

Editorial técnico

CRITERIOS DE OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTIPSICÓTICA: MARGEN TERAPÉUTICO

“Sólo la dosis hace de algo un veneno”
Paracelso, siglo XVI

El margen terapéutico de los antipsicóticos es uno de los parámetros que deberían establecerse con claridad desde antes de su comercialización. La posología se debe determinar basándose en la efectividad máxima lograda por estas moléculas y en la dosis a la cual se comienza a incidir negativamente sobre el estado de salud del paciente. A continuación se detallará la evidencia existente sobre el margen terapéutico de los antipsicóticos con el fin de construir una herramienta sólida para el clínico prescriptor.

¿Cuándo se alcanza la eficacia antipsicótica?

En primer lugar apelar a la dificultad para determinar la dosis de los antipsicóticos mediante la observación clínica de la eficacia puesto que se necesitan entre varios días y tres semanas a dosis estables para apreciar una reducción de los síntomas psicóticos (1,6). De hecho, se ha establecido que la efectividad aguda de estos fármacos es meramente sedativa y no antipsicótica (6). Este periodo de letargo farmacológico nos obliga aún más a recurrir a estudios para poder establecer la posología adecuada. Según trabajos realizados existe una tendencia a tratar las psicosis agudas utilizando dosis altas de antipsicóticos, “basándose en la creencia” de que las dosis más altas proporcionan una mejoría más rápida que la que se obtiene con dosis moderadas. Sin embargo Baldessarini y cols. observaron que las dosis diarias elevadas (más de 800 mg de equivalentes al día de clorpromazina o 2,66 DDD), en promedio, no eran más eficaces ni tenían una acción más rápida que las dosis moderadas (500-700 mg/día o 1,66-2,33 DDD). Incluso estos autores, en una revisión de 33 ensayos con asignación aleatoria en los que se compararon dosis altas con dosis bajas, anunciaron que las dosis bajas (400 mg/día o 1,33) fueron más eficaces para la mejora del estado clínico en dos terceras partes de los ensayos. Estos estudios indican que las dosis altas no son más eficaces que las dosis normales. Otros estudios de iguales objetivos se centraron en las administraciones depot. Kane y cols. indicaron en sus resultados que las dosis de decanoato de flufenazina del orden de 5-10 mg cada 2 semanas (0,35-0,71 DDD) pueden ser clínicamente igual de eficaces que las dosis convencionales de 25-50 mg cada 2

semanas (1,78-3,75 DDD), mientras que Hogarty y cols. indicaron que los pacientes tratados con dosis mínimas mostraban una mejoría superior en la función instrumental y de relación interpersonal a los 2 años de estudio (1).

Algunos autores han analizado la cantidad de receptor dopaminérgico ocupado en pacientes tratados con diferentes dosis de antipsicóticos, utilizando la técnica PET (positron emission tomography), y han descrito que el máximo de ocupación de receptores dopaminérgicos (70-90%) se daba con las dosis moderadas (300-400 mg de clorpromazina o 1-1,33 DDD, 4-12 mg de haloperidol o 0,5-1,5 DDD). Además, los individuos resistentes al tratamiento antipsicótico tenían el 80-85% de receptores dopaminérgicos ocupados, lo cual cuestiona la teoría dopaminérgica como única en la etiología de la esquizofrenia. Estos resultados sintonizan con los estudios clínicos expuestos anteriormente (2).

Acorde con el interesante metanálisis de Geddes y cols. los efectos adversos de los antipsicóticos guardan una estrecha relación con la dosis, mientras que la eficacia alcanza un tope (7,9) más allá del cual no se prospera en el objetivo terapéutico.

Recientemente, un metanálisis de Leucht y cols. ha comparado la nueva generación de antipsicóticos frente a los convencionales de baja potencia. Los autores concluyen que, a pesar de que la supuesta ventaja principal de la nueva generación es una menor incidencia de síndromes extrapiramidales, esto se relativiza hasta quedar invalidado completamente por los estudios a doble ciego que comparan frente a dosis moderadas (600 mg/día de clorpromazina o 2 DDD) de antipsicótico convencional. Los medicamentos antipsicóticos de nueva generación no tienen menos riesgo de producir síndromes extrapiramidales que los convencionales a dosis de 2 DDD. Por lo tanto, únicamente quedarían justificadas dosis superiores si esto repercutiese en una mayor efectividad, sin embargo, Leucht y cols. sólo han encontrado que esto sea cierto para la clozapina (13).

Efectos adversos dosis-dependientes

El tope de eficacia antipsicótica a dosis bajas-moderadas dilucidada por una consistente literatura debería de bastar para reconsiderar la tendencia global a emplear altas dosis, por razones de que el excedente es siempre superfluo. Si bien hemos preferido continuar con una relación de efectos adversos provocados por antipsicóticos y que cumplen el requisito de ser dosis-dependientes.

Sedación

Si bien es más pronunciada en las fases iniciales del tratamiento y además es de los efectos más susceptibles de ser menoscabados por la tolerancia, no deja de ser un problema durante la fase de mantenimiento. “La reducción de la dosis diaria o la consolidación de las dosis fraccionadas en una sola dosis tomada por la noche”, pueden ser medidas útiles (1).

Efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos

Puede producirse la muerte por íleo intestinal y además en algunos pacientes que presentan problemas de termorregulación, puede haber casos de hipertermia, sobre todo en un clima cálido. La toxicidad anticolinérgica central puede causar un deterioro de la memoria y la cognición, confusión, delirio, somnolencia y alucinaciones, efectos que se superponen a los síntomas positivos, negativos y cognitivos que son generalmente atribuidos al desarrollo de la enfermedad y no a consecuencias iatrógenas. Este fenómeno además complica el diagnóstico psiquiátrico lo que puede llevar a consecuencias nefastas. La taquicardia puede ser otro síntoma anticolinérgico o bien una reacción defensiva frente a la hipotensión postural generada por ciertos antipsicóticos con actividad antiadrenérgica.

Muchas moléculas pueden tener una actividad anticolinérgica leve o moderada, pero esto es a dosis también leves moderadas. La ocupación de receptores muscarínicos sin consecuencias sobre la actividad intrínseca del mismo es mayor cuanto mayor sea la dosis empleada (1).

Efectos extrapiramidales

Los efectos secundarios extrapiramidales agudos son signos y síntomas que se producen en los primeros días y semanas de administración de la medicación antipsicótica, “presentan una dependencia de la dosis y son reversibles al reducir la dosis de medicación o suspender la administración de la misma”. En nuestra opinión, esto puede cobrar especial relevancia en las siguientes manifestaciones:

- Acinesia o bradicinesia.** *El paciente que padece este trastorno puede tener unos “movimientos lentos, ser indiferente a los estímulos y presentar una limitación emocional”, lo cual recuerda a los síntomas negativos (9) y pue-*

den por tanto ser exacerbados en pacientes que tengan tendencia a hospedarlos. Puede haber además síntomas depresivos en más del 50% de los pacientes con acinesia, constituyendo lo que se ha dado en llamar “depresión acinéctica”. Este efecto es dosis-dependiente (1).

—**Distonía aguda.** Los factores de riesgo son la juventud del paciente, el sexo masculino, el empleo de medicaciones de alta potencia (haloperidol, flufenazina...), la administración intramuscular y las dosis altas. La solución a este problema no es siempre la utilización de fármacos anticolinérgicos ya que esto en ocasiones es superfluo y además estamos alterando nuevos mecanismos cerebrales capaces de generar el deterioro de ciertas funciones cognitivas y de percepción que no hacen sino acentuar a desequilibrio estimado (1).

—**Acatisia.** Este efecto secundario resulta a menudo extremadamente molesto para los pacientes, es una causa frecuente de falta de cumplimiento del tratamiento y, si no se impide su persistencia, “puede causar disforia y posiblemente una conducta agresiva o suicida”. Swann AC y cols. consideran que el tratamiento antipsicótico incrementa el riesgo de agresión o violencia, por la acatisia que potencialmente presentan y que esta puede llevar al individuo a consumir el acto suicida (1,5,6).

Las medicaciones anticolinérgicas tienen una eficacia limitada sobre esta manifestación, lo cual nos exhorta a realizar “una reducción lenta y pequeña de la dosis de fármacos antipsicóticos”.

Un problema frecuente que surge al evaluar a los pacientes con acatisia es el de diferenciar este efecto secundario de la agitación psicomotora asociada a la psicosis. De nuevo, esto dificulta el diagnóstico que puede ser nefasto, ya que su error puede conducir a un aumento de dosis del antipsicótico, acentuando la agitación psicomotriz (1,6,9).

—**Discinesia tardía (DT).** Puede aparecer tras la exposición a cualquier medicación antipsicótica, excepto clozapina. (“En el caso de risperidona el número de pacientes tratados a largo plazo ha sido insuficiente para poder extraer conclusiones sólidas respecto al riesgo de discinesia tardía que comporta”). Entre los factores de riesgo encontramos de nuevo las dosis altas de antipsicóticos. De hecho, entre las opciones terapéuticas para intentar una remisión de la DT se propone una reducción de la dosis de manera gradual y a lo largo de 12 semanas en un 50%, lo que “con frecuencia dará lugar a una reducción o remisión de la DT,... con la exposición mantenida a la medicación sin reducir la dosis después de la aparición de la DT, se reduce la probabilidad de reversibilidad” (1).

Crisis convulsivas

Las medicaciones antipsicóticas convencionales de baja potencia y la clozapina son las que comportan un mayor riesgo. “La frecuencia de las crisis convulsivas está en relación con la dosis, de tal manera que las dosis elevadas son las que comportan mayor riesgo” (1).

Galactorrea y oligomenorrea

Todos los antipsicóticos estándares, incluida la risperidona, dan lugar a estos efectos secundarios. La clozapina no eleva la prolactina por encima de valores normales. “La reducción de la dosis de medicación puede hacer que disminuya la gravedad o puede aliviar estos efectos” (1).

Aumento de peso

Se propone como medida terapéutica reducir la dosis de medicación antipsicótica, iniciar un control de la dieta y aumentar el ejercicio físico (1).

Efectos sobre la función sexual

Disfunción eréctil, alteraciones de la eyaculación y pérdida de la libido o anorgasmia son las posibles manifestaciones. De nuevo, la reducción de la dosis de antipsicóticos produce una “mejoría o supresión de los síntomas” (1).

Efectos oftalmológicos

“Pueden producirse retinopatías pigmentarias y opacificaciones corneales con la administración crónica de antipsicóticos de baja potencia, en especial a dosis altas” (1).

La Guía Clínica para el tratamiento de la esquizofrenia realizada por Herz y cols. (1) al referirse a las posibles causas de muerte en individuos tratados con antipsicóticos, indica que “los psiquiatras deben utilizar la mínima dosis necesaria de medicación

antipsicótica, deben mantener una vigilancia de las constantes vitales y el estado neurológico de los pacientes y han de asegurar una hidratación adecuada y el mantenimiento de un contexto de tratamiento bien ventilado y con una temperatura controlada”.

Además de esta revisión de efectos adversos dosis-dependiente, ofrecemos una reflexión sobre la incidencia de dosis altas en la prolongación QT del electrocardiograma (ECG) y en la función cognitiva, factores que nos parece igualmente importantes a sopesar en el juicio clínico. El compendio de nuestra revisión es el siguiente:

Prolongación Q-T

La prolongación en el intervalo QT del ECG está asociado a un incremento del riesgo de torsade de pointes (TdP) y de muerte súbita. Ciertos antipsicóticos han sido estudiados recientemente en este contexto observando que generan una prolongación de este intervalo (3,4,14,15). Los antipsicóticos con más riesgo de producir arritmias son la tioridazina y la ziprasidona (14,15). La tioridazina, utilizada a dosis por encima de los 100 mg, causa anomalías en el intervalo QT en al menos un 50% de los pacientes (15). El estudio 128-054 del FDA (14), “demuestra que los agentes antipsicóticos ziprasidona y tioridazina afectan adversamente la repolarización cardiaca y que estos fármacos prolongan los intervalos QTc y QT de forma concentración-dependiente (14). Pero la lista de antipsicóticos que presentan este efecto nocivo dosis-dependiente sobre la repolarización no se restringe a los mencionados. Así, el haloperidol, por ejemplo, no afecta a este intervalo a dosis bajas y diarias del orden de 5 mg/día ni a dosis moderadas (5-20 mg/día), pero ha sido asociado a varios casos de TdP a dosis altas por encima de 20 mg/día (3). Los casos de muerte súbita parecen ser mayores en pacientes tratados con clozapina que los no tratados con clozapina. Según los autores, la clozapina incrementa el intervalo QT de forma dosis-dependiente. La risperidona ha sido sometida a estudios de este tipo y se ha evidenciado una prolongación QT inducida por risperidona, siendo esta más pronunciada a dosis altas (>7,2 mg/día). La quetiapina, a dosis terapéuticas no afecta el intervalo QT, pero sí lo ha hecho en sobredosis. La monografía de la zotepina en el UK describe una prolongación QT dosis-dependiente (3). Otros antipsicóticos a los que se les ha atribuido este riesgo potencial de muerte súbita por TdP son la clorpromazina, pimozide, droperidol. Los autores de esta exhaustiva revisión anuncian que los antipsicóticos tienen, por consiguiente, un riesgo (no suficientemente estudiado) de disritmia ventricular y muerte súbita cardiaca. Los antipsicóticos, acorde

a las conclusiones obtenidas, “deben ser prescritos a la dosis terapéutica más baja posible y la polifarmacia debe ser evitada, ya que una prescripción simultánea de dos o más antipsicóticos puede resultar en efectos aditivos sobre el intervalo QT y arritmia, ya que el efecto de los antipsicóticos sobre dicho intervalo es nivel plasmático dependiente” (3).

Otra revisión del mismo tema subraya que los pacientes esquizofrénicos tienen dos veces más riesgo de mortalidad que un individuo sano y que una de las causas importantes es la muerte cardiovascular. Estos autores también aconsejan el empleo de dosis mínimas y evitar la polimedicación (4). Algunos medicamentos aumentan el riesgo cardiovascular a través de un “síndrome metabólico”, como olanzapina.

Es necesario de igual modo subrayar que la actividad anticolinérgica exacerbada puede producir igualmente una prolongación del intervalo QT (15). En ciertos tratamientos, entre el antiparkinsoniano y la asociación de antipsicóticos y/o utilización de los mismos a dosis por encima de lo recomendado, la actividad anticolinérgica puede llegar a ser considerablemente alta.

Función cognitiva y síntomas negativos

Revisiones recientes sugieren la idea de que la mayor parte de las funciones cognitivas permanecen estables durante el desarrollo de la esquizofrenia, negando la hipótesis de que esta enfermedad sea neurodegenerativa (8). Ahora bien, por una parte nos vienen informando de que los antipsicóticos atípicos tienen una menor incidencia negativa sobre la función cognitiva; conclusiones configuradas a partir de estudios comparativos con antipsicóticos convencionales. Sin embargo, a raíz del metanálisis de Geddes (7), sabemos que la mayoría de estos estudios utilizaron dosis altas (> 12 mg/día de haloperidol), por lo que la evidencia que se extrae de toda esta literatura demuestra principalmente que dosis altas de antipsicóticos convencionales inciden negativamente sobre las funciones cognitivas y síntomas negativos de la esquizofrenia, mientras que dosis terapéuticas de antipsicóticos atípicos, no lo hacen. Esta hipótesis viene avalada por un estudio que comparó dosis bajas de haloperidol con dosis terapéuticas de risperidona sobre la función neurocognitiva. El estudio se diseñó a doble ciego con una duración de dos años, al cabo de los cuales no se encontraron degeneraciones cognitivas en ninguno de los dos grupos, ni tampoco diferencias entre ambos (8).

¿Existen evidencias de tolerancia al efecto antipsicótico?

La tolerancia al efecto antipsicótico de los neurolépticos, sería un claro argumento en contra de una disminución posológica en pacientes esquizofrénicos. Shiri-qui expone este fenómeno y hace una revisión sobre estudios clínicos, concluyendo que “a partir de esta revisión se puede observar que existen datos sugestivos de una psicosis inducida por neurolépticos en literatura psiquiátrica. Sin embargo, estos son débiles y deben buscarse explicaciones alternativas para todos estos hallazgos” (16). Quizás para ser precavidos, exponemos la recomendación 9 del PORT que propone la observación clínica de la aparición de signos prodrómicos durante el periodo de ajuste de posología (10).

En busca de una definición adecuada del margen terapéutico

A continuación se resume la posología recomendada en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la medicación antipsicótica proporcionada por las guías terapéuticas más relevantes de la actualidad psiquiátrica. Para la clorpromazina, haloperidol y clozapina, hemos tomado las recomendadas por las PORT (10), ya que son las recomendaciones que mayor evidencia soportan (Tabla I). Para la risperidona (para la cual la evidencia es considerablemente mayor al resto de “atípicos”) olanzapina, quetiapina y forma depot de flufenazina hemos tomado la revisión de 2003 hecha por Herz MI y cols., para la APA (1), ya que su guía se basa exclusivamente en estudios clínicos lo cual prestigia sus recomendaciones (Tabla II).

La definición de un adecuado margen terapéutico debe formar parte de la estrategia farmacoterapéutica global ante un enfermo psicótico una vez establecidas las importantes repercusiones que resultan de una dosificación inadecuada de este tipo

Tabla I. Schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations (10)

(Grado de evidencia alta)

	Dosis agudo (mg/día)	DDD agudo (mg/día)	Mantenimiento	DDD mantenimiento
Clorpromazina	300-1.000	1-3,33	300-600	1-2
Haloperidol	6-20	0,75-2,5	6-12	0,75-1,5
Clozapina	200-600	0,66-2	200-800	0,66-2,66

Grado de evidencia A: “Buena evidencia basada en estudios, con alguna opinión de expertos, para avalar la recomendación. Para olanzapina, quetiapina y resto de atípicos, no hay datos suficientes para hacer la recomendación” (10).

Tabla II. Rangos terapéuticos según evidencia existente (1)

	<i>Dosis de mantenimiento según evidencia existente</i>	<i>Evidencia</i>
<i>Flufenazina Decanoato</i>	5-10 mg/2 semanas 7,5-15 mg/3 semanas (0,35-0,71 DDD)	Kane y cols. observaron que los pacientes tratados con dosis de 2,5-10 mg cada 2 semanas mostraban una diferencia no significativa de las recidivas después de un año, en comparación con los pacientes tratados con dosis estándares de 12,5-50 mg cada 2 semanas. Marder y cols. no observaron diferencias significativas en cuanto a recidivas entre dosis bajas (5 mg/2 semanas) y dosis estándares (25-50 mg/2 semanas) al cabo de 1 año. Dosis de 5-10 mg/2 semanas pueden ser clínicamente igual de eficaces que las dosis convencionales de 25-50 mg cada 2 semanas
<i>Risperidona</i>	4-6 mg/día (0,8-1,2 DDD)	Según revisión, dosis mayores pueden causar efectos secundarios extrapiramidales sin aportar una mayor eficacia Según estudios farmacocinéticos conviene una única toma diaria. En pacientes vulnerables de sufrir hipotensión ortostática (ancianos), es útil dividir a dos veces al día
<i>Olanzapina</i>	10-20 mg/día (1-2 DDD)	Sólo ha demostrado eficacia en estas dosis y en fase aguda de la esquizofrenia. No se disponen de datos sobre su empleo en pacientes resistentes al tratamiento, en pacientes ancianos ni en tratamiento a largo plazo y por supuesto en dosis fuera de este rango
<i>Quetiapina</i>	300 mg/día (1,33 DDD)	Debido a su semivida, debe administrarse dos o tres veces al día Aunque la comparación de cinco dosis fijas sugiere que 300 mg/día puede ser la dosis más eficaz, la información publicada es insuficiente para poder hacer otras recomendaciones

de medicamentos. Las otras dos guías (11,12), no especifican (o especifican en grado bajo) la evidencia que soporta sus recomendaciones en cuanto a posología. No obstante hemos extraído también datos de ellas (Tablas III y IV), para verificar que la práctica, en ocasiones, tampoco se ve sincronizada con las mismas.

Es necesario plantear una revisión y seguimiento sistemático de las maneras de empleo, sobre todo de la dosificación, de los antipsicóticos. Con la aplicación de criterios de efectividad terapéutica, es muy probable que a los pacientes diagnosticados de psicosis, tanto en su fase aguda, como en su fase de control ambulatorio, les proporcionemos un mayor nivel de seguridad.

Tabla III. Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA) (11)

<i>(Grado de evidencia baja o no especificada)</i>		
<i>Nombre fármaco (grado de evidencia)</i>	<i>Mantenimiento</i>	<i>DDD mantenimiento</i>
Clorpromazina (NE)	400-1.200 mg/día	1,33-4
Flufenazina decanoato (NE)	12,5-75 mg/2-3 semanas	0,59-3,57 (3 semanas)
Haloperidol (NE)	5-15 mg/día	0,62-2,5
Haloperidol decanoato (NE)	50-200 mg/3-4 semanas	0,54-2,16 (4 semanas)
Clozapina (NE)	300-900 mg/día	1-3
Olanzapina (C)	10-20 mg/día	1-2
Risperidona (NE)	2-6 mg/día	0,4-1,2
Quetiapina (NE)	300-750 mg/día	0,75-1,87

Grado de evidencia: (NE): no especificado por la guía; (C): evidencia baja; recomendación basada en unos cuantos casos y/o falta de consenso entre los clínicos.

Tabla IV. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of Schizophrenia 1999 (12)

	<i>Dosis agudo (mg/día)</i>	<i>DDD agudo (mg/día)</i>	<i>Mantenimiento (mg/día)</i>	<i>DDD mantenimiento</i>
Haloperidol	5-10	0,62-1,25	5-10	0,62-1,25
Clozapina	400-450	1,33-1,5	400	1,33
Olanzapina	15-20	1,5-2	10-20	1-2
Quetiapina	300-600	0,75-1,5	300-400	0,75-1
Risperidona	6	1,2	4-6	0,8-1,2
Ziprasidona	160	2	80-120	1-1,5

F. Martínez Granados, E. Pol Yangüas

Servicio de Farmacia. Centro Socioasistencial Dr. Esquerdo. San Juan. Alicante
Servicio de Salud Mental. Excma. Diputación Provincial de Alicante

Bibliografía

1. Herz MI, Liberman RP, Lieberman JA, et al. Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. *Ars Medica. Compendio 2003*. American Psychiatric Association. p. 497-559.
2. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication. *British Journal of Psychiatry* 1994; 164: 448-58.
3. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 85-95.
4. Elming H, Sonne J, Lublin HKF. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 96-101.
5. Swann AC. Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatments. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (4): 26-35.

6. Hughes DH, Kleespies PM. Treating aggression in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (4): 10-5.
7. Geddes J, Freemantle, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1373-6.
8. Hoff AL, Kremen WS. Neuropsychology in schizophrenia: An Update. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16 (2): 149-55.
9. Coryell WC, Miller DD, Jerry PJ. Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 48-53.
10. Lehman AF, Steinwachs, et al. At issue: translating research into practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Treatment Recommendations. *Schizophrenia Bulletin* 1998; 24 (1): 1-10.
11. Miller AL, Chiles JA, Chiles J. Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA). Edición de 11/2001.
12. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of Schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Supl. 11).
13. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003; 361: 1581-9.
14. Laughren T, Gordon M. FDA background on Zeldox (ziprasidone hydrochloride capsules). July 19, 2000.
15. Mathot F. Comunicación personal. "Long QT syndrome and psychotropic drugs".
16. Shiriqui CL, Nasrallah HA, et al. Aspectos actuales en el tratamiento de la esquizofrenia. EDIMSA, 1995.