

Esquizofrenia

Manejo farmacológico



El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia engloba un amplio abanico de medicamentos, algunos de ellos con una larga experiencia de utilización, pero con importantes efectos adversos, frente a otros de comercialización más reciente y supuestamente con un perfil de tolerancia mejor. En el presente artículo, se revisan las características principales de uno y otro grupo de fármacos, junto con las pautas principales que guían la farmacoterapia de esta enfermedad mental.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA
DOCTORA EN FARMACIA.



La esquizofrenia forma parte de un amplio grupo de enfermedades mentales conocidas como psicosis, cuya característica básica es la presencia de diferencias cualitativas con la estructura normal del pensamiento. Es importante tener en cuenta que el término psicótico no se aplica a pacientes que simplemente tienen exaltadas ciertas características propias del psiquismo normal. En cualquier caso, uno de los problemas principales es definir lo que es normalidad en el pensamiento humano.

La esquizofrenia es una enfermedad de carácter crónico que no afecta por igual a todos los pacientes. La sintomatología de la esquizofrenia se suele dividir en síntomas positivos (alucinaciones, delirios, conductas extravagantes, etc.) y síntomas negativos (alogia, falta de emotividad y afectos, etc.), que configuran cuadros altamente variables entre los pacientes. En líneas generales, presenta un amplio abanico de síntomas psicológicos derivados de la desestructuración del pensamiento y de la alteración de la percepción de la realidad por parte del sujeto. Todo ello determina un intenso sufrimiento emocional, un comportamiento social inadecuado y una reducción de la participación en las actividades sociales y laborales.

La evolución de la enfermedad está condicionada por una serie de factores, entre los que cabe mencionar el entorno sociolaboral y familiar y, por supuesto, la continuidad del tratamiento, no solo farmacológico, sino también de tipo psicoterapéutico. No obstante, el tratamiento de la esquizofrenia conlleva enormes problemas desde el punto de vista clínico, ya que a la gravedad y complejidad del propio trastorno psicótico se le añade la necesidad de integrar y dirigir componentes biológicos, psicosociales y ambientales, que influyen de forma importante en la evolución de la enfermedad.

Epidemiología

La esquizofrenia es una enfermedad mental cuya prevalencia es importante, ya que, según la Organización Mundial de la Salud, afecta a 52 millones de personas en todo el mundo, y se estima en unos 300.000 el número de pacientes en España. Cada año se diagnostican 15-30 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, lo que supone entre 6.000 y 12.000 nuevos casos anuales en España.

Etiopatogenia

No se conoce todavía cuál es su causa, aunque parece haber un cierto componente hereditario, y se han puesto de manifiesto algunas anomalías anatómicas cerebrales, como el agrandamiento de los ventrículos. En este sentido, los resultados de diferentes estudios parecen indicar que el volumen del tejido cerebral está reducido en la esquizofrenia, y la reducción del volumen

Estrategias farmacológicas generales en esquizofrenia

Las prioridades que deben tenerse en cuenta a la hora de abordar las estrategias farmacológicas de la esquizofrenia son las siguientes:

- Tratar el primer brote o episodio psicótico rápidamente y enérgicamente con el fin de estabilizar al paciente.
- Mantener el tratamiento de por vida, y garantizar la adhesión del paciente.
- Tratar las exacerbaciones, también llamadas recaídas psicóticas, con energía y rapidez.
- Diferenciar las formas malignas o resistentes a la medicación antipsicótica con el fin de llevar adelante tratamientos más enérgicos y en ocasiones con polimedicación.
- Tratar las enfermedades psiquiátricas y clínicas comórbidas simultáneamente al tratamiento de base.
- Intentar evitar que el paciente, en situaciones puntuales, se haga daño o lastime a terceros, o que tome determinaciones que lo perjudiquen personal, familiar o socialmente (huidas, mala administración de sus bienes, etc.).
- Garantizar, mediante la farmacoterapia, los mayores estándares posibles de calidad de vida y reintegración del paciente.

Para todo ello es fundamental:

- Conocer muy bien la patobiografía del paciente y los resultados de tratamientos previos, y evaluar la eficacia y la seguridad de la medicación recibida.
- Individualizar la terapéutica a partir de la sintomatología presente en el paciente y su respuesta a ésta, y evaluarlo también según la preeminencia de síntomas, efectos adversos al tratamiento, etc.
- Considerar que el paciente y su familia necesitan no sólo un buen tratamiento en fase aguda, sino además un excelente tratamiento que devuelva al paciente a una vida digna. ■

de masa cerebral total y de materia gris de la corteza se cuantifica en un 5-10%.

Todo parece indicar que la esquizofrenia tiene un origen congénito, ligado al desarrollo neurológico fetal. De hecho, se ha confirmado epidemiológicamente una relación entre el desarrollo de esquizofrenia y la exposición durante el segundo trimestre de gestación a epidemias de gripe y estados graves de desnutrición, aunque probablemente también estarían implicados otros factores.

La primera hipótesis bioquímica de la esquizofrenia indicaba que esta alteración psiquiátrica cursaba con un exceso de actividad dopaminérgica, posteriormente reforzada por el conocimiento de la bioquímica de las drogas alucinógenas.

Numerosos estudios posteriores han añadido algunos elementos adicionales a esta hipótesis. Uno de ellos es suponer que la esquizofrenia está relacionada con un incremento de receptores D_2 de la dopamina. Otras hipótesis más recientes apoyan una hiperactividad dopaminérgica selectiva en determinadas áreas cerebrales.

Con el hallazgo de que el LSD era capaz no sólo de afectar a los receptores dopaminérgicos, sino que también interactúa con los sistemas serotoninérgicos, se estimuló la búsqueda de vías alternativas a las dopaminérgicas en la etiología de la esquizofrenia.

Manejo farmacológico de la esquizofrenia

La farmacoterapia de la esquizofrenia debe cubrir los objetivos siguientes:

- Permitir la desinstitucionalización de los pacientes en los que este objetivo sea alcanzable.
- Tratar al paciente en episodio agudo.
- Mantener la mejoría y la funcionalidad entre los episodios agudos.
- Prevenir la aparición de nuevos episodios.
- Mejorar los síntomas anímicos y cognitivos del paciente.
- Mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

El tratamiento farmacológico del paciente esquizofrénico se basa en el empleo de los denominados antipsicóticos, que en virtud de sus características se clasifican en típicos y atípicos.

Antecedentes históricos

La introducción en terapéutica de la clorpromazina en 1952 inauguró una nueva era en el manejo del paciente psicótico, con lo que se pudo pasar de realizar un tratamiento fundamentalmente hospitalario, a poder

tratar a estos pacientes en el ámbito ambulatorio. Tras el descubrimiento de la clorpromazina, se sintetizaron e introdujeron en el tratamiento una gran cantidad de agentes neurolépticos de diferentes familias químicas. Estos son los denominados antipsicóticos clásicos o típicos, de los que son prototipo la propia clorpromazina y el haloperidol, descubierto en 1958.

Los antipsicóticos constituyen un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea, pero con mecanismo de acción común. Durante años se ha pensado que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 era el mecanismo común y único capaz de explicar la acción antipsicótica y los efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Sin embargo, hay una serie de hechos que no encajan en la hipótesis exclusivamente dopaminérgica de la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia. Los principales son los siguientes:

- Un porcentaje relativamente alto de los pacientes (20-40%) son refractarios al tratamiento con bloqueadores dopaminérgicos convencionales. Por otra parte, un 35% de los pacientes tratados con estos fármacos recae cada año, pese a no abandonar la medicación.
- Estos fármacos no previenen el desarrollo, ni revierten el tratamiento cognitivo de la esquizofrenia.
- Los síntomas positivos de la esquizofrenia responden al tratamiento antipsicótico mucho mejor que los síntomas negativos.
- Esta medicación no mejora significativamente el nivel de calidad de vida de los pacientes.
- No hay correlación entre potencia antipsicótica y capacidad para producir efectos extrapiramidales.

Estos hallazgos, junto con la experiencia con la clozapina, han llevado a considerar que la teoría dopaminérgica refleja un mecanismo común, pero no único, de los desórdenes psicóticos, y que hay al menos un segundo componente, sobre el que puede influirse por bloqueo de los receptores $5-HT_2$ de la serotonina. Otros receptores que también parecen estar implicados en esta enfermedad son los colinérgicos, α -adrenérgicos e histaminérgicos.

Los antipsicóticos atípicos, pese a sus efectos colaterales, han venido a cubrir la necesidad de atender todo el espectro sintomático de la enfermedad esquizofrénica: síntomas positivos, negativos, cognitivos y anímicos



Mecanismo de acción de los agentes antipsicóticos

Bloqueo de receptores dopaminérgicos (D)

El bloqueo de los receptores D_2 se relaciona clínicamente con la acción sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero también con el incremento de la secreción de prolactina y, muy especialmente, con la aparición de efectos adversos en el movimiento de tipo extrapiramidal, tan característicos de los antipsicóticos convencionales.

Puede afirmarse que todos los antipsicóticos, incluida la clozapina, bloquean de forma parecida los receptores D_2 .

Se admite que hay un riesgo sustancial de efectos extrapiramidales, cuando más del 80% de los receptores del tipo D_2 del núcleo estriado se encuentran bloqueados. En este sentido, la mayoría de los antipsicóticos clásicos, a dosis terapéuticas, producen una ocupación receptorial superior al 70%, muy próxima al nivel crítico de extrapiramidalismos.

Los antipsicóticos con un alto potencial de inducción de parkinsonismo (trifluoperazina, clorpromazina, haloperidol, flufenazina) se unirían de manera más intensa al receptor D_2 , mientras que, por el contrario, los fármacos con una fijación más débil al citado receptor (quetiapina, clozapina, sulpirida, olanzapina, ziprasidona) provocarían menos extrapiramidalismos, ya que, debido a su débil unión, la dopamina endógena los desplazaría fácilmente.

Por otro lado, el efecto terapéutico de los antipsicóticos está relacionado con el grupo de neuronas dopaminérgicas A_{10} , localizado en el área tegmental ventral; sin embargo, el grupo de neuronas dopaminérgicas A_9 , localizado en la zona compacta de la sustancia nigra, está implicado en los efectos extrapiramidales de los neurolepticos. En este sentido, se sabe que algunos antipsicóticos atípicos afectan sólo a las neuronas A_{10} , lo que permite explicar su ausencia de efectos extrapiramidales.

Actualmente se admite que no sólo los receptores dopaminérgicos D_2 están implicados en la acción de los agentes antipsicóticos; se cree que los receptores D_4 , D_3 y D_1 también podrían estar relacionados con el complejo mecanismo de acción de estos fármacos.

Bloqueo de receptores serotoninérgicos (5-HT)

Globalmente, el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} está relacionado clínicamente con el control de los síntomas de tipo negativo y con la neutralización de los efectos extrapiramidales asociados al bloqueo dopaminérgico.

Bloqueo de receptores colinérgicos (M)

La mayor parte de los antipsicóticos clásicos, y algunos de los atípicos, muestran una afinidad importante por los receptores colinérgicos muscarínicos (M). Por otra parte, es bien conocida la implicación del bloqueo colinérgico en la aparición de numerosos efectos secundarios. Sin embargo, la acetilcolina desempeña un papel positivo importante en la mediación de los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, existiendo un balance entre dopamina y acetilcolina a nivel de los núcleos basales; clínicamente, hay una base justificativa importante, como es la alta eficacia que tienen los agentes anticolinérgicos para revertir o mitigar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos.

Bloqueo de receptores α -adrenérgicos

Es conocida la capacidad exhibida por algunos antipsicóticos para bloquear receptores α_1 -adrenérgicos, lo que parece explicar su potencialidad para producir efectos cardiovasculares, ortostatismos y sedación que, si bien en algunos casos agudos puede resultar beneficiosa, en tratamientos crónicos reduce la calidad de vida, aumenta el retraso motor y puede contribuir a agravar la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

La introducción en terapéutica de la clorpromazina en 1952 inauguró una nueva era en el manejo del paciente psicótico

Bloqueo de receptores histaminérgicos (H₁)

El bloqueo de los receptores H_1 se asocia con efectos sedantes, potencialmente útiles en algunos pacientes, pero también con efectos adversos como la somnolencia y el aumento de peso, debido este último al incremento del apetito.

En la tabla 1 se muestra el perfil farmacológico y los efectos terapéuticos y adversos de los agentes antipsicóticos.

Antipsicóticos típicos

Estos fármacos se introdujeron en su mayoría durante las décadas de los años cincuenta y setenta. Se incluyen aquí los compuestos siguientes: amisulprida, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, loxapina, perfenazina, periciazina, pimozida, pipotiazina,

Tabla 1. Perfil farmacológico y efectos terapéuticos y adversos de los agentes antipsicóticos

RECEPTOR	EFFECTO TERAPÉUTICO	EFFECTO ADVERSO
D ₂ (dopamina)	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de los síntomas positivos • Efectos antieméticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos extrapiramidales • Hiperprolactinemia
5-HT ₂ (serotonina)	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de los síntomas negativos • Reducción de los extrapiramidalismos 	
M (acetilcolina)	Reducción de los extrapiramidalismos	<ul style="list-style-type: none"> • Visión borrosa • Aumento de la presión intraocular • Taquicardia sinusal • Estreñimiento • Retención urinaria • Trastornos cognitivos
H ₁ (histamina)	Sedación	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia • Aumento de peso
α1 (adrenérgicos)	Ansiolisis (¿?)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión ortostática • Taquicardia refleja • Somnolencia

sulpirida, tiaprida, tioproperazina, trifluoperazina y zuclopentixol.

La mayor parte de ellos son útiles en el tratamiento del brote psicótico agudo. Su mecanismo de acción común se basa en el bloqueo postsináptico de los receptores dopaminérgicos D₂, lo que justifica su utilidad en el tratamiento de los síntomas positivos de la enfermedad. El uso continuado de estos compuestos conduce a un descenso en el recambio de dopamina, lo que ha permitido postular una disminución de su eficacia antipsicótica con el tiempo de uso.

Sus efectos adversos son tan frecuentes y conspicuos que constituyen una de las causas de abandono del tratamiento. Entre estos efectos se incluyen los siguientes:

Parkinsonismo

El parkinsonismo o aparición de síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson (fig. 1) se manifiesta en forma de temblor, rigidez, bradicinesia, trastornos de la marcha y del lenguaje, etc. Esta sintomatología es relativamente frecuente en pacientes tratados con antipsicóticos clásicos. El temblor parkinsoniano puede afectar a las extremidades (fig. 2) o a la cabeza, habiéndose descrito también un temblor que afecta a los

labios y que se conoce como síndrome del conejo. Si bien los síntomas motores son los más característicos del parkinsonismo, los aspectos mentales tienen igual importancia, los cuales también pueden impedir las actividades cotidianas del paciente; entre ellos se incluye la disminución de la actividad mental, un enlentecimiento del pensamiento y alteraciones cognitivas.

Su aparición puede tener lugar varios días o semanas después de iniciado el tratamiento continuo, sin que habitualmente aparezca después de 10-20 semanas de iniciarlo. La frecuencia con que ocurre el parkinsonismo inducido por antipsicóticos clásicos es de aproximadamente el 50% de los pacientes.



Fig. 1. Síntomas del parkinsonismo.



Fig. 2. Distonía que afecta a las manos.

Distonía aguda

Se caracteriza por la adopción de posturas anormales causadas por contracciones involuntarias de músculos opuestos. Las posturas se producen estando el paciente consciente, y afectan fundamentalmente a la musculatura del cuello, la cara y los ojos, aunque también pueden ocurrir en el tronco y en las extremidades. La sintomatología mejora rápidamente al reducir la dosis de antipsicótico, o cuando se administran anticolinérgicos centrales.

Discinesia tardía

Se caracteriza por la aparición de movimientos de tipo estereotipado, repetitivos, indoloros e involuntarios, en forma de tics en la cara, los párpados y la lengua, y pueden afectarse también las extremidades o el tronco. Estos movimientos, al igual que sucede con otros síntomas extrapiramidales, desaparecen durante el sueño y se hacen menos intensos cuando se realizan movimientos voluntarios; el nivel de excitación o de tensión emocional influye en la intensidad de estos movimientos, a los que frecuentemente se asocian también trastornos cognitivos.

Esta alteración suele aparecer tras varios meses o años de tratamiento, e incluso puede manifestarse después de suspender el tratamiento farmacológico; sus posibilidades de aparición son directamente proporcionales al tiempo y a la dosis de exposición al tratamiento antipsicótico. Factores como la edad, el sexo femenino o la presencia de depresión, predisponen a su aparición.

Síndrome neuroléptico maligno

Es una reacción idiosincrásica, poco frecuente, que afecta aproximadamente al 0,5% de los pacientes tratados con neurolépticos. Este síndrome se presenta con rapidez, tras horas o días de iniciado el tratamiento y de forma independiente de la dosis.

Como posibles factores de riesgo se han descrito los siguientes: edad avanzada, deshidratación, administración por vía parenteral, hospitalización del paciente y sexo masculino.

Clínicamente este síndrome se caracteriza por hipertermia ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), sopor, rigidez muscular de tipo parkinsoniano, temblor, incontinencia, cambios en el grado de conciencia y elevación brusca de la creatinina plasmática, entre otros. Se trata de una complicación bastante importante, ya que la mortalidad se sitúa próxima al 10%.

El agente farmacológico más frecuentemente implicado es el haloperidol. En el caso de los antipsicóticos atípicos, la incidencia es muy escasa, aunque se han descrito algunos casos puntuales especialmente asociados a clozapina, olanzapina y risperidona.

Efecto en la temperatura corporal

Las fenotiazinas interfieren con los mecanismos termorreguladores del organismo, lo que se pone de manifiesto fundamentalmente en ancianos o en pacientes con hipotiroidismo, en los que puede producirse una hipotermia. En otras ocasiones, las citadas fenotiazinas pueden provocar hipertermia, que puede ser grave si el sujeto se encuentra en ambientes calurosos, tras un ejercicio físico intenso o si se asocia con fármacos anticolinérgicos.

Efectos vegetativos

La clorpromazina, un potente bloqueador alfa, es capaz de generar una hipotensión ortostática leve, que suele desaparecer tras varias semanas de tratamiento; sin embargo, en ancianos, estos cuadros de hipotensión ortostática pueden aparecer tras períodos de tratamiento prolongados. El bloqueo de los receptores colinérgicos puede generar sequedad de boca, estreñimiento, pérdidas de memoria, midriasis e, incluso, incremento de la presión intraocular en individuos predispuestos.

Las fenotiazinas son los antipsicóticos convencionales de mayor acción anticolinérgica.

Los antipsicóticos convencionales no son útiles en el tratamiento de los síntomas negativos y de los trastornos anímicos que forman parte del cortejo sintomático de la esquizofrenia. Al mismo tiempo, estos fármacos podrían, potencialmente, empeorar la cognición del paciente con esquizofrenia.



Antipsicóticos atípicos

Estos fármacos constituyen una auténtica revolución en el tratamiento de esta cruel enfermedad. Como grupo, han cambiado las perspectivas evolutivas y de pronóstico de los pacientes. Se incluyen compuestos como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

Presentan un bloqueo dopaminérgico selectivo, que justificaría su eficacia sobre los síntomas positivos con menor producción de síntomas extrapiramidales; al mismo tiempo también producen un bloqueo serotoninérgico, que explicaría su eficacia sobre los síntomas negativos y los trastornos anímicos. La eficacia que alguno de estos compuestos presenta sobre los síntomas cognitivos se justificaría por su acción sobre los receptores colinérgicos.

Se considera que los antipsicóticos atípicos tienen tanta eficacia como los convencionales, y ésta es comparable en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia; no obstante, parece que su acción frente a los síntomas positivos graves, especialmente en casos de agitación pronunciada, no se manifiesta tan rápidamente.

En algunos pacientes, el tratamiento con agentes atípicos se muestra más eficaz que los convencionales, especialmente en casos de resistencia al tratamiento; en cambio, a diferencia de éstos, parecen mejorar, tanto los síntomas negativos como los positivos, y pueden aliviar parcialmente los déficit neurocognitivos que suelen presentarse en los pacientes con esquizofrenia.

Sin embargo, la principal ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los clásicos radica en su mejor perfil de seguridad, al presentar una menor incidencia de efectos extrapiramidales y discinesia tardía. Adicionalmente, los antipsicóticos atípicos no tienden a inducir efectos adversos hormonales; en este sentido, dado su escaso efecto en los valores de prolactina, ocasionan disfunciones sexuales con mucha menor frecuencia en comparación con los antipsicóticos clásicos; la excepción la representa la risperidona que da lugar a hiperprolactinemia de modo dependiente de la dosis.

Otras alteraciones endocrino-metabólicas que ocasionan los antipsicóticos atípicos tienen que ver con la elevación de los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos. También se ha señalado que estos agentes tienen capacidad para inducir hiperglucemia y diabetes, y se ha aconsejado suspender el tratamiento si se detectan elevaciones de la glucemia.

La ganancia de peso es una de las alteraciones más comunes que aparecen durante el tratamiento con este tipo de fármacos. Este incremento ponderal lleva asociada una tasa importante de abandonos del tratamiento. Su incidencia depende normalmente del fármaco empleado, siendo clozapina y olanzapina, los fármacos con mayores tasas de ganancia ponderal.



Fig. 3. Galactorrea y ganancia ponderal secundarias al tratamiento con agentes antipsicóticos.

Una mención especial merece la clozapina, cuya capacidad para causar depresión de la médula ósea o, con menor frecuencia, agranulocitosis, se ha estimado en un 1%, en un plazo de varios meses de tratamiento. Actualmente, hay un programa de control del tratamiento con este fármaco.

En resumen, los antipsicóticos atípicos pese a sus efectos colaterales (fig. 3), han cubierto la necesidad de atender todo el espectro sintomático de la enfermedad esquizofrénica: síntomas positivos, negativos, cognitivos y anímicos. ■

Bibliografía general

- Álamo C, López F, Cuenca E. Fármacos antipsicóticos. En: Plan Nacional de Formación Continuada. Avances en farmacología y farmacoterapia. Módulo 2. Avances en farmacología del sistema nervioso. Madrid: Consejo General de COF; 2002. p. 101-54.
- Antipsicóticos atípicos: ¿presentan ventajas? Infac. 2003;11(6):25-30.
- Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales? Boletín Terapéutico Andaluz (serie en internet) 2002;18(4) [consultado 05-03-2004]. Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00001301documento.pdf>
- Antipsicóticos: ¿típicos o atípicos? Panorama Actual Med. 2004;28(276):663-700.
- Carretero M. Esquizofrenia. El tratamiento con antipsicóticos atípicos. OFFARM. 2004;23(2):160-1.
- Esquizofrenia. Panorama Actual Med. 2004;28(271):429-34.
- Gil JA, Chamorro L. Efectos adversos asociados al tratamiento con antipsicóticos atípicos. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2004;5(2):1-8.
- Gómez Ayala AE. Farmacoterapia de la esquizofrenia. Antipsicóticos convencionales y atípicos (I). Farmacia Profesional. 2006;20(9):73-8.
- Gómez Ayala AE. Farmacoterapia de la esquizofrenia. Antipsicóticos convencionales y atípicos (II). Farmacia Profesional. 2006;20(10):72-6.
- Madurga M. Hiperglucemia en los antipsicóticos atípicos. Panorama Actual Med. 2004;28(274):280.
- Ortiz A, De la Mata I. Nuevos antipsicóticos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2001;25:1-8.
- Perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos. Butlletí Groc. 2002;15(1):1-4.
- Rovner JL. Esquizofrenia. 3.ª parte. [consultado 5-2-2007]. Disponible en: <http://www.cofa.org.ar/esquizofrenia3.htm>
- Saiz J, Montes JM. Psicosis. Medicine. 2003;8(107):5729-35.