

NEUROLEPTIZACIÓN RÁPIDA: UNA REVISIÓN

Por SANTIAGO STUCCHI PORTOCARRERO *

RESUMEN

Las dosis elevadas de antipsicóticos y la neuroleptización rápida son métodos de tratamiento que fueron muy utilizados durante las décadas de 1970 y 1980, pero que en la actualidad están cuestionados como tratamientos de primera línea, por el mayor riesgo de efectos colaterales y por diversos estudios que no encuentran diferencia significativa al compararlos con las dosis moderadas de antipsicóticos. Para obtener sedación en pacientes psicóticos agitados es preferible el uso concomitante de antipsicóticos y benzodiazepinas.

ABSTRACT

High doses of antipsychotics and rapid neuroleptization were frequently used during the 1970 and 1980 decades. Its use has been argued as first-line treatments, due to the higher risk of adverse effects and several studies that have not found significant differences between high and moderate doses of antipsychotics. The concomitant use of antipsychotics and benzodiazepines is a preferential treatment to obtain sedation in agitated psychotic patients.

PALABRAS-CLAVE : Neuroleptización, neurolépticos, antipsicóticos, benzodiazepinas, esquizofrenia.

KEY WORDS : Neuroleptization, neuroleptics, antipsychotics, benzodiazepines, schizophrenia.

Durante los decenios de 1970 y 1980 se convirtió en práctica común el uso de dosis elevadas de antipsicóticos¹, en base a estudios como el de Prien y Cole (1968)², Prien y colaboradores (1969)³ y Rifkin (1971)⁴, entre otros. Así, Meyers y Solomon⁵ sugerían en 1971, dosis de clorpromazina de 1000-2000 mg/día por vía oral, en pacientes psicóticos severos. Reardon y colaboradores⁶

compararon las dosis medias utilizadas en 3 centros de atención de salud en 1973 y en 1982, hallando un incremento significativo de la dosis media utilizada de neurolépticos (832 equivalentes de clorpromazina/día en 1973 versus 1691 equivalentes de clorpromazina/día en 1982). En 1990, Leblanc y colaboradores⁷ encontraron que el 26.4% de 435 pacientes externos de un hospital

* Médico Psiquiatra. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. Correos electrónicos: stucchi@amauta.rcp.net.pe, stucchi@550m.com.

psiquiátrico recibían dosis mayores a 18 equivalentes de haloperidol/día, siendo la dosis media de 63.5 equivalentes de haloperidol/día, en este grupo de pacientes; hubo además una correlación positiva de síntomas extrapiramidales con síntomas negativos y disfunción psicosocial.

Como parte de esta práctica, se desarrolló la denominada neuroleptización rápida, también conocida como tranquilización rápida⁸, tranquilización crash⁹, digitalización rápida¹⁰, psicotólisis rápida¹¹, titulación rápida¹² o -informalmente- “haldolización” (en referencia al nombre comercial del haloperidol: Haldol), la cual consiste en el uso de dosis elevadas de un antipsicótico clásico, por lo general de alta potencia, durante las primeras horas o días de tratamiento, para el manejo de crisis psicóticas agudas, con el objetivo de acelerar la respuesta. Usualmente, la dosis de antipsicótico (5-10 mg para el haloperidol, 5 mg para la flufenazina, 6 mg para el tiotixeno) se administra en forma intramuscular cada 30-60 minutos, hasta conseguir el control de la agitación¹²⁻¹⁴. Más recientemente, Taborda¹⁵ ha sugerido el uso de bolos endovenosos de 10 mg de haloperidol cada 15-20 minutos hasta alcanzar los 60 mg. Por su menor perfil de efectos colaterales a nivel hepático, hematopoyético, cardiovascular, dérmico y ocular (aunque mayor a nivel neurológico), así como por producir menos dolor en el sitio de inyección, se han preferido los antipsicóticos de alta potencia a los de baja potencia¹².

Muy utilizadas anteriormente, las dosis elevadas de antipsicóticos y la neuroleptización rápida han sido cuestionadas en las últimas décadas como terapias de primera elección.

BAJA POTENCIA VS. ALTA POTENCIA

En 1963, Mountain⁹ describió los principios de la denominada “tranquilización crash”: “1) Dar la mayor dosis tolerable de clorpromazina antes que la menor dosis posible que haga los síntomas apenas tolerables. 2) Dar la medicación a dosis plenas, tanto como sea estimado. Esto sólo puede hacerse mediante el ensayo”. De esta forma, las dosis intramusculares de clorpromazina podían administrarse cada hora hasta llegar a los 5000 mg/día durante la primera semana de tratamiento. Siguiendo un método similar, denominado por ellos “tranquilización rápida”, Polak y Laycob en 1971⁸ aseguraban un “control de la conducta psicótica dentro de las primeras 6 horas de tratamiento”.

En 1971, Oldham y Bott¹⁶ utilizaron haloperidol en lugar de clorpromazina, en 124 pacientes agitados, a una dosis 20-40 mg/día intramuscular, consiguiendo en 72 horas estabilizar al 73% de los pacientes, con un control parcial en el 22% y ninguna respuesta en el 5%.

En 1973, Sangiovanni y colaboradores¹⁷ administraron haloperidol intramuscular a 40 pacientes agitados que no habían respondido al uso de amobarbital 250-500 mg, a una dosis inicial de 10-30 mg, seguida de aplicaciones adicionales 1-3 veces al día, hasta un total de 10-60 mg/día. El 90% de los individuos tuvo una mejoría marcada o moderada dentro de las primeras 72 horas; 35% respondieron a menos de 35 mg, 35% a 30-60 mg y 20% a más de 60 mg, en tanto que 10% no respondieron adecuadamente.

En 1973, Man y Chen¹⁸ compararon 15 pacientes psicóticos que recibieron haloperidol 5 mg intramuscular cada media

hora, con otros 15 que recibieron clorpromazina 50 mg intramuscular cada media hora. Utilizando la Rating Scale for Target Symptoms y la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la remisión de la sintomatología, mas sí una menor frecuencia de efectos colaterales en el grupo de haloperidol.

En 1974, Donlon y Tupin¹⁰ describieron la “digitalización rápida” en 150 pacientes, a los cuales indicaron 10-20 mg de flufenazina por vía oral, incrementando la dosis en 10-20 mg 1-2 veces al día, hasta un total de 50-100 mg/día. De esta forma, la mayor parte de esquizofrénicos permanecían menos de 8 días hospitalizados, según los autores.

En 1974, Reschke¹⁹ estudió 50 esquizofrénicos agudos divididos en 5 grupos, que recibieron 1, 2 ó 5 mg de haloperidol (los 3 primeros), 25 mg de clorpromazina o placebo, en forma intramuscular cada 30 minutos, hasta un máximo de 4 dosis. Los resultados de la BPRS mostraron un control significativamente mayor en los que recibieron 2 y 5 mg de haloperidol, con respecto a los otros 3 grupos, confirmándose además la mayor seguridad del haloperidol con respecto a la clorpromazina.

En 1975, Corbett²⁰ mencionó al decanoato de flufenazina como “el agente de primera elección para la enfermedad esquizofrénica aguda”, recomendando una dosis inicial de 25 mg intramuscular, seguida de 12.5-25 mg cada 1, 2, 3 ó 4 días, hasta conseguir la estabilidad clínica. Actualmente, sin embargo, los antipsicóticos de depósito suelen reservarse para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia^{1,21}.

En 1976, Anderson y colaboradores²² compararon 14 psicóticos agudos tratados con

haloperidol 10 mg intramuscular cada 30 minutos, con otros 10 tratados con haloperidol 5 mg intramuscular cada 60 minutos, ambos grupos durante 3 horas, hallando una reducción significativa en la BPRS en los 2 grupos, sin diferencia significativa entre los mismos; tampoco encontraron diferencia en los efectos extrapiramidales.

En 1977, Carter¹¹ llamó “psicotólisis rápida” al método. Estudiando 48 psicóticos agudos en tratamiento con haloperidol 5-10 mg cada 30-60 minutos, encontró una reducción significativa de los síntomas a las 2 horas de terapia en la mayor parte de los pacientes, quedando sólo 4 (8%) sin mayor respuesta luego de 24 horas.

En 1977, Gerstenzang y Krulisky²³ evaluaron 58 psicóticos agitados 30-60 minutos después de una inyección intramuscular de haloperidol 5 mg (30 pacientes) o clorpromazina 50 mg (28 pacientes), encontrando que el análisis covariante de la BPRS favoreció significativamente al haloperidol en los ítems de desorganización conceptual, tensión, hostilidad, falta de cooperación y excitación.

CUESTIONANDO EL MÉTODO

En 1978, Ericksen y colaboradores²⁴ estudiaron 2 grupos de pacientes psicóticos en tratamiento con haloperidol: el primero recibió 60 mg/día intramuscular durante 5 días, seguido de 15 mg/día oral; el segundo grupo recibió 15 mg/día oral durante las 3 semanas del estudio. En ambos grupos el grado y rapidez de la mejoría fueron similares.

En 1978, Donlon y colaboradores²⁵ dividieron 32 pacientes psicóticos agudos en tratamiento con flufenazina en 2 grupos: el

primero recibió 20 mg/día durante los 7 días del ensayo, y en el segundo la dosis fue incrementándose en 20 mg cada 48 horas hasta llegar a 80 mg/día. El análisis estadístico no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en la reducción de la psicopatología.

En 1980, Donlon y colaboradores²⁶ compararon en un estudio doble ciego, 63 pacientes esquizofrénicos divididos aleatoriamente en 3 grupos: el primero inició con haloperidol 20 mg/día y luego fue incrementando la dosis en 20 mg cada día hasta llegar a 100 mg/día en el día 5; el segundo inició con haloperidol 10 mg/día y luego fue incrementando la dosis en 10 mg cada día hasta llegar a 100 mg/día en el día 10, y el tercero recibió haloperidol 10 mg/día durante los 10 días del ensayo. El análisis estadístico encontró la misma eficacia en los 3 esquemas.

En 1981, Neborsky y colaboradores²⁷ estudiaron, utilizando el método doble ciego, 20 pacientes psicóticos agudos, divididos aleatoriamente para recibir dosis de 2 ó 10 mg de haloperidol, siguiendo las siguientes 3 fases: 1) neuroleptización por vía intramuscular (1-4 dosis cada hora hasta aceptar la vía oral), 2) neuroleptización por vía oral (0-4 dosis cada hora) y 3) mantenimiento por vía oral (continuando durante 6 días con la misma dosis diaria recibida durante las 2 fases previas); el grupo de 2 mg recibió un promedio de 9.6 mg durante toda la neuroleptización (fases 1 y 2), en tanto que el grupo de 10 mg recibió un promedio de 41 mg en el mismo periodo. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en ambos grupos al final de las 3 fases, utilizando la BPRS.

En 1987, Coffman y colaboradores²⁸ realizaron un estudio aleatoriamente distribuido y doble ciego, en el cual compararon pacientes recibiendo flufenazina parenteral (dosis media: 16.3 mg/día en el primer día, 19.4 mg/día en el segundo día) o flufenazina por vía oral (dosis media: 7.2 mg/día en el primer día, 18.8 mg/día en el segundo día), no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente al control de los síntomas psicóticos, pero sí una mayor frecuencia de efectos extrapiramidales en el grupo de flufenazina parenteral.

En 1991, Rifkin y colaboradores²⁹ estudiaron utilizando doble ciego, 87 pacientes esquizofrénicos que recibieron aleatoriamente 10, 30 u 80 mg/día de haloperidol por vía oral durante 6 semanas, no encontrando diferencias significativas entre los 3 grupos al final del ensayo.

En 1992, Van Putten y colaboradores³⁰ estudiaron 80 pacientes esquizofrénicos que fueron asignados para recibir 5, 10 ó 20 mg/día de haloperidol durante 4 semanas, encontrando una superioridad relativa en el grupo de 20 mg/día con la Clinical Global Impression (CGI) y la BPRS durante las primeras 2 semanas, pero un deterioro en el mismo grupo luego de las 2 primeras semanas en los ítems de afecto embotado, retardo motor y retraimiento emocional del BPRS. Además, 35% de los pacientes que recibieron 20 mg/día manifestaron su deseo de abandonar el tratamiento, contra sólo el 4% de los que recibieron 5 ó 10 mg/día.

Se ha postulado la existencia de una ventana terapéutica, más allá de la cual no se obtendrían resultados o inclusive podrían exacerbarse los síntomas psicóticos; esta ventana sería de 5-20 mg/día para el haloperidol^{31,32}.

Algunos estudios han descrito diferencias en las dosis de antipsicóticos entre distintos grupos raciales. En 1987, Rosenblat y Tang³³ describieron que los pacientes de origen oriental requerían dosis significativamente menores de clorpromazina, fenelzina, diazepam y clordiazepóxido que los pacientes de origen occidental. En 1989, Lin y colaboradores³⁴ compararon 13 esquizofrénicos caucásicos con 16 asiáticos durante 3 meses, encontrando que los últimos requerían una dosis media de haloperidol significativamente menor que los primeros. En 1997, Stucchi y colaboradores³⁵ encontraron en una población de 88 esquizofrénicos en Lima y Trujillo (Perú), una dosis media de clozapina de 242.8 mg/día, menor que la descrita en estudios anteriores. Con estos datos podría especularse que las dosis necesarias de antipsicóticos en nuestro medio serían aún menores que las descritas antes. Sin embargo, se requieren estudios que confirmen esta afirmación.

EL ROL DE LAS BENZODIAZEPINAS

Aunque anteriormente algunos autores recomendaban evitar el uso conjunto de ansiolíticos y antipsicóticos¹², actualmente muchos recomiendan el uso concomitante de neurolepticos a dosis moderadas y benzodiazepinas para conseguir sedación en pacientes psicóticos agitados, antes que las dosis elevadas de neurolepticos solos; diversos estudios han demostrado que la adición de una benzodiazepina logra disminuir la dosis de antipsicótico, con la consiguiente reducción de efectos colaterales³⁶⁻⁴². En muchas instituciones, los protocolos estándar de atención a pacientes psicóticos agitados incluyen actualmente el uso de haloperidol 5-10 mg intramuscular más lorazepam 1-2 mg intramuscular⁴³. Un estudio encontró utilidad para el midazolam

intramuscular en el control de pacientes psicóticos agitados⁴⁴.

En 1987, Altamura y colaboradores⁴⁵ compararon haloperidol más clonazepam con haloperidol más placebo (dosis de haloperidol: 3-19 mg/día, dosis de clonazepam: 3 mg/día), en 24 esquizofrénicos en un estudio doble ciego, no encontrando diferencias en los síntomas esquizofrénicos específicos entre ambos grupos al final del estudio, pero sí una mejoría más temprana en el grupo de haloperidol más clonazepam en el ítem de excitación del BPRS (durante la segunda semana), así como una menor severidad de síntomas extrapiramidales en comparación al grupo de haloperidol más placebo, pese a utilizar dosis similares de haloperidol.

En 1992, Barbee y colaboradores⁴⁶ estudiaron utilizando doble ciego, 28 pacientes esquizofrénicos que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir haloperidol solo o haloperidol más alprazolam, encontrando luego de 72 horas que el segundo grupo requirió significativamente menos medicación antipsicótica (10.5 versus 16 mg) y tuvo 56% menos de efectos extrapiramidales.

En 1997, Battaglia y colaboradores⁴⁷, en un estudio prospectivo, distribuido aleatoriamente, doble ciego y multicéntrico, estudiaron 98 psicóticos agitados divididos para recibir lorazepam (2 mg intramuscular), haloperidol (5 mg intramuscular) o ambos; los pacientes en cada grupo recibieron 1-6 dosis durante 12 horas. Aunque al final de las 12 horas no hubo diferencia significativa entre los 3 grupos, durante las primeras 3 horas el grupo de lorazepam más haloperidol tuvo una mejoría significativamente mayor, al utilizar la Agitated Behavior Scale (ABS)

y la Brief Psychiatric Rating Scale modificada (MBPRS).

OTROS ANTIPSICÓTICOS

Estudios recientes han descrito el uso de antipsicóticos atípicos, tales como risperidona⁴⁸, olanzapina^{49,50}, amisulprida⁵¹ y ziprasidona⁵² en el manejo de psicóticos agitados; cabe mencionar que en 1995, Wolf y colaboradores⁵³ mencionaron el uso de clozapina como fármaco de primera línea en el manejo de exacerbaciones agudas de esquizofrenia. También se ha descrito el uso de acetato de zuclopentixol, un antipsicótico de acción relativamente prolongada, en el manejo de la agitación psicótica⁵⁴.

Se ha descrito el uso de anti-histaminicos, tales como la prometazina,

para obtener sedación⁵⁵; en nuestro medio es relativamente frecuente el uso de la prometazina intramuscular (50-100 mg/día) con tal fin. El uso concomitante de un antipsicótico de baja potencia como la levomepromazina por vía intramuscular (50-75 mg/día) está limitado por la hipotensión postural que suele producir.

Muchos autores coinciden actualmente en que la neuroleptización rápida es un método que ya no debe utilizarse como tratamiento de primera línea, pues tiene una mayor probabilidad de producir síntomas colaterales tales como distonía aguda, síndrome parkinsoniano, acatisia, síndrome neuroléptico maligno e hipotensión ortostática, entre otros, y no ha demostrado fehacientemente su superioridad frente a las dosis convencionales de antipsicóticos^{1,21,31,37,38, 40-42, 56-64}.

BIBLIOGRAFÍA

- Marder SR, Van Kammen DP. Dopamine receptor antagonist (typical antipsychotics). En: Sadock BJ, Sadock VA (editores). Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Seventh edition on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Prien RF, Cole JO. High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1968;18:482-95.
- Prien RF, Levine J, Cole JO. High dose trifluoperazine therapy in chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 1969;126:305-13.
- Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, Klein DF, Oaks G. Very high dosage fluphenazine for nonchronic treatment-refractory patients. Arch Gen Psychiatry 1971; 25:398-403.
- Meyers FH, Solomon P. Drug therapy. En: Solomon P, Patch VD (editores). Handbook of psychiatry. Los Altos: Lange Medical Publications; 1971. p. 354-89.
- Reardon GT, Rifkin A, Schwartz A, Myerson A, Siris SG. Changing patterns of neuroleptic dosage over a decade. Am J Psychiatry 1989; 146:726-9.
- Leblanc G, Cormier HJ, Vaillancourt S, Gagne MA, Gingras C. Qui sont les patients traités en clinique externe avec des doses élevées de neuroleptiques? Can J Psychiatry 1990; 35:12-24.
- Polak P, Laycob L. Rapid tranquilization. Am J Psychiatry 1971; 128:640-3.
- Mountain HE. Crash tranquilization in a milieu therapy setting. J Fort Logan Ment Health Center 1963; 1:43-4.

10. Donlon PT, Tupin JP. Rapid "digitalization" of decompensated schizophrenic patients with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1974; 131:310-2.
11. Carter RG. Psychotolysis with haloperidol: rapid control of the acutely disturbed psychotic patient. *Dis Nerv Syst* 1977; 38:237-9.
12. Mason AS, Granacher RP. Rapid tranquilization methods. En: Mason AS, Granacher RP (editores). *Clinical handbook of antipsychotic drug therapy*. New York: Brunner/Mazel; 1980. p. 109-41.
13. Donlon PT, Hopkin J, Tupin JP. Overview: efficacy and safety of the rapid neuroleptization method with injectable haloperidol. *Am J Psychiatry* 1979; 136:273-8.
14. Gómez EA. Psicosis aguda: diagnóstico y tratamiento temprano. *Revista de Neuro-psiquiatría* 1984; 47:102-11.
15. Tabora LC. Antipsicóticos típicos. En: Téllez-Vargas J, López Mato A (editores). *Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia*. Bogotá: Nuevo Milenio Editores; 2001. p. 273-86.
16. Oldham AJ, Bott M. The management of excitement in a general hospital psychiatric ward by high dosage haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 1971; 49:369-76.
17. Sangiovanni F, Taylor MA, Abrams R, Gaztanaga P. Rapid control of psychotic excitement states with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry* 1973; 130:1155-6.
18. Man PL, Chen CH. Rapid tranquilization of acutely psychotic patients with intramuscular haloperidol and chlorpromazine. *Psychosomatics* 1973; 14:59-63.
19. Reschke RW. Parenteral haloperidol for rapid control of severe disruptive symptoms of acute schizophrenia. *Dis Nerv Syst* 1974; 35:112-5.
20. Corbett L. Techniques of fluphenazine decanoate therapy in acute schizophrenic illnesses. *Dis Nerv Syst* 1975; 36:573-5.
21. Marder SR. Antipsychotic drugs. En: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (editores). *Psychiatry*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. p. 1569-85.
22. Anderson WH, Kuehnle JD, Cantanzano DM. Rapid treatment of acute psychosis. *Am J Psychiatry* 1976; 133:1076-8.
23. Gerstenzang ML, Krulisky TV. Parenteral haloperidol in psychiatric emergencies: double blind comparison with chlorpromazine. *Dis Nerv Syst* 1977; 38:581-3.
24. Ericksen SE, Hurt SW, Chang S. Haloperidol dose, plasma levels, and clinical response: a double-blind study. *Psychopharmacol Bull* 1978; 14:15-6.
25. Donlon PT, Meadow A, Tupin JP, Wahba M. High vs standard dosage fluphenazine HCL in acute schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1978; 39:800-4.
26. Donlon PT, Hopkin JT, Tupin JP, Wicks JJ, Wahba M, Meadow A. Haloperidol for acute schizophrenic patients. An evaluation of three oral regimens. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:691-5.
27. Neborsky R, Janowsky D, Munson E, Depry D. Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high- and low-dose haloperidol. Behavioral considerations. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:195-9.
28. Coffman JA, Nasrallah HA, Lyskowski J, McCalley-Whitters M, Dunner FJ. Clinical effectiveness of oral and parenteral rapid neuroleptization. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:20-4.
29. Rifkin A, Doddi S, Karajgi B, Borenstein M, Wachspress M. Dosage of haloperidol for

- schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:166-70.
30. Van Putten T, Marder SR, Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:754-8.
 31. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:79-91.
 32. Rosse RB, Deutsch LH, Deutsch SI. Medical assessment and laboratory testing in psychiatry. En: Sadock BJ, Sadock VA (editores). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Seventh edition on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
 33. Rosenblat R, Tang SW. Do Oriental psychiatric patients receive different dosages of psychotropic medication when compared with occidentals. *Can J Psychiatry* 1987; 32:270-4.
 34. Lin K-M, Poland RE, Nuccio I, Matsuda K, Hathuc N, Su T-P, Fu P. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in asian and caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1307-11.
 35. Stucchi S, Mazzotti G, Vega J. Efectos adversos de la clozapina en el Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatría* 1987; 60 Suppl 1:62-80.
 36. Bodkin JA. Emerging uses for high-potency benzodiazepines in psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl 1:41-6.
 37. Wolkowitz OM, Rapaport MH, Pickar D. Benzodiazepine augmentation of neuroleptics. En: Angrist B, Schulz SC (editores). *The neuroleptic-nonresponsive patient: characterization and treatment*. Washington: American Psychiatric Press; 1990. p. 89-108.
 38. Tueth MJ, DeVane CL, Evans DL. Treatment of psychiatric emergencies. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB (editores). *Textbook of psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p. 917-30.
 39. González-Seijó JC, Ramos Vicente YM, Portilla Arroyo JI. Las benzodiazepinas en el tratamiento de la esquizofrenia: una revisión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26:371-9.
 40. Fauman BJ. Other psychiatric emergencies. En: Sadock BJ, Sadock VA (editores). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Seventh edition on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
 41. Manual Merck. Urgencias psiquiátricas. 17ma. edición. [Web de Merck Sharp & Dohme de España, S.A.] 2001 [citada el 1 de abril del 2002]. Se consigue en: URL: http://www.msd.es/publicaciones/mmerck/MM_15_194.htm.
 42. Alexander B. Treatment of acute functional psychosis. *Clinical psychopharmacology seminar*. [Virtual Hospital – University of Iowa] Marzo 2002 [citada el 14 de abril del 2002]. Se consigue en: <http://www.vh.org/Providers/Conferences/CPS/01.html>.
 43. Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs* 2002; 16:219-28.
 44. Wyant M, Diamond BI, O'Neal E, Sloan A, Borison RL. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26 :126-9.
 45. Altamura AC, Mauri MC, Mantero M, Brunetti M. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76:702-6.
 46. Barbee JG, Mancuso DM, Freed CR, Todorov AA. Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992; 149:506-10.

47. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15:335-40.
48. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:153-7.
49. Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A, Begin S, Raskin J, Roychowdhury SM. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 2:12-6.
50. Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M, Breier A. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1149-51.
51. Möller HJ. Acute schizophrenia: efficacy of amisulpride on positive and negative symptoms. En: *Amisulpride: a non conventional antipsychotic*. Sixth World Congress of Biological Psychiatry; Jun de 1997; Nice.
52. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:933-41.
53. Wolf M, Wolf S, Wilson WH. Clozapine treatment in Russia: a review of clinical research. *Psychiatric Services* 1995; 46:256-9.
54. Fitzgerald P. Long-acting antipsychotic medication, restraint and treatment in the management of acute psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:660-6.
55. Gross LS, Simpson GM. Antihistamines. En: Sadock BJ, Sadock VA (editores). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Seventh edition on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
56. Solano OA, Sadow T, Ananth J. Rapid tranquilization: a reevaluation. *Neuropsychobiology* 1989; 22:90-6.
57. Johns CA, Mayerhoff DI, Lieberman JA, Kane JM. Schizophrenia: alternative neuroleptic strategies. En: Angrist B, Schulz SC (editores). *The neuroleptic-nonresponsive patient: characterization and treatment*. Washington: American Psychiatric Press; 1990. p. 53-66.
58. Bechelli LPC, Hetem LAB. Haloperidol na fase de exacerbação aguda da esquizofrenia: revisão de estudos controlados visando determinar a dose terapêutica. *J Bras Psiquiatr* 1991; 40 Suppl:S53-5.
59. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:287-302.
60. Hyman SE, Arana GW, Rosenbaum JF. Antipsychotic drugs. En: Hyman SE, Arana GW, Rosenbaum JF (editores). *Handbook of psychiatric drug therapy*. Third edition. Boston: Little, Brown and Co.; 1995. p. 8-42.
61. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1-63.
62. Hospital Víctor Larco Herrera. Normas para el uso racional de antipsicóticos. *Archivos Peruanos de Psiquiatría y Salud Mental* 1997; 1:205-6.
63. Jeste DV, Palmer BW, Harris MJ. Neuroleptic discontinuation in clinical and research settings: scientific issues and ethical dilemmas. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1050-9.
64. Wirshing WC, Wirshing DA, Marder SR, Van Putten T. Acute treatment of schizophrenia. En: Bloom FE, Kupfer DJ (editores). *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress* [Web de The American College of Neuropsychopharmacology] 2002 [Citada el 12 de abril del 2002]. Se consigue en: URL: <http://www.acnp.org/>.