

ANTIPSIKÓTICOS

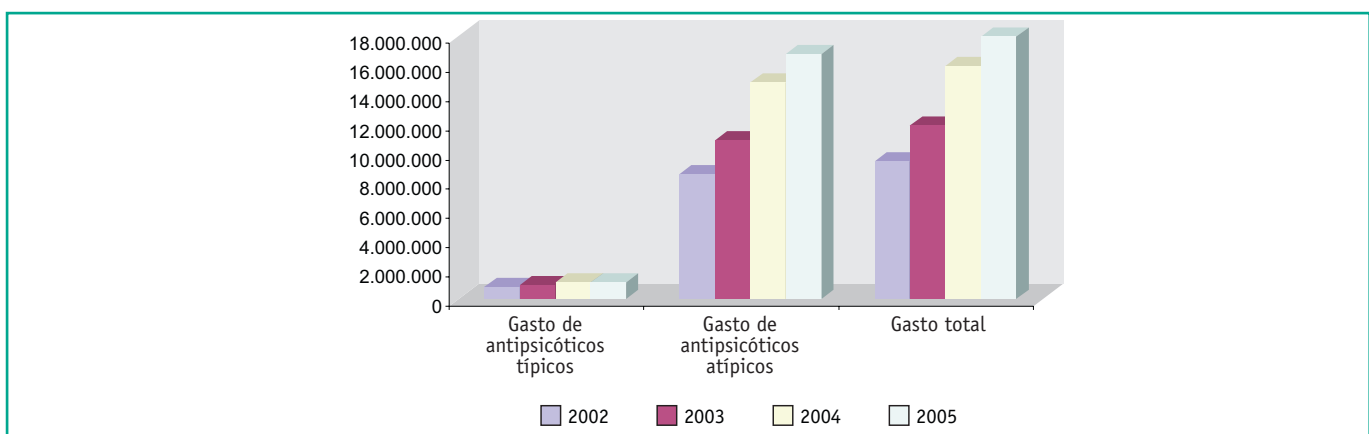
Existe una tendencia hacia un mayor uso de los antipsicóticos más nuevos, especialmente la risperidona y la olanzapina. En la actualidad, la industria comercializa a gran escala los antipsicóticos atípicos basándose en sus ventajas aparentes en cuanto a eficacia y a su perfil de efectos adversos. Aunque la risperidona y la olanzapina son aproximadamente diez veces más costosas que los antipsicóticos convencionales, los datos referentes a la calidad de vida y los resultados económicos son difíciles de interpretar y es muy poco lo que se conoce a partir de estudios que evalúan los resultados de los servicios de salud, el funcionamiento general y la conducta de los pacientes, el compromiso con los servicios y la satisfacción con el tratamiento. Debido a que son los dos antipsicóticos atípicos prescritos más ampliamente, existe la necesidad urgente de examinar críticamente la evidencia disponible.

ANTECEDENTES

La esquizofrenia es una enfermedad mental invalidante

que afecta aproximadamente al 1% de la población. Los fármacos antipsicóticos han sido los pilares del tratamiento de la esquizofrenia desde la década de los 50. Estos antipsicóticos convencionales son sumamente efectivos contra los síntomas "positivos", como las creencias falsas fijas (delirios) y las percepciones sin causas reales (alucinaciones). No obstante, parecen relativamente inefectivos contra los síntomas "negativos" de la esquizofrenia (apatía, enlentecimiento y empobrecimiento de los movimientos y el pensamiento). Se cree que los antipsicóticos convencionales o "típicos" ejercen su efecto antipsicótico mediante el bloqueo de sitios específicos en el cerebro (receptores dopaminérgicos D2). Sin embargo, este bloqueo de los receptores D2 también es responsable de la aparición de síntomas extrapiramidales como la rigidez, el temblor y los movimientos repetitivos (parkinsonismo), que pueden contribuir al pobre cumplimiento con la medicación. La búsqueda de agentes antipsicóticos para tratar los síntomas "positivos" y "negativos" ha dado lugar a la creación de una clase de fármacos denominados antipsicóticos

Gastos por años de antipsicóticos en la Región de Murcia

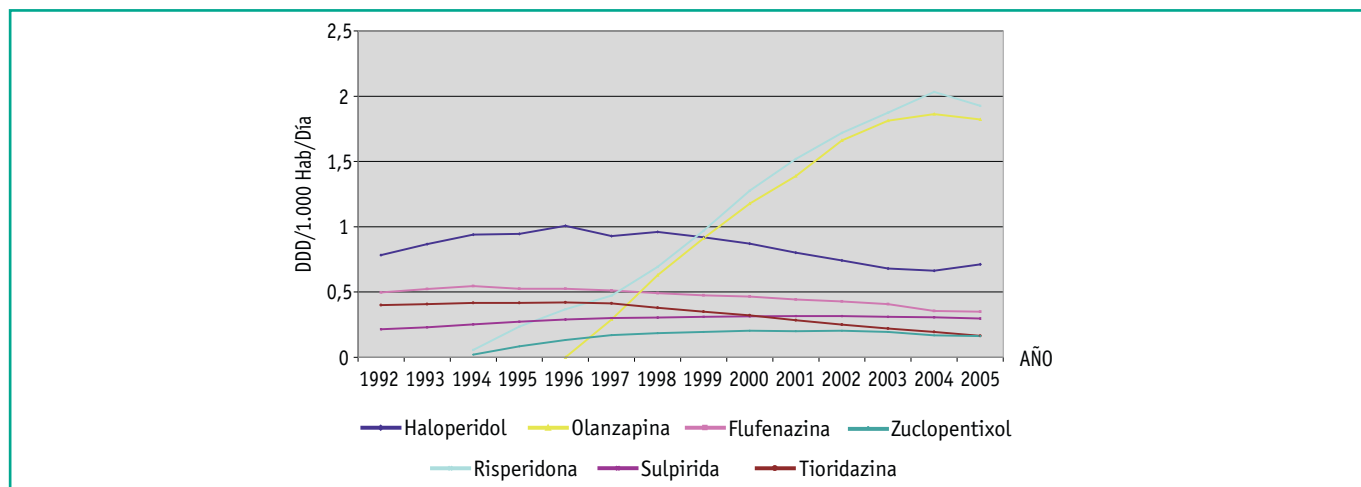


Las **Evaluaciones Farmacoterapéuticas**, editadas por el Centro de información y evaluación de medicamentos y productos sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Comité de Redacción: M.^a José Peñalver Jara, M.^a de los Ángeles Brage Tuñón, Isabel Lorente Salinas y Casimiro Jiménez Guillén.

Agradecimientos: Pilar Jiménez de Zadava

Figura 1. Evolución del consumo de antipsicóticos más utilizados en España



“atípicos”. En 1975, fue registrado en España, clozapina demostrando ser más efectiva en reducir síntomas que los otros neurolepticos¹, y sugiriendo que no causaba trastornos de movimiento al mismo nivel que los otros antipsicóticos, lo que motivó que se le identificara como “atípico”, sin embargo, su potencial para causar efectos adversos, entre ellos la agranulocitosis, y la necesidad de controles hematológicos periódicos ha limitado su prescripción. El mecanismo de acción de clozapina difiere de los otros antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, la hipótesis más aceptada es que presenta más débil antagonismo D2 y más fuerte antagonismo en otros receptores, entre ellos los serotoninérgicos. Se cree que los antipsicóticos atípicos, entre los que se incluye la olanzapina y la risperidona, superan las limitaciones de los antipsicóticos tradicionales al prometer mayor eficacia y/o mejores perfiles de efectos adversos. Sin embargo, estos argumentos han sido motivo

de polémica, pues varios estudios señalan que no son mejor tolerados que los típicos²⁻⁴, ya que si bien reducen los síntomas extrapiramidales, incrementan la prevalencia de otras patologías como la diabetes y las cardiovasculares, por lo que debido a esto y a su elevado precio, su relación coste/beneficio se cuestiona⁵.

CONSUMO

Hasta hace alrededor de una década en España, el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se centraba en el uso de antipsicóticos clásicos como las fenotiazinas (flufenazina) y las butirofenonas (haloperidol), siendo el haloperidol el principio activo más usado hasta 1998 (Figura 1)⁶.

La tendencia en la Región de Murcia es similar al resto España, como se puede observar en la Figura 2:

Los datos de consumo se obtuvieron de la base de datos

Figura 2. Evolución del consumo de antipsicóticos en la Región de Murcia

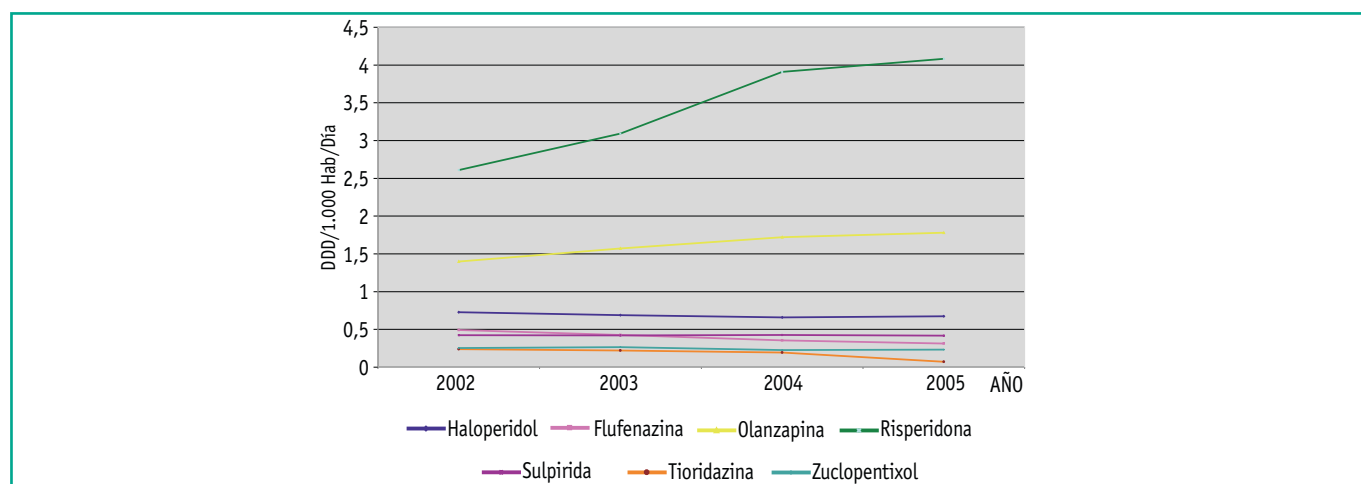


Tabla 1. Evolución del gasto total de los antipsicóticos en la Región de Murcia (expresados en euros)

Año	Gasto de antipsicóticos típicos	Gasto de antipsicóticos atípicos	Gasto total
2002	865.474	8.585.198	9.450.673
2003	992.594	10.910.597	11.903.191
2004	1.156.498	14.815.802	15.972.300
2005	1.147.157	16.796.649	17.943.806

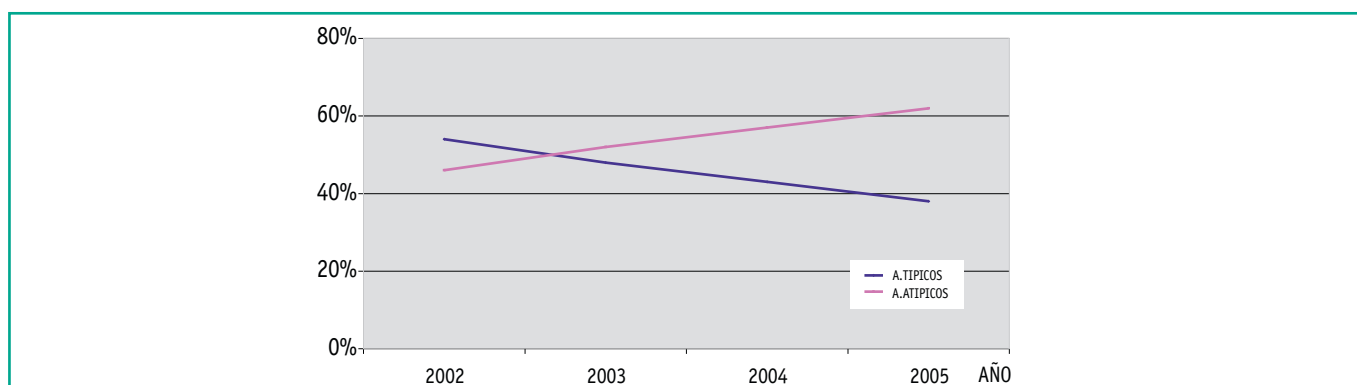
del Servicio Murciano de Salud, que incluye la información de las prescripciones dispensadas a cargo del SNS. Se recopilaron las siguientes variables: año, tipo de fármaco antipsicótico, número de unidades dispensadas y su importe económico. Las cifras demográficas anuales de la población se obtuvieron de la base de datos del INE.

Se seleccionaron todas las especialidades farmacéuticas del grupo antipsicóticos (grupo N05) de la clasificación ATC. La unidad de consumo fue la dosis diaria definida (DDD)

aumento del gasto se debió, sobre todo, al aumento del gasto de los antipsicóticos atípicos, de 8.585.198 € en 2002 hasta 16.796.649 € en 2005.

La introducción de los antipsicóticos llamados atípicos, ha modificado sustancialmente el patrón de uso de estos fármacos⁶⁻⁹.

El crecimiento del consumo de antipsicóticos se ha producido a expensas del crecimiento del consumo del grupo de los antipsicóticos atípicos, sobre todo de risperidona

Figura 3. Porcentaje de utilización de antipsicóticos en la Región de Murcia

establecida por el Centro Colaborador de la Organización de la OMS. El número de DDD consumidas se expresó por 1.000 habitantes y por día (DHD). El gasto farmacéutico y el coste por DDD se expresaron en euros (€).

En la Región de Murcia ha aumentado el consumo de los antipsicóticos atípicos, concretamente los que han tenido un mayor incremento han sido la risperidona (de 2,61 DHD en 2002 a 4,08 DHD en 2005, en 4 años se ha incrementado un 56%) y la olanzapina (de 1,40 en 2002 a 1,78 en 2005, con un incremento del 21%). Se observa una disminución progresiva de tioridazina hasta su retirada en el 2005.

El gasto total también se incrementó progresivamente durante el periodo de estudio. El gasto total originado por el consumo de fármacos antipsicóticos fue de 9.450.673 € en el año 2002 y de 17.943.806 € en el año 2005. Este

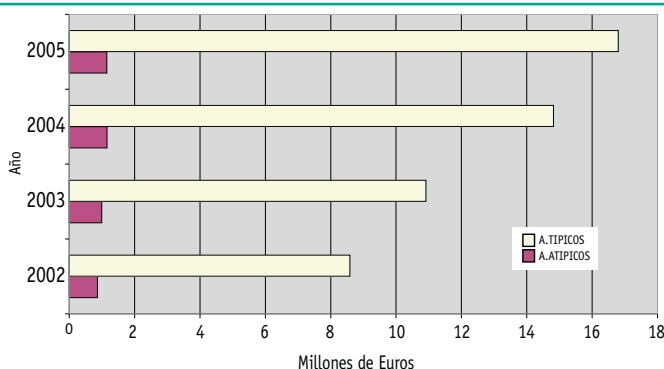
y olanzapina; estas sustancias fueron introducidas en el mercado español en 1994 y 1997 respectivamente.

En 2001 sólo estos dos principios activos constituían más del 45% del consumo tanto en España como en la Región de Murcia. El hecho de que los antipsicóticos atípicos constituyan el 62% del consumo, y representen el 93% del coste y que el gasto en antipsicóticos se haya incrementado en casi un 90 % en los últimos cuatro años es una invitación a la reflexión sobre el coste de estos medicamentos.

Analizando los factores que más pueden haber contribuido a este fenómeno se pueden encontrar:

1. Un creciente empleo en patologías de elevada prevalencia en el anciano como agitación, trastornos cognitivos o demencia.
2. Y, la idea ampliamente extendida sobre su mejor tolerabilidad.

Figura 4. Evolución del gasto en antipsicóticos en la Región de Murcia



Desde su irrupción en el mercado su mejor tolerabilidad ha sido, la principal ventaja esgrimida a su favor. Por otro lado, el progresivo envejecimiento de la población española, podría llevar consigo un aumento de la prevalencia de demencia en ancianos y explicar así también en parte el crecimiento del consumo, su uso es conocido para esta indicación a pesar de los riesgos que presenta¹⁰.

Tabla 2. Costes directos del tratamiento²⁰

Dosis diaria adulto*

Principio Activo	Vía oral	Coste anual (€)
Haloperidol	10 mg	43,27
Clorpromazina	300 mg	71,83
Clozapina	400 mg	939,88
Olanzapina	10 mg	1.533,33
Risperidona	6 mg	1.707,84
Quetiapina	400 mg	1.685,57
Ziprasidona	80 mg	1.816,34
Aripiprazol	15 mg	1.816,40

* Dosis habitual de mantenimiento. Estas dosis pueden variar ampliamente en el grupo de los medicamentos mencionados

En el caso de risperidona cabe destacar que al existir especialidades farmacéuticas genéricas, el coste anual del tratamiento puede modificarse sustancialmente, ya que la diferencia de precio por envase puede llegar incluso a los 66 euros.

EFICACIA

Los resultados de dos metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados indican que en la esquizofrenia, la eficacia

de los atípicos no es superior a la de los típicos excepto para la clozapina, que puede ser eficaz en pacientes resistentes a los antipsicóticos clásicos. Al comparar los antipsicóticos atípicos con el uso de bajas dosis terapéuticas de antipsicóticos típicos ($\leq 12\text{mg/día}$ de haloperidol; $<60\text{mg/día}$ de clorpromazina o equivalente), se encontró que los antipsicóticos atípicos o no serían más eficaces² o de serlo, lo serían moderadamente³.

Nada sugiere que el incremento del uso de antipsicóticos en los últimos años se deba a un aumento de la prevalencia de la esquizofrenia, por lo que parece que han sido promovidos para otras indicaciones. Un metanálisis reciente muestra que en el tratamiento de los síntomas psicológicos y de conducta de la demencia (SPCD), los antipsicóticos atípicos no son superiores al haloperidol y en algunos ensayos clínicos ni tan sólo son superiores a placebo. Este metanálisis también muestra que sólo con un tratamiento de 6 a 12 semanas antipsicóticos atípicos ya se asocian con frecuencia a efectos extrapiramidales (13 a 23% de los pacientes tratados), somnolencia y dificultad para caminar¹¹. En la actualidad, la risperidona es el único neuroléptico que tiene aprobada en España esta indicación (SPCD), aunque con condiciones concretas tras el conocimiento de nuevos datos de seguridad, que se plasmaron en la nota informativa 2004/04 (tabla 3) y llevaron a una actualización de la ficha técnica. En la olanzapina los datos de seguridad dieron lugar a que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios emitiera una nota (2004/03) en la que recomendaba abandonar su uso para esta indicación, por tener un beneficio dudoso frente a un riesgo cierto. Se ha descrito un riesgo del triple de accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada

con demencia tratados con olanzapina o risperidona, y el doble de mortalidad en los tratados con olanzapina, que es lo que provocó las medidas adoptadas.

Las repercusiones de estos trastornos aún pueden ser mayores en los adultos y ancianos que a menudo tienen antecedentes de enfermedades metabólicas y/o cardiovasculares.

Tabla 3. Recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en pacientes con demencia durante el tratamiento con risperidona

La indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.

La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.

La duración del tratamiento en pacientes con demencia debe ser lo más corta posible, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.

Se deberá vigilar aún más estrechamente a pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.

DATOS DE SEGURIDAD

Respecto a los efectos adversos, a los antipsicóticos atípicos se les atribuye menos efectos extrapiramidales que los clásicos, sin embargo, hay dudas sobre esta posible ventaja, porque en la mayoría de ensayos fueron administrados a dosis variables y se les comparó con haloperidol a dosis fijas y relativamente altas. Además, casi en ningún ensayo se había dado el haloperidol junto con un anticolinérgico (con el fin de prevenir los efectos extrapiramidales), como es práctica habitual. Son ilustrativos los resultados de un reciente ensayo clínico⁴ comparativo entre olanzapina y haloperidol junto con un anticolinérgico, en el que no se hallaron diferencias en la adhesión al tratamiento, ni tampoco en síntomas positivos o negativos

de la esquizofrenia, efectos extrapiramidales ni calidad de vida. Aunque en los pacientes tratados con olanzapina se observó menos acatisia y una mejoría de la función motora y cognitiva, también se observó aumento de peso y un incremento notable de los costes en comparación con la combinación de haloperidol y anticolinérgico⁴. Por otra parte en los metanálisis citados anteriormente de ensayos clínicos aleatorizados^{2,3} en los que se comparaba los antipsicóticos atípicos con el uso de dosis bajas de antipsicóticos típicos, se observó que los atípicos no tendrían una mejor tolerabilidad global (medida como tasa de abandonos) y en cuanto a la menor proporción de efectos extrapiramidales, o no existiría³ o sería moderadamente inferior².

Con los antipsicóticos atípicos se han puesto de manifiesto otros efectos adversos como los trastornos metabólicos (aumento de peso, hiperglucemia) y los cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, accidentes cerebrovasculares) que pueden llevar a largo plazo consecuencias sanitarias como la diabetes o la cardiopatía isquémica. Entre los antipsicóticos atípicos, la risperidona fue asociada con hiperprolactinemia y la clozapina y la olanzapina mostraron tener un riesgo mayor de diabetes¹², el aumento de peso se ha asociado con un impacto negativo sobre la imagen corporal, lo que condiciona un menor cumplimiento terapéutico y, por consiguiente un riesgo de recaídas. Pero más allá de estos inconvenientes, el verdadero problema radica en las implicaciones sobre la salud cardiovascular asociadas con esta ganancia de peso, además de cambios adversos en el metabolismo glucídico y lipídico, todos ellos característicos del síndrome metabólico. Los datos de cambio de peso con olanzapina a corto plazo no son estadísticamente significativos, pero los resultados entre los 3 y 12 meses indican un aumento promedio clínicamente importante de cuatro kilogramos para las personas que recibieron olanzapina¹³.

Recientemente se han publicado dos consensos sobre el tratamiento con antipsicóticos atípicos: Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes¹⁴ y Schizophrenia and diabetes 2003: an expert consensus meeting¹⁵, ambos recomiendan que, antes de iniciar un tratamiento con un antipsicótico atípico, se

recoja la historia familiar y personal de diabetes y obesidad, y se practiquen controles clínicos (peso, índice de cintura, presión arterial) y analíticos (glucemia y perfil lipídico) que deben seguirse durante el tratamiento.

CONCLUSIONES

Los antipsicóticos típicos siguen siendo fármacos de primera línea en la esquizofrenia¹⁶⁻¹⁸. A pesar de sus limitaciones, son muy efectivos en el tratamiento agudo y de mantenimiento y son bien tolerados por muchos pacientes.

Los antipsicóticos atípicos son claramente una alternativa cuando no son tolerados los clásicos por sus efectos extrapiramidales. Aunque no hay evidencias claras de su eficacia en pacientes resistentes o con sintomatología negativa importante, los antipsicóticos atípicos pueden constituir en estos casos también una alternativa¹⁸. El asunto más controvertido es si los antipsicóticos atípicos deben ser considerados fármacos de primera línea en la esquizofrenia. Sus principales limitaciones son el escaso conocimiento sobre su seguridad y eficacia en la terapia de mantenimiento y su alto coste.

Algunos autores justifican el uso de los antipsicóticos atípicos en el primer episodio agudo de la esquizofrenia y durante la enfermedad, basándose en las hipótesis de un descenso de las tasas de recaída y de la morbilidad asociada y de una mejoría en los resultados a largo plazo; sin embargo, no hay ensayos clínicos adecuados que valoren estos hechos¹⁷. Debido al aumento de los gastos sanitarios, para la selección de un fármaco, es necesario considerar no sólo su eficacia y seguridad sino también el coste de las distintas alternativas mediante estudios farmacoeconómicos. Este tipo de estudios es especialmente importante en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que es una enfermedad con un gran coste para los sistemas sanitarios debido a su temprano inicio y largo curso. Por otro lado, es una enfermedad que produce un enorme sufrimiento personal y familiar y una gran incapacidad en los individuos afectados. Todos estos hechos apoyan la necesidad de estudios farmacoeconómicos adecuados (coste/efectividad, coste/utilidad), así como de ensayos clínicos de larga duración para ayudar a definir el lugar de los antipsicóticos atípicos en la esquizofrenia¹⁹.

RECOMENDACIONES

- Tanto los antipsicóticos clásicos como los atípicos se constituyen como alternativas útiles al tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, se dan tres situaciones en las que la elección de un tipo u otro podría resultar más clara. En el caso de pacientes con antecedentes de efectos extrapiramidales se recomiendan los antipsicóticos atípicos. En los casos de riesgo de trastornos metabólicos o cardiovascular se recomienda un antipsicótico típico. Y, finalmente se recomienda el uso de la clozapina en pacientes resistentes al tratamiento de la esquizofrenia.
- Se recomienda que las medicaciones concomitantes (litio, carbamacepina, ácido valproico, benzodiazepinas) se reserven para los casos en que la clozapina no sea apropiada en pacientes resistentes al tratamiento, bien por falta de eficacia, efectos adversos, preferencia del paciente o probable falta del programa de vigilancia.
- A la luz de los datos recogidos en la bibliografía y en los consensos, en todos los pacientes que inicien un tratamiento con antipsicóticos atípicos se deberá intervenir de forma precoz con una estrategia multifactorial intensiva para prevenir el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia y evitar la aparición de episodios cardiovasculares.
- Se recomienda que los fármacos antipsicóticos típicos o atípicos, no sean prescritos simultáneamente, excepto por cortos períodos para cumplir un cambio de fármaco.
- Utilizar las dosis menores posibles, disminuye no sólo el riesgo de efectos extrapiramidales, sino también de reacciones adversas metabólicas y en algunos casos las cardiovasculares.
- Acudir a preparados depot para los pacientes con un historial de problemas de cumplimiento de medicación.
- Se recomienda el uso de especialidades genéricas sobre las marcas comerciales contribuyendo a la contención del gasto sanitario.

TIPO	PRINCIPIO ACTIVO	REQUISITOS CARM	NOMBRE COMERCIAL	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Típicos				
Fenotiazina	Clorpromazina	GFT SMS	Largactil®	Oral, Parenteral
	Levopromazina	GFT SMS	Sinogan®	Oral, Intramuscular
	Flufenazina, decanoato	GFT SMS	Modecate®	Intramuscular-depot
	Perfenazina		Decentan®	Oral
	Tioproperezina		Majeptil®	Oral
	Tiofluoperazina	GFT SMS	Eskazine®	Oral
	Periciazina		Nemactil®	Oral
	Pipotiazina, palmitato		Lonseren®	Intramuscular-depot
Butirofenona	Haloperidol	GFT SMS	Haloperidol Prodes® Haloperidol Esteve®	Oral
	Haloperidol, decanoato	GFT SMS	Haloperidol Decan Esteve®	Intramuscular, Parenteral
Tioxanteno	Zuclopentixol	GFT SMS	Clopixol®, Cisordinol®	Oral
	Zuclopentixol, acetato	GFT SMS	Clopixol® Acufase Cisordinol® Acufase	Intramuscular
	Zuclopentixol, decanoato	GFT SMS	Clopixol® Depot Cisordinol® Depot	Intramuscular-depot
Difenilbutil piperidina	Pimozida		Orap®, Orap Fuerte®	Oral
Oxazepina	Loxapina		Desconex®	Oral
Benzamida	Amisulprida	GFT SMS, CPD, V> 75aa	Solian®	Oral
	Sulpirida	GFT SMS	Dogmatil®, Guastil®, Lebopride®, Psicocen®, Tepavil®	Oral, Parenteral
	Tiaprida		Tiaprizal®	Oral Parenteral
Atípicos				
Indol	Ziprasidona	GFT SMS, CPD, V> 75aa	Zeldox®	Oral Parenteral
Diazepina/ tiazepina	Clozapina	GFT SMS, ECM	Leponex®	Oral
	Olanzapina	GFT SMS, CPD, V> 75aa	Zyprexa® Zyprexa velotab®	Oral Bucal Parenteral
	Quetiapina	GFT SMS, CPD, V> 75aa	Seroquel®	Oral
Otros	Clotiapina	CPD, V> 75aa	Etumina®	Oral
	Risperidona	GFT SMS, CPD, V>75aa, EFG*	Risperdal®, Risperdal Flas®, Risperdal Consta®, Risperidona Alter®* Risperidona Bayvit®* Risperidona Promentium®* Risperidona Ratiopharm®* Risperidona Virtufon®*	Oral* Bucal Intramuscular-depot
	Aripiprazol	CPD, V> 75aa	Abilify®	Oral

GFT SMS: Guía Farmacoterapéutica del Servicio Murciano de Salud

CPD: Cupón precinto diferenciado

V>75 años: Visado de inspección en pacientes mayores de 75 años

EFG*: Especialidades farmacéuticas genéricas administradas por vía oral.

ECM: Especial control médico

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane JM et al.. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-90.
2. Geddes J et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321:1371-6.
3. Leucht S et al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 1581-9.
4. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of Schizophrenia. JAMA 2003;290:2693-702.
5. Duggan M. Do new prescription drugs pay for themselves? The case of second-generation antipsychotics. Journal of Health Economics. 2005; 24:1-31.
6. Santamaria B et al. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000 Eur Psychiatry 2002; 17:471- 6.
7. Pérez J et al. Consumo y gasto de fármacos antipsicóticos. Actas Esp Psiquiatr 2005; 33:110-16.
8. García del Pozo J et al. Evolución del consumo de fármacos antipsicóticos em Castilla y León (1990-2001). Rev Esp Salud Pública 2003; 77:725-33.
9. Start C et al. Anti-psychotic drug prescribing trends in primary care in Scotland 1994 -1997. Health Bull 2000; 58:96 -101.
10. Glick ID et al. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. J Psychiatr Res 2001;35:187-91.
11. Lee PE et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ 2004;329:75-8.
12. Melkersson K, Dahl M-L. Adverse Metabolic Effects Associated with Atypical Antipsychotics. Drugs 2004; 64: 701-723.
13. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapina para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
14. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27:596-601.
15. Schizophrenia and Diabetes 2003. Expert Consensus Meeting . Br J Psychiatr. 2004 ;187 :112-4.
16. Kane JM, McGlashan TH. Treatment of schizophrenia. Lancet 1995;346:820-5.
17. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1997;154:1-63.
18. Marder SR. Pharmacological treatment strategies in acute schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11:29-34.
19. Gutiérrez F. Tratamiento actual con antipsicóticos de la esquizofrenia. Farm Hosp. 1998; 22(4): 207-212.
20. Panorama Actual del Medicamento 2005; 280 (29):36-46.