 1978.
22. COOPER T B, SIMPSON G M, LEE J H: Thymoleptic and neuroleptic drug plasma levels in psychiatry: current status. *Int Rev Neurobiol* 19: 269-309, 1976.
23. CREESE I, SNYDER S H: A simple and sensitive radioreceptor assay for antischizophrenic drugs in blood. *Nature* 270: 180-182, 1977.
24. CSERNANSKY J G, KAPLAN J, HOLMAN C A, HOLLISTER L E: Serum neuroleptic activity, prolactin, and tardive dyskinesia in schizophrenic out patients. *Psychopharmacol* 81: 115-118, 1983.
25. CURRY S H: Pharmacokinetics and psychotropic drugs. *Psychol Med* 8: 177-180, 1978.
26. CURRY S H: Commentary: The strategy and value of neuroleptic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 5: 263-271, 1985.
27. DAVIS M J, ERICKSON S, DEKIRMENJIAN H: Niveles plasmáticos de las drogas antipsicóticas y respuesta clínica; En: *Psicofarmacología a los 30 Años de Progreso*. (Ed.) Lipton M A, Dimascio A, Keith K. Espay, Barcelona. pp. 1015, 1982.
28. DUNLOP S R, SHEA P A: Advances in biochemical and biological analytic techniques. *Psychiatric Ann* 15: 231-238, 1985.
29. DYSKEN M W, JAVAID J I, CHANG S S, SCHAFFER C, SHAHID A, DAVIS J M: Fluphenazine pharmacokinetics and therapeutic response. *Psychopharmacol* 73: 205-210, 1981.

30. EXTEIN I, POTTASH A L C, GOLD M S: Therapeutic window for plasma haloperidol in acute schizophrenic psychosis. *Lancet* 1: 1048-1049, 1983.
31. FORSMAN A, OHMAN R: Pharmacokinetic studies on haloperidol in man. *Curr Ther Res* 20: 319-326, 1976.
32. FORSMAN A, OHMAN R: Studies on serum binding of haloperidol. *Curr Ther Res* 21: 245-255, 1977.
33. FORSMAN A, OHMAN R: Applied pharmacokinetics of haloperidol in man. *Curr Ther Res* 21: 396-411, 1977.
34. FREEDBERG K A, INNIS R B, CREESE I, SNYDER S H: Antischizophrenic drugs: differential plasma protein binding and therapeutic activity. *Life Sci* 24: 2467-2473, 1979.
35. GARVER D L, DAVIS J M, DEKIRMENJIAN H, ERICKSEN S, GOSENFELD L, HARASZTI J: Dystonic reactions following neuroleptics: time course and proposed mechanism. *Psychopharmacol* 47: 199-201, 1976.
36. GARVER D L, DAVIS J M, DEKIRMENJIAN H, JONES F D, CASPER R, HARASZTI J: Pharmacokinetics of red blood cell phenothiazine and clinical effects. Acute dystonic reactions. *Arch Gen Psychiatry* 33: 862-866, 1976.
37. GAUTIER J, JUS A, VILLENEUVE A, JUS K, PIRES P, VILLENEUVE R: Influence of the antiparkinsonian drugs on the plasma level of neuroleptics. *Biol Psychiatry* 12: 389-399, 1977.
38. GERLACH J, HELTBERRG J, MUNK-ANDERSEN E, NIELSEN H: Sulpiride and haloperidol in schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 147: 283-288, 1985.
39. GOLDMAN Z, EBSTEIN R P, LERER J, HERMONI M, BELMAKER R H: Haloperidol blood levels during dosage reduction in chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiol* 7: 281-284, 1981.
40. GOTTSCHALK L A: The pharmacokinetic of some psychoactive drugs and relationships to clinical response. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 7: 275-280, 1985.
41. HANSEN L B, LARSEN N E: Plasma concentrations of perphenazine and its sulphoxide metabolite during continuous oral treatment. *Psychopharmacol* 53: 127-130, 1977.
42. HANSEN L B, LARSEN N E: Therapeutic advantages of monitoring plasma concentrations of perphenazine in clinical practice. *Psychopharmacol* 87: 16-19, 1985.
43. HANSEN L B, ELLEY J, CHRISTENSEN R T, LARSEN N E, NAESTOFT J, HVIDBERG E F: Plasma levels of perphenazine and its major metabolites during simultaneous treatment with anticholinergic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 7: 75-80, 1979.
44. HANSEN L B, LARSEN N E, VESTERGARD P: Plasma levels of perphenazine (Trilafon) related to development of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacol* 74: 306-309, 1981.
45. HARRIS P Q, BROWN S J, FRIEDMAN M J, BACOPOULOS N G: Plasma drug and homovanillic acid levels in psychotic patients receiving neuroleptics. *Biol Psychiatry* 19: 849-860, 1984.
46. HARRIS P Q, FRIEDMAN M J, COHEN B M, COOPER T B: Fluphenazine blood levels and clinical response. *Biol Psychiatry* 17: 1123-1130, 1982.
47. HERSHEY L A, GIFT T, ATKINS R W, RIVERA-CALIMLIM L: Effect of a drug holiday on plasma chlorpromazine levels in chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 73: 355-358, 1981.
48. HOLLEY F O, MAGLIOZZI J R, STANSKI D R, LOMBROSO L, HOLLISTER L E: Haloperidol Kinetics after oral and intravenous doses. *Clin Pharmacol Ther* 33: 477-484, 1983.
49. ITOH H, FUJII Y, ICHIKAWA K: Blood level studies of haloperidol. *Adv. Hum Psychopharmacol* 3: 29-88, 1984.
50. ITOH H, YAGI G, FUJII Y, IWAMURA K, ICHIKAWA K: The relationship between haloperidol blood levels and clinical responses. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 8: 285-292, 1984.
51. ITOH H, YAGI G, TATEYAMA M, FUJII Y, IWAMURA K, ICHIKAWA K: Monitoring of haloperidol serum levels and its clinical significance. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 8: 51-62, 1984.
52. JANN M W, ERESHEFSKY L, SAKLAD S R, SEIDEL D R, DAVIS C M, BURCH N R, BOWDEN C L: Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol* 5: 106-109, 1985.
53. JAVAID J I, DEKIRMENJIAN H, DYSKEN M, DAVIS J M: Measurement of fluphenazine by gas chromatography in human plasma and red blood cells. *Adv Biochem Psychopharmacol* 24: 585-589, 1980.
54. JAVAID J I, PANDEY G N, DULSAK B, HU H Y, DAVIS J M: Measurement of neuroleptic concentrations by GLC and radioreceptor assay. *Comm Psychopharmacol* 4: 467-475, 1980.
55. JELLET B: Plasma concentrations in the control of drug therapy. *Drugs* 11: 412, 1976.
56. JESTE D V, DELISI L E, ZALCMAN S, WISE C D, PHELPS B C, ROSENBLATT J E, POTKIN S G, BRIDGE P, WYATT R J: A biochemical study of tardive dyskinesia in young male patients. *Psychiat Res* 4: 327-331, 1981.
57. JESTE D V: Reversible tardive dyskinesia: implications for therapeutic strategy and prevention for tardive dyskinesia. *Mod Prob Pharmacopsychiat* 21: 34-48, 1984.
58. JESTE D V, LINNOILA M, WAGNER R L, WYATT R J: Serum neuroleptic concentrations and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol* 76: 377-380, 1982.
59. JESTE D V, ROSENBLATT J E, WAGNER R L, WYATT R J: High serum neuroleptic levels in tardive dyskinesia. *Nejm* 301: 1184, 1979.

60. JOHNSON P, CHARALAMPOUS K, BRAUN G: Absorption and excretion of tritiated haloperidol in man. *Int J Neuropsychiat* 3(s): 24-25, 1967.
61. JOHNSTONE E C, CROW T J, FERRIER I N, FRITH C D, OWENS D G C, BOURNE R C, GAMBLE S J: Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol Med* 13: 513-527, 1983.
62. JUS A, GAUTIER J, VILLENEUVE A, JUS K, PIRES P, GAGNON-BINET M, FORTIN C: Pharmacokinetic interaction between amitriptyline and neuroleptics. *Neuropsychobiol* 4: 305-313, 1978.
63. KILTS C D, KNIGHT D L, MAILMAN R B, WIDERLOV E, BREESE G R: Effects of thioridazine and its metabolites on dopaminergic function: drug metabolism as a determinant of the antidopaminergic actions of thioridazine. *J Pharmacol Exp Ther* 231: 334-342, 1984.
64. KIRCH D, HATTOX S, MURPHY R, FREEDMAN R: Plasma homovanillic acid in tardive dyskinesia during neuroleptic maintenance and withdrawal. *Psychiat* 9: 217-223, 1983.
65. KO G N, KORPI E R, LINNOILA M: On the clinical relevance and methods of quantification of plasma concentrations of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 5: 253-262, 1985.
66. KORPI E S, KO G N, PHELPS B H, WYATT R J: Possible interference by the reduced haloperidol metabolite with the radioimmunoassay and radioreceptor assay of blood haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 4: 332-335, 1984.
67. KURLAND A A, NAGARAJU A, HANLON T E, WILKINSON E H, NG K T: A comparison of dopamine receptor blocking assay with plasma drug levels of haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 21: 42-47, 1981.
68. LADER M: Monitoring plasma concentrations of neuroleptics. *Pharmacopsychiatr* 9: 170-177, 1976.
69. LADER S R: A radio-receptor assay for neuroleptic drugs in plasma. *J Immunoassay* 1: 57-75, 1980.
70. LINDENMAYER J P, SMITH D, KATZ I: Radio receptor assay of neuroleptics in refractory chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 45: 117-119, 1984.
71. LINKOWSKI P, HUBAIN P, VON FRENCKEL R, MENDLEWICZ J: Haloperidol plasma levels and clinical response in paranoid schizophrenics. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 234: 231-236, 1984.
72. LINNOILA M, ROSENBLATT J E, JESTE D, SKINNER T, POTTER W Z, WYATT R J: Disparate serum thioridazine concentrations: liquid chromatography versus radioreceptor assay. *Acta Pharmacol Et Toxicol* 50: 25-29, 1982.
73. LINNOILA M, VIUKARI M, VAISANEN K, AUVINEN J: Effect of anticonvulsants on plasma haloperidol and thioridazine levels. *Am J Psychiat* 137: 819-821, 1980.
74. LOO J C K, MIDHA K K, MCGILVERAY I J: Pharmacokinetics of chlorpromazine in normal volunteers. *Comm Psychopharmacol* 4: 121-129, 1980.
75. MAGLIOZZI J R, GILLESPIE H, LOMBROSO L, HOLLISTER L E: Mood alteration following oral and intravenous haloperidol and relationship to drug concentration in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 25: 285-290, 1985.
76. MAGLIOZZI J R, HOLLISTER L E, ARNOLD K V, EARLE G M: Relationship of serum haloperidol levels to clinical response in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 138: 365-367, 1981.
77. MAILMAN R B, PIERCE J P O, CROFTON K M, PETITTE J, DEHAVEN D L, KILTS C D, LEWIS M H: Thioridazine and the neuroleptic radioreceptor assay. *Biol Psychiat* 19: 833-847, 1984.
78. MAVROIDIS M L, KANTER D R, HIRSCHOWITZ J, GARVER D L: Fluphenazine plasma levels and clinical response. *J Clin Psychiatry* 45: 370-373, 1984.
79. MAVROIDIS M L, KANTER D R, HIRSCHOWITZ J, GARVER D L: Therapeutic blood levels of fluphenazine: plasma or RBC determinations? *Psychopharmacol Bull* 20: 168-170, 1984.
80. MAY P R A, VANPUTTEN T: Plasma levels of chlorpromazine in schizophrenia. A critical review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1081-1087, 1978.
81. MAY P R A, VANPUTTEN T, JENDEN D J, CHO A K: Test dose response in schizophrenia. Chlorpromazine blood and saliva levels. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1091-1097, 1978.
82. MCBURNEY A, GEORGE S: High performance liquid chromatography of haloperidol in serum at the concentrations achieved during chronic therapy. *J Chromatograph* 308: 387-392, 1984.
83. MCCREADIE R G, MACKIE M, WILES D H, JORGENSEN A, HANSEN V, MENZIES C: Within-individual variation in steady state plasma levels of different neuroleptics and prolactin. *Brit J Psychiat* 144: 625-629, 1984.
84. MELTZER H Y, BUSCH D A, FANG V S: Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response. *Psychiat Res* 9: 271-283, 1983.
85. MILLER D D, HERSHEY L A, DUFFY P, ABERNETHY D R, GREENBLAT D J: Serum haloperidol concentrations and clinical response in acute psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 4: 305-310, 1984.
86. MORSELLI P L, ZARIFIAN E, CUCHE H, BIANCHETTI G, COTTERAU M J, DENIKER P: Haloperidol plasma level monitoring in psychiatric patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 24: 529-536, 1980.
87. MOULIN M A, DAVY J P, DEBRUYNE D, ANDERSSON J C, BIGOT M C, CAMSONNE R, POILPRE E: Serum level monitoring and therapeutic effect of haloperidol in schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 76: 346-350, 1982.
88. NASRALLAH H A: Neuroleptic plasma levels

- and tardive dyskinesia. *Schizophren Bull* 6: 4-7, 1980.
89. NEBORSKY R J, JANOWSKY D S, PEREL J M, MUNSON E, DEPRY D: Plasma/RBC haloperidol ratios and improvement in acute psychotic symptoms. *J Clin Psychiatry* 45: 10-13, 1984.
 90. NIEDZWIECKI D M, MAILMAN R B, CUBEDDU L X: Greater potency of mesoridazine and sulforidazine compared with the parent compound, thioridazine, on striatal dopamine auto-receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 228: 636-639, 1984.
 91. PANTUCK E J, PANTUCK C B, ANDERSON K E, CONNEY A H, KAPPAS A: Cigarette smoking and chlorpromazine disposition and actions. *Clin Pharmacol Ther* 31: 533-538, 1982.
 92. PAPADOPOULOS A S, CHAND T G, CRAMMER J L, LADER S: A pilot study of plasma thioridazine and metabolites in chronically treated patients. *Brit J Psychiat* 136: 591-596, 1980.
 93. PAPADOPOULOS A S, CRAMMER J L, COWAN D A: Phenolic metabolites of thioridazine in man. *Xenobio* 15: 309-316, 1985.
 94. PARKINSON D: Sensitive analysis of butyrophenone neuroleptics by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection at 254 nm. *J Chromatograph* 341: 465-472, 1985.
 95. PHILLIPSON D T, BAKER J, WILLIAMS M: Change in overinclusive thinking of schizophrenic patients is related to plasma phenothiazine concentration. *Adv Biochem Psychopharmacol* 24: 591-597, 1980.
 96. PHILLIPSON O T, MCKEOWN J M, BAKER J, HEALEY A F: Correlation between plasma chlorpromazine and its metabolites and clinical ratings in patients with acute relapse of schizophrenic and paranoid psychoses. *Brit J Psychiat* 131: 172-184, 1977.
 97. POTKIN S G, SHEN Y, PARDES H, PHELPS B H, ZHOU D, SHU L, KORPI E, WYATT R J: Haloperidol concentrations elevated in Chinese patients. *Psychiat Res* 12: 167-172, 1984.
 98. RAMA-RAO V A, BAILEY J, BISHOP M, COPPEN A: A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride. *Psychopharmacol* 73: 77-79, 1981.
 99. RAMA-RAO V A, BISHOP M, COPPEN A: Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: a correlation study in chronic schizophrenia. *Brit J Psychiat* 137: 518-521, 1980.
 100. RAVICHANDRAN G K, LU R B, SHVARTSBURD A, MISRA CH, HO B T, KAHN M, SMITH R C: Prolactin response to single and multiple doses of haloperidol in schizophrenic patients. *Psychiat Res* 11: 61-69, 1984.
 101. RICHELSON E: Are receptor studies useful for clinical practice? *J Clin Psychiatry* 44 (9 sec 2): 4-9, 1983.
 102. RICHENS A, WARRINGTON S: When should plasma drug levels be monitored? *Drugs* 17: 488, 1979.
 103. RIMON R, AVERBUCH I, ROZICK P, DANILOVICH F, KARA T, DASBERG H, EBSTEIN R P, BELMAKER R H: Serum and CSF levels of haloperidol by radioimmunoassay and radioreceptor assay during high-dose therapy of resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 73: 197-199, 1981.
 104. RIVERA-CALIMLIM L: Problems in therapeutic blood monitoring of chlorpromazine. *Ther Drug Monitoring* 4: 41-49, 1982.
 105. RIVERA-CALIMLIM L, HERSHEY L: Neuroleptic concentrations and clinical response. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 24: 361-386, 1984.
 106. RIVERA-CALIMLIM L, NASRALLAH H, STRAUSS J, LASAGNA L: Clinical response and plasma levels: effect of dose, dosage schedules, and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. *Am J Psychiatry* 133: 646-652, 1976.
 107. ROSENBLATT J E, WYATT J R: Are chlorpromazine dose equivalents equivalent in serum? *J Clin Psychopharmacol* 1: 91-93, 1981.
 108. RUBIN R T, FORSMAN A, HEYKANTS J, OHMAN R, TOWER B, MICHELS M: Serum haloperidol determinations in psychiatric patients. Comparison of methods and correlation with serum prolactin levels. *Arch Gen Psychiatry* 37: 1069-1074, 1980.
 109. SAKALIS G, CHAN T L, SATHANANTHAN G, SCHOOLER N, GOLDBERG S, GERSCHON G: Relationships among clinical response, extrapyramidal syndrome, and plasma chlorpromazine and metabolites ratios. *Comm Psychopharmacol* 1: 157-166, 1977.
 110. SAJADI C, SMITH R C, SHVARTSBURD A, MORTON V, GORDON J: Neuroleptic blood levels in outpatient maintenance therapy of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 20: 110-113, 1984.
 111. SCHAFFER C B, SHAHID A, JAVAID J I, DYSKEN M W, DAVIS J M: Bioavailability of intramuscular versus oral haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2: 274-277, 1982.
 112. SEDVALL G: Relationships among biochemical, clinical, and pharmacokinetic variables in neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Adv Biochem Psychopharmacol* 24: 521-528, 1980.
 113. SEEMAN P: Dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 32: 229-313, 1980.
 114. SHVARTSBURD A, DEKIRMENJIAN H, SMITH R C: Blood levels of haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 3: 7-12, 1983.
 115. SIMPSON G M, COOPER T B, BARK N, SUD I, LEE J H: Effect of antiparkinsonian medication on plasma levels of chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 37: 205-208, 1980.
 116. SINGER H S, RABINS P, TUNE L E, COYLE J T: Serum haloperidol levels in Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 16: 79-84, 1981.
 117. SMITH R C, BAUMGARTNER R, MISRA C H, MAULDIN M, SHVARTSBURD A, HO B T, DEJOHN C: Haloperidol. Plasma levels and prolactin response as predictors of clinical impro-

- vement in schizophrenia: chemical v radioreceptor plasma level assays. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1044-1049, 1984.
118. SMITH R C, CRAYTON J, DEKIRMENJIAN H, KLASS D, DAVIS J M: Blood levels of neuroleptic drugs in non responding chronic schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 36: 579-584, 1979.
 119. SMITH R C, MISRA C H, ALLEN R, GORDON J: Dosage and blood levels of neuroleptics in tardive dyskinesia. *Mod Probl Pharmacopsychiat* 21: 87-96, 1983.
 120. SMITH R C, VROULIS G, SHVARTSBURD A, ALLEN R, LEWIS N, SCHOOLAR J C, CHOJNACKI M, JOHNSON R: RBC and plasma levels of haloperidol and clinical response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 139: 1054-1056, 1982.
 121. STANLEY M, WAZER D: High plasma concentration of metoclopramide are not detected by radioreceptor assay. *Neuropsychol* 10: 108-110, 1983.
 122. STRAUSS M E, LEW M F, COYLE J T, TUNE L E: Psychopharmacologic and clinical correlates of attention in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142: 497-499, 1985.
 123. SWIGAR M E, JATLOW P I, GOICOECHEA N, OPSAHL C, BOWERS M B: Ratio of serum prolactin to haloperidol and early clinical outcome in acute psychosis. *Am J Psychiatry* 141: 1281-1283, 1984.
 124. SZCZEPANIK-VAN LEEUWEN P A: Improved gas chromatographic mass spectrometric assay for haloperidol utilizing ammonia chemical ionization and selected-ion monitoring. *J Chromatograph* 339: 321-330, 1985.
 125. TANG S W: Prediction of treatment response in schizophrenia: clinical use of neuroleptic blood levels. *Can Psychiatry* 30: 249-250, 1985.
 126. TUNE L E, COYLE J T: Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 37: 293-297, 1980.
 127. TUNE L E, COYLE J T: Acute extrapyramidal side effects: serum levels of neuroleptics and anticholinergic. *Psychopharmacol* 75: 9-15, 1981.
 128. TUNE L E, CREESE I, COYLE J T, PEARLSON G, SNYDER S H: Low neuroleptic serum levels in patients receiving fluphenazine decanoate. *Am J Psychiatry* 137: 80-82, 1980.
 129. TUNE L E, CREESE I, DEPAULO R, SLAVNEY P R, COYLE J T, SNYDER S H: Clinical state and serum neuroleptic levels measured by radioreceptor assay in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 137: 187-190, 1980.
 130. TUNE L E, CREESE I, DEPAULO R, SLAVNEY P R, SNYDER S H: Neuroleptic serum levels measured by radioreceptor assay and clinical response in schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis* 169: 60-63, 1981.
 131. VAN PUTTEN T, MAY P R A, JENDEN D J: Does a plasma level of chlorpromazine help? *Psychol Med* 11: 729-734, 1981.
 132. VAN PUTTEN T, MAY P R A, MARDER S R: Response to antipsychotic medication: the doctor's and the consumer's response. *Am J Psychiatry* 141: 16-19, 1984.
 133. VIALA A, NHEAN HOU, DURAND A, DUFOUR H, D'AGOSTINO N, BERDA C, JORGERSEN A: Blood and plasma kinetics of cis-(Z)-clopenthixol and fluphenazine in psychiatric patients after intramuscular injection of their decanoate esters. *Psychopharmacol* 83: 147-150, 1984.
 134. WIDERLOV E, HAGGSTROM J E, KILTS C D, ANDERSSON U, BREESE G R, MAILMAN R B: Serum concentrations of thioridazine, its major metabolites and serum neuroleptic-like activities in schizophrenic with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiat Scand* 66: 294-305, 1982.
 135. WIESEL F A, ALFREDSSON G, EHRNEBO M, SEDVALL G: Prolactin response following intravenous and oral sulpiride in healthy subjects in relation to sulpiride concentrations. *Psychopharmacol* 76: 44-47, 1982.
 136. WILES D H, GELDER M G: Plasma fluphenazine levels by radioimmunoassay in schizophrenic patients treated with depot injections of fluphenazine decanoate. *Br J Clin Pharmacol* 8: 565-570, 1979.
 137. WISTED B, JOGERSON A, WILES D: A depot neuroleptic withdrawal study. Plasma concentrations of fluphenazine and flupenthixol and relapse frequency. *Psychopharmacol* 78: 301-304, 1978.
 138. WODE-HELGDOT B, ALFREDSSON G: Concentrations of chlorpromazine and two of its active metabolites in plasma and cerebrospinal fluid of psychotic patients treated with fixed drug doses. *Psychopharmacol* 73: 55-62, 1981.
 139. YESAVAGE J A, HOLMAN C A, COHN R: Correlation of thiothixene serum levels and age. *Psychopharmacol* 74: 170-172, 1981.
 140. YOSHIMOTO S, MATSUMOTO H, NAKARA T y cols. citados en 49.
 141. ZARIFIAN E, SCATTON B, BIANCHETTI G, CUCHE H, LOO H, MORSELLI P L: High doses of haloperidol in schizophrenia. A clinical biochemical and pharmacokinetic study. *Arch Gen Psychiatry* 39: 212-215, 1982.