

Acciones terapéuticas en la Esquizofrenia*

Dr. Alvaro D´Ottone

Ex Profesor Adjunto de Clínica Psiquiátrica. Universidad de la República
Montevideo, Uruguay



RESUMEN: La esquizofrenia es una enfermedad crónica que afecta a 60 millones de personas en el planeta.

No hay un tratamiento curativo, pero se dispone de herramientas psicosociales y biológicas que mejoran la calidad de vida de los pacientes.

En el presente trabajo se analizan los tratamientos farmacológicos disponibles, la electroconvulsoterapia y las acciones no médicas importantes para el paciente.

Palabras Clave: Esquizofrenia, diagnóstico, tratamiento farmacológico, electroconvulsoterapia.

ABSTRACT: Schizophrenia is a chronic disease that affects 60 million people worldwide.

There is no cure, but are available psychosocial and biological tools that improve the quality of life of patients.

In this paper we analyze the drug treatments available, electroconvulsive therapy and non-medical actions that are important to the patient.

Key words: Schizophrenia, diagnosis, drug treatment, electroconvulsive therapy.

Introducción

Como se expresó en la primera parte del artículo, la esquizofrenia es una enfermedad mental del grupo de las psicosis, es decir, de las afectaciones severas de la relación con la realidad. Dentro de ellas, la esquizofrenia ocupa el lugar principal tanto por su alta prevalencia (¡la padece el 1% de la población!) como por el impacto negativo en la calidad de vida de quienes la sufren.

Es una enfermedad de causa desconocida, sin una anatomía patológica o marcadores biológicos que permitan la confirmación del diagnóstico. Por lo tanto, este es exclusivamente clínico, y esto genera en no pocos casos, una etapa inicial de incertidumbre, si comienza con síntomas poco específicos.

La enorme mayoría de los casos debuta entre los 15 y los 30 años, aunque existen esquizofrenias que empiezan en la infancia o luego de la tercera década. Es una enfermedad con alta tendencia a la persistencia sintomática, aunque en las etapas iniciales puede haber períodos intercalares de aparente salud.

En los años siguientes al comienzo, la enfermedad muestra su potencial destructor sobre el proyecto de vida del enfermo: aun bajo correcto tratamiento, pocos pacientes tienen una recuperación integral. La mayoría ven entorpecido, detenido o deteriorado su desarrollo social, afectivo, laboral y académico, y suelen necesitar de por vida alguna forma de protección o supervisión de su entorno familiar para que el deterioro no alcance grados mayores.

Sin tratamiento ni apoyo familiar, un alto número de casos evolucionan a una situación de autoabandono, aislamiento, y muchas veces de calle, nutriendo de modo importante el grupo de personas sin hogar. La profunda alteración de

las funciones psíquicas que el enfermo experimenta en esos años juveniles, llevó a que el nombre del trastorno, antes que se acuñara el término “esquizofrenia”, fuera el de “demencia precoz”. Este nombre resaltaba el deterioro global, y lo contrastaba en cuanto a la etapa vital con las demencias que se inician en la tercera edad. Pero como ya dijimos, a diferencia de estas, no hay una alteración obvia de la estructura cerebral; asimismo, el plano cognitivo puede conservar esferas de integridad operacional que las demencias del anciano jamás respetan.

Con adecuado tratamiento, la evolución suele ser a la estabilidad, en el sentido de no repetición de episodios agitados, y de no profundización de los deterioros que se instalan en los primeros años. La mayor parte de los pacientes pueden continuar en su núcleo familiar de origen, pero no son muchos los que alcanzan autonomía, con inserción laboral plena, ni formar exitosamente una familia.

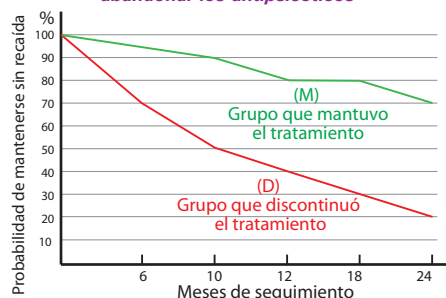
Los recursos terapéuticos son mínimos en cuanto a prevención. El tratamiento no es curativo; se necesita prácticamente siempre un doble abordaje, médico y psicosocial.

Acciones terapéuticas

Al abordar el tratamiento del paciente esquizofrénico se debe analizar el ámbito de tratamiento, es decir responder a la pregunta, ¿dónde se realizará el tratamiento?, luego ¿en qué consistirá?, analizando las distintas herramientas

Nota: En el volumen 6 de *Tendencias en Medicina* se publicó la 1ª parte de este artículo: **Esquizofrenia: la enfermedad psiquiátrica por antonomasia.**

Figura 1 Recaídas al abandonar los antipsicóticos



Tasas de recaída en grupos de pacientes que mantuvieron el tratamiento antipsicótico y quienes lo discontinuaron, en 28 estudios. Adaptado de Gilbert et al. (1995)

disponibles, considerando además la extensión del tratamiento, es decir ¿por cuánto tiempo?

Revisaremos a continuación las respuestas posibles a estas interrogantes.

Acciones terapéuticas, ¿Dónde?

En cada momento, y en especial en las descompensaciones, se debe determinar el ámbito de tratamiento.

Ambito Hospitalario

- La internación es necesaria en determinadas situaciones:
- En la **descompensación** delirante o catatónica, cuando el paciente corre riesgo de vida o de salud, representa un peligro para terceros, o tiene riesgo inminente en lo patrimonial o social.
 - Cuando el **tratamiento biológico** sólo puede realizarse adecuadamente en medio hospitalario.
 - Cuando la psicosis está complicada con **abuso de sustancias psicoactivas**, y debe procederse a la desintoxicación.
 - Fuera de las descompensaciones, la internación se indica también cuando el paciente **se niega por motivos psicóticos a recibir tratamiento**, y se considera que este tiene buenas chances de proveer neta mejoría.

En este último caso, la internación debe ser “por disposición médica”, es decir, que los médicos -no necesariamente un psiquiatra - asumen su obligación de representar a la sociedad en la coerción a cuidar de la salud (la Constitución, art. 44, establece que “*todos los habitantes tienen el deber de cuidar su salud, así como el de asistir en caso de enfermedad*”).

La justificación ética de este proceder, es que el paciente psicótico, carente de conciencia de enfermedad, no está en condiciones de elegir su propia política de salud porque es víctima de su trastorno.

Excepto situaciones de urgencia, una internación compulsiva requiere de la firma de dos profesionales a quienes no comprendan las generales de la ley, y la autorización firmada del familiar más cercano disponible. Además, la Inspección General del Psicópata supervisa la validez técnica y formal de las internaciones compulsivas.

En casos extremos, de pacientes que no responden a la terapéutica o no tienen familia que los pueda proteger, el paciente necesita residir en asilos o casas de salud.

Atención ambulatoria

La mayor parte de las personas con esquizofrenia se pueden asistir ambulatoriamente. Mientras la enfermedad no les permite integrarse al trabajo o al estudio, es altamente recomendable que destinen parte de su tiempo a su rehabilitación psicosocial, a través de los medios que se indican más abajo.

Acciones terapéuticas, ¿Cuáles?

Las herramientas de tratamiento disponibles hoy en día son de orden *psicosocial* y *biológico*, incluyendo la terapia farmacológica y la electroconvulsoterapia.

En el **orden psicosocial** se incluyen las *instituciones* y las *psicoterapeutas*.

Las *instituciones*, autónomas o dependencias públicas y mutualistas, actúan bajo distintas ofertas: *comunidad terapéutica*, *talleres protegidos*, *hospital de día*, *casas de medio camino*.

Tales instituciones han tenido en nuestro medio un desarrollo sólido (por la solvencia y dedicación de sus profesionales) –aunque aun no suficientemente extendido. El *Centro Nacional de Rehabilitación Psíquica* (público) y el *Centro Psicosocial Sur-Palermo* (privado) son las de más extensa trayectoria, pero en modo alguno las únicas.

Estas instituciones trabajan con grupos de pacientes, apuntando a la conservación, rescate y ampliación de sus habilidades personales y sociales – incluyendo el desarrollo de posibilidades de trabajar. Suelen ofrecer además apoyo psicológico y orientación individual, y trabajan a fondo con las familias de los pacientes. Una parte del trabajo recibe actualmente el nombre de *Psicoeducación*, que implica aportar conocimiento sólido, realista y práctico, sobre la enfermedad y cómo enfrentarla.

Los *psicoterapeutas* (psiquiatras o psicólogos) que aceptan el desafío de trabajar uno a uno con portadores de una enfermedad que a menudo no responde a las técnicas clásicas de psicoterapia, tienen que desarrollar una precisa adecuación a las situaciones individuales. Deben utilizar muchas veces técnicas heterodoxas, como el “*acompañamiento terapéutico*”. En este caso el terapeuta no es un acompañante para entretener: es un profesional que cuando sale con el paciente a realizar actividades fuera de su hogar, está apuntalando el rescate de habilidades cognitivas, afectivas e interpersonales agravadas por el proceso patológico.

En el **orden biológico**:

- fármacos,
- electroconvulsoterapia.

Dedicaremos más abajo un ítem a cada uno.

Acciones terapéuticas, ¿Por cuánto tiempo?

Siendo la esquizofrenia una enfermedad persistente, sin tratamiento etiológico, el tratamiento debe planificarse como de *duración indefinida*.

Aun en evoluciones muy satisfactorias, la vulnerabilidad latente puede ponerse de manifiesto ante la retirada del tratamiento, y más aún si el paciente se ve sometido a estresores – a veces de mínima intensidad.

En la vertiente psicosocial, en algunos casos es positivo que el paciente haga un alto en su relación con la institución o el terapeuta; obtiene una mejoría de su autoestima, y a veces los logros obtenidos quedan consolidados de manera permanente.

En cuanto al tratamiento farmacológico, un paciente estabilizado no significa un paciente curado: la retirada de los antipsicóticos lleva a un 60% de recaídas en el primer año y en el segundo año ya han recaído el 90%. (Ver Figura 1). Además hay pacientes que recaen tras pocos días de ausencia de medicación.

El problema pues, no es si el paciente precisa o no un antipsicótico, sino obtener la mejor proporción beneficio/daño; la mayoría de los pacientes tienen algún efecto indeseable de la medicación, y alguno de estos puede ser inaceptable.

Fármacos utilizados en la esquizofrenia

Los fármacos utilizados son:

- **antipsicóticos**,
- **reguladores del ánimo** (litio, valproato, carbamazepina, lamotrigina),
- **antidepresivos**,
- **ansiolíticos**,
- **hipnóticos** y
- **anticolinérgicos de acción central**.

Tabla 1

Antipsicóticos disponibles en Paraguay	
Típicos	Atípicos
Clotiapina	Risperidona*
Haloperidol *	Olanzapina
Levomepromazina	Quetiapina
Periciazina	Aripiprazol
Pimozide	Clozapina
Pipotiazida **	* Cuenta con presentación depot
Tioridazina	** Sólo presentaciones depot
Trifluoperazina	

Nos detendremos en particular en los antipsicóticos (Ver Tabla 1).

Antipsicóticos

Los **antipsicóticos** son drogas activas contra los síntomas llamados “*positivos*” de las psicosis: delirios, alucinaciones, ansiedad, agitación, tanto en fase aguda como de mantenimiento. Se los divide en primera y segunda generación, y se agrega un tercer grupo con un único representante: la clozapina.

Los de **primera generación** (también llamados neurolepticos o antipsicóticos típicos) fueron descubiertos en la década de 1950, siendo sus dos representantes más típicos el **haloperidol** y la **clorpromazina**. Los neurolepticos suelen producir efectos adversos extrapiramidales agudos y/o crónicos; tienen acción poco relevante contra síntomas negativos, cognitivos y depresivos, y resultan inefectivos en un 20-40% de los casos.

Los antipsicóticos de **segunda generación**, o “*atípicos*”, llegados al mercado a partir de 1990, comparten con los de primera generación, la acción contra síntomas positivos, y la característica que los define como atípicos es la de producir escasos o nulos efectos extrapiramidales en el corto plazo, y seguramente también en el largo plazo. Pero además generan mejoría de otras áreas sintomáticas (síntomas negativos, anímicos, cognitivos).

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contáctenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

La **clozapina**, por su parte, es el “*as en la manga*”, pues al mismo tiempo que carece totalmente de efectos extrapiramidales, logra mejoría en la mitad de los casos que se han mostrado refractarios a los demás antipsicóticos. Si no se utiliza más ampliamente, o como primer fármaco, es porque su posibilidad de generar agranulocitosis obliga a un monitoreo muy asiduo del hemograma (una vez por semana durante los 4 primeros meses) que los pacientes suelen rechazar.

El mecanismo que parece explicar la acción antipsicótica de todos estos fármacos, es el bloqueo de receptores de dopamina en las vías mesolímbicas. Las otras de sus acciones de bloqueo receptorial (dopaminérgico en otras vías, colinérgico, alfa adrenérgico, histamínico, receptores serotoninérgicos tipo 2) determinan el resto del perfil farmacodinámico, y por lo tanto, sus otros efectos (beneficiosos y adversos).

Efectos adversos de los antipsicóticos

Muy esquemáticamente, puede decirse que un antipsicótico de primera generación determina un bloqueo dopaminérgico en los ganglios basales, que es el responsable de los efectos extrapiramidales. El más común de ellos es el **parkinsonismo**, con temblor (bilateral y simétrico desde el inicio), rigidez y acinesia.

El parkinsonismo, cuando no puede evitarse mediante una reducción de dosis, hace necesario el uso de antiparkinsonianos del antiguo grupo de los anticolinérgicos, como la profenamina o el biperideno. Los antiparkinsonianos que actúan por aumento de la actividad dopaminérgica (levodopa, agonistas dopa) **no están indicados**.

El paciente neuroleptizado puede presentar **apatía y bradipsiquia**, por bloqueo dopaminérgico en la corteza frontal, que pueden confundirse con los síntomas llamados “*negativos*” de la enfermedad.

Hay otros efectos neurológicos, poco comunes pero más dramáticos:

- síndrome de impregnación neuroléptica,
- distonias agudas,
- acatisia,
- síndrome maligno.

Un paciente estuporoso, o sea, vigil pero que casi no habla espontáneamente y lo hace escasamente ante el interrogatorio, permaneciendo prácticamente inmóvil, puede estar sufriendo un “*síndrome de impregnación neuroléptica*”, es decir, una intensa inhibición psicomotora y una hipertonia extrapiramidal causadas por los antipsicóticos (por dosis excesiva o bajo umbral de efectos secundarios). Pero también puede tratarse de un estupor catatónico, en un paciente esquizofrénico o depresivo. El diagnóstico diferencial puede ser difícil aún para el especialista, pero mientras se establece, es oportuno suspender los antipsicóticos y administrar antiparkinsonianos anticolinérgicos por vía parenteral. Para esta vía disponemos en nuestro medio de biperideno, que se administrará en dosis de 5 mg cada 12 horas.

Las **Distonias agudas** se expresan por contracturas violentas y dolorosas de los músculos del raquis, con opistótonos; o de un esternocleidomastoideo, con tortícolis; o de los oculomotores, con revulsión ocular. Deben combatirse con biperideno parenteral.

La **Acatisia** se manifiesta por un intensísimo desasosiego motor que le impide al paciente permanecer más de unos segundos quieto, acompañado por una enorme ansiedad; el riesgo es confundirlo con ansiedad psicótica y entonces aumentar la carga neuroléptica en vez de suspenderla. Además deben agregarse benzodiazepinas o antihistamínicos.

Otro efecto adverso, pero que demora meses o años en aparecer, son las **disquinesias tardías**: movimientos involuntarios, que inicialmente se presentan como tics bucales, pero pueden comprometer los miembros y la musculatura axial. Debe tenerse presente, para evitar una medida terapéutica intempestiva, que la retirada abrupta de los neurolépticos no mejora sino que agrava la disquinesia tardía.

Sumamente infrecuente, pero gravísimo, es el “**Síndrome maligno**” por neurolépticos. Este implica una severa hipertonia, con toque de la conciencia, fiebre y alteraciones neurovegetativas (cambios en el pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, aumentos en la secreción bronquial) y evidencia de laboratorio de rhabdmiolisis (aumento de la creatin-fosfoquinasa). Debe tratarse en un CTI, con apoyo a las funciones vitales, y procurar la normalización del tono muscular con anticolinérgicos y diazepam.

Los **antipsicóticos de segunda generación y la clozapina** carecen de efectos extrapiramidales, o a lo sumo, alguno de ellos los puede presentar a dosis elevadas. Esta diferencia con los neurolépticos se atribuye a diferentes causas: Menor afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2) en comparación con los D3; menor permanencia del fármaco unido al receptor D; modulación de la actividad receptorial D; bloqueo simultáneo de los receptores serotoninérgicos de tipo 2 (5 HT 2).

Otros efectos secundarios por bloqueo dopaminérgico, son:

- **galactorrea-amenorrea** que puede sobrevenir en las pacientes,
- la **ginecomastia** en el varón, y
- el **desinterés sexual**.

Estos efectos secundarios se deben a un aumento de la **prolactina**; recordemos que la **dopamina** es el factor inhibitorio de su secreción, a nivel hipofisario. No son muy comunes; no justifican la suspensión del tratamiento con antipsicóticos, a menos que el paciente tenga un adenoma hipofisario.

El bloqueo de otro tipo de receptores centrales o periféricos determina otros efectos de los antipsicóticos, que se dan en grados diferentes según cada uno de los fármacos. Ellos son los efectos:

- **antihistamínicos** (sueño y hambre)

- **anticolinérgicos** (boca seca, estreñimiento, problemas en la acomodación visual, agravamiento de glaucoma y prostatismo) y
- **alfaadrenérgico** (hipotensión postural, menos defensa contra la hipotermia).

Uso crónico de antipsicóticos

Lo que más preocupa hoy en día, es que el uso prolongado de antipsicóticos puede generar, en pacientes susceptibles, **efectos metabólicos: ganancia de peso, hiperglicemia y dislipidemia**. Estas dos últimas no siempre son precedidas por aumento del peso corporal.

Todos los antipsicóticos, típicos y atípicos, pueden causarlos; de todos modos, clozapina y olanzapina parecen ser los de más riesgo, y ziprasidona y aripiprazol los de riesgo menor.

El paciente además suele tener otros factores de riesgo para **síndrome metabólico**: el sedentarismo y la hiperfagia que acompaña al ocio y la ansiedad.

El psiquiatra debe realizar evaluaciones periódicas del estado metabólico, e insistir en las medidas higiénico-dietéticas que por ahora son la única herramienta que puede ayudar a prevenir estos efectos. Se ha utilizado la **metformina**, pero los datos son por ahora insuficientes como para validar su eficacia; de todos modos, se la debe considerar en pacientes jóvenes, que en los primeros meses de tratamiento ya muestran ganancia de peso o disregulación de la glicemia significativas.^(5,6)

Vías de administración

Deben tenerse en cuenta aspectos prácticos relativos a las vías de administración de los antipsicóticos:

- Todos los antipsicóticos disponibles en nuestro medio tienen una presentación para **vía oral**, excepto la pipotiazida.
- Sólo algunos, todos de primera generación, tienen la forma **inyectable de acción inmediata**, que permite su utilización en situaciones de emergencia.

- Dos de primera generación, y uno de segunda generación, tienen presentación “**depot**”, que permite asegurar con una sola inyección mensual o quincenal, un suministro estable del producto activo a la circulación, y por ende al sistema nervioso. Además de la ventaja de un nivel sanguíneo estable, lo principal es que asegura el cumplimiento de la prescripción, en pacientes que por reticencia o por olvido suelen omitir dosis.

Para finalizar sobre los antipsicóticos, recordemos que se utilizan en **otras áreas de la psiquiatría**, fuera de la esquizofrenia:

- síntomas psicóticos en otros trastornos, especialmente trastornos anímicos;
- como antimaniacos,
- antidepresivos y
- estabilizadores en el Trastorno Bipolar;
- en la ansiedad,
- insomnio,
- trastornos de conducta no psicóticos, y
- para la potenciación de antidepresivos en Trastorno Depresivo Mayor y en Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

Electroconvulsoterapia (ECT)

También llamada **micronarcosis**, o, vulgarmente, **electroshock**, este método consiste en la aplicación de electrodos uni o bilaterales sobre el cráneo, provocando una breve corriente continua pulsátil a través del cerebro. Se usan inicialmente pulsos rectangulares de 1 milisegundo de duración, con una frecuencia de 60 hertz, durante 2 segundos, suministrando una energía total de unos 35 joules. Estos parámetros se van ajustando a lo largo de las sesiones, para que se obtenga el efecto neurológico procurado: generar una descarga hipersincrónica generalizada, análoga a una crisis de gran mal, de medio minuto de duración.

Para evitar la expresión motora (convulsión) de esta descarga, instantes antes se **curariza** al paciente con

Tabla 2

Secuencia en el tratamiento biológico de la esquizofrenia según los problemas clínicos predominantes				
Clínica	Tratamiento agudo y de mantenimiento			
	Emergencia	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
Síntomas positivos	Antipsicóticos Inyectables	Antipsicóticos atípicos (AA)	Cambiar de AA y/o Neuroléptico (NL)	Clozapina Clozapina + NL o AA Clozapina + Estabilizador
Síntomas negativos		Determinar y corregir causas	AA	Clozapina
Hostilidad - Agresividad	Inyectables; ECT	AA	Clozapina	Clozapina + Estabilizador Psicocirugía
Depresión y Suicidio	ECT	Clozapina	Agregar antidepresivos	
No adhesión		Antipsicóticos de depósito		

succinilcolina, al mismo tiempo que se lo *duerme* con un barbitúrico de acción breve (tiopental) y se lo *atropiniza* para evitar la hipersecreción respiratoria. Se *asiste mecánicamente la respiración*, y se controlan la saturación de oxígeno en sangre, el electrocardiograma y el electroencefalograma, siendo este último quien documenta el logro del objetivo. La conciencia se recupera en un breve rato.

El procedimiento (sesión) suele efectuarse tres veces por semana, durante 3 ó 4 semanas, permitiendo la mejoría de los episodios catatónicos, las impulsiones agresivas, y las descompensaciones delirantes agitadas, en menor tiempo que a través del tratamiento farmacológico, o cuando este se ha mostrado ineficaz.

La aplicación no resulta dolorosa para el paciente, excepto a veces una ligera cefalea en las horas posteriores. En cambio, puede ser marcada la afectación transitoria de la memoria de fijación; esta se recupera gradualmente en las semanas o primeros meses posteriores al tratamiento.

La única consecuencia definitiva posible es una *amnesia* circumscripita al período en que recibió tratamiento. El resto de las funciones intelectuales tampoco sufren alteraciones definitivas. Los estudios post mortem no han encontrado ninguna alteración celular o histológica en los pacientes que han recibido ECT.

Por último, como procedimiento heroico en pacientes con auto o hetero agresividad inmanejable, muy ocasionalmente se recurre a la psicocirugía (procedimientos neuroquirúrgicos cuyo objetivo es el control de un síntoma psíquico) – en este caso, los impulsos violentos.

En cuadro adjunto, se sintetizan las opciones de terapéutica biológica en distintas situaciones. (Ver Tabla 2)

Aporte de los médicos no psiquiatras en la asistencia de la esquizofrenia

El médico de cabecera, el médico de la familia, el pediatra que trató o trata al joven que en la adolescencia comienza una psicosis, el especialista no psiquiatra que ha recibido la confianza de este en ocasión de una consulta, todos son, en tanto miembros del personal de salud general, miembros implícitos del equipo de salud mental. Ellos pueden ser los primeros que reciben la consulta de los padres, o del propio paciente, cuando este siente su ser invadido por un proceso extraño, y lo refiere a cambios corporales (vivencias de transformación, preocupaciones obsesivas por un síntoma mínimo, francos delirios hipocóndricos).

La perspicacia del médico al no minimizar el cuadro, y al sospechar un proceso psicopatológico a bajo ruido; su ascendiente sobre el paciente y la familia para que se realice la necesaria consulta con el psiquiatra, tantas veces temida o rechazada; el apoyo dado luego para que aquellos se comprometan con un tratamiento, son todos aportes de alto valor para que el daño de la enfermedad se reduzca al mínimo inevitable. Alertar al psiquiatra si se detectan efectos secundarios del tratamiento; tomar decisiones acertadas para combatirlos sin avivar la exagerada antipatía que el enfermo le tenga a sus medicamentos; ayudarlo a ponderar los beneficios y no sólo las molestias, son también acciones de alta medicina y compromiso profesional. A diario los psiquiatras sentimos el respaldo de los colegas que así actúan, los cuales afortunadamente son amplia mayoría.

Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 3 de Octubre de 2011.

Fecha de aprobación: 14 de Octubre de 2011.

Bibliografía

1. Baier M Insight in schizophrenia: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Aug;12(4):356-61.
2. Yung et al. ,Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res.* 2003 Mar 1;60(1):21-32.
3. Miller et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):703-15. Erratum in: *Schizophr Bull.* 2004;30(2):following 217.
4. McGlashan et al Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry.* 2006 May;163(5):790-9.
5. Lee YJ, Jeong JH. A systematic review of metformin to limit weight-gain with atypical antipsychotics *J Clin Pharm Ther.* 2011 Mar 21.
6. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV Metformin for obesity and glucose dysregulation in patients with schizophrenia receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 2010 Dec 17.

Bibliografía recomendada

- Ey H, Bernard P, Brisset Ch. Tratado de Psiquiatría. 7ma. Edición – Barcelona: Toray-Masson; 1975
- Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- American Psychiatry Association. DSM-IV –Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1995.