



Este material se distribuye bajo una Licencia de Creative Commons

Los medicamentos en psiquiatría

Emilio Pol Yanguas

Licenciado y Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia de Hospital

Máster en Medicina Humanitaria

Jefe de Unidad de Farmacia del Centro Dr. Esquerdo para Enfermos Mentales, Alicante. España

Muchas medicinas son azules,
entre ellas, el Haldol.
Yo tomo Haldol
para no tener ninguna ilusión
de que moriré loco, un día,
en un lugar sucio y sin comida.
Es el fin de cualquier loco.

(Todos los perros son azules, Rodrigo de Souza Leão)

Cuando me propusieron escribir un capítulo de un libro dedicado a los medicamentos psiquiátricos, lo primero que pensé es si yo tenía algún mensaje que dar, derivado de mi experiencia personal. No le veía sentido hacer un resumen al uso de farmacoterapia psiquiátrica. Después de pensar decidí escribir sobre el tema, centrándome en el tipo de fármacos con los que más contacto he tenido a lo largo de mi vida profesional, los antipsicóticos en la esquizofrenia. Después de muchos años, mi visión sobre ellos ha ido cambiando, desde un optimismo claro hacia, como decirlo, una profunda tristeza. En lo que sigue he tratado de plasmar mi pensar tras más de 30 años trabajando con enfermos mentales, muy de cerca, preocupándome de manera especial por el uso racional de los psicofármacos. He tratado de ser ecuánime, pero desde luego he sido muy honesto conmigo mismo y mi visión del problema. Mi pretensión es reflexionar en voz alta.

¿Medicamentos para desequilibrios químicos del cerebro?

Cuando hablamos de medicamentos en psiquiatría, nos referimos a los que utilizan los psiquiatras y otros médicos para tratar conjuntos de problemas, que consideran **formas alteradas de pensar, sentir, expresar, actuar o relacionarse**. Los trastornos mentales se definen mediante los criterios diagnósticos que se compilan en textos como las sucesivas ediciones del Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Americana de Psiquiatría (*Asociación Psiquiátrica Americana, 2002*), o de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (*Organización Mundial de la Salud, 1992*). En los capítulos de terapia farmacológica en manuales de psiquiatría (*Sociedad Española de Psiquiatría, 2009*), (*Palomo, 2009*) encontramos los siguientes grupos de fármacos: antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos, litio y eutimizantes, medicamentos para el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, para la demencia y fármacos para el tratamiento del abuso de sustancias. Las denominaciones “antipsicótico” y “antidepresivos” llevan implícita la idea que los fármacos ejercen una acción específica contra determinados grupos de trastornos mentales. La asociación de los efectos clínicos observados con estos medicamentos con las acciones farmacológicas que ejercían sobre los neurotransmisores, generó el concepto central en la psiquiatría biologicista, que la causa de los trastornos mentales es “lo contrario del efecto que ejercen los fármacos”. El uso de medicamentos en psiquiatría se basa en su acción específica sobre los procesos neuroquímicos supuestamente alterados que causan los trastornos mentales y que pueden ser diagnosticados si cumplen determinados criterios que los caracterizan (*Moncrieff, 2013*). Pero esto ha generado un círculo vicioso de pensamiento, que se ha demostrado estéril para lograr una comprensión de la naturaleza de los trastornos mentales y para lograr tratamientos realmente innovadores (*Baldessarini, 2011*).

El desequilibrio químico que originan las enfermedades mentales no ha podido identificarse inequívocamente y constituye **solo una teoría no probada** (Moncrieff, 2008) y las categorías diagnósticas que se supone que producen estos desequilibrios realmente no son realidades objetivas sino meras convenciones (Mullins-Sweatt, 2012) (Burns, 2013) con notable carga ideológica (Jauregui, 2008), muchas de ellas fabricadas con el propósito expreso de promover la venta de medicamentos (Moynihan, 2002) (Cosgrove, 2012).

La **esquizofrenia** que es una de las entidades mayores en psiquiatría, es la causa más común de psicosis y una de las causas más importantes de discapacidad a largo plazo, altera las relaciones sociales y familiares, dando lugar a importantes dificultades educativas y ocupacionales, con pérdida de productividad, desempleo, enfermedad física y mortalidad prematura (Mueser, 2004). Se preconiza que tiene una base biológica, consistente en una hiperfunción dopaminérgica. También se dice que las personas que la padecen tienen una susceptibilidad particular de origen genético. Sin embargo para su manifestación los factores biográficos y las dificultades psicosociales aportan la mayor carga de riesgo, (van Os, 2009). Para su tratamiento se considera imprescindible el uso de fármacos antipsicóticos a largo plazo (San Emeterio, 2003). Además, los antipsicóticos son el único tipo de psicofármacos con los que el principio de autonomía es violado y un juez puede condenar a recibirlo contra la voluntad del sujeto. (Anónimo, 2014a).

El descubrimiento de la clorpromazina es citado como el “año cero” de la psicofarmacología moderna (López.-Muñoz, 2005). Poco después de la introducción de los **neurolépticos** en clínica se observó que estos fármacos inhibían a la adenilatociclasa sensible a **dopamina**, y que actuaban como **antagonistas** sobre los receptores de este neurotransmisor. Posteriormente se correlacionó su **potencia** clínica con la **afinidad** por los receptores de dopamina D2. Surgió la **hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia** (Howes, 2009). Si los **antidopaminérgicos** mejoran los síntomas de esquizofrenia, es posible que una hiperactividad de este neurotransmisor esté implicada en su fisiopatología. Ya se conocía que las anfetaminas incrementaban la liberación cerebral de dopamina, inducían estados esquizofreniformes y podían agravar los estados esquizofrénicos preexistentes, y estos estados pudieron tratarse con neurolépticos. Estudios “post mortem” indicaban una sobreexpresión de receptores D2 en el cerebro de sujetos esquizofrénicos, y posteriormente esto también se observó en estudios con tomografía de emisión de positrones, en sujetos esquizofrénicos no expuestos a antipsicóticos (Wong, 1986), pero estos últimos no se mostraron consistentes (Andreassen, 1988) (Howes, 2012). La vía dopaminérgica nigroestriada parece estar asociada al control motor, la vía mesolímbica al control de conductas complejas, y sistema motivacional, mientras que la vía mesocortical se asocia con la función cognitiva y la respuesta a las presiones y dificultades del entorno ambiental que tradicionalmente se habían asociado con la esquizofrenia, la vía tuberoinfundibular interviene en la regulación neuroendocrina.

Pero pronto **aparecieron grietas**, una era la disociación temporal entre efectos terapéuticos y adversos. Otra procedía de la dificultad para correlacionar la hiperactividad dopaminérgica con la psicopatología de la esquizofrenia, entonces se postuló que la hiperactividad dopaminérgica subcortical explicaría los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que una hipoactividad frontal explicaría los negativos. Los estudios “post mortem” que indicaban hiperactividad dopaminérgica en la esquizofrenia no pueden descartar que esta sea una consecuencia del uso de los neurolépticos (hipersensibilidad por denervación). Estudios recientes de neuroimagen, con marcadores radiactivos, han mostrado que el estado psicótico agudo en la esquizofrenia está asociado con un incremento de la actividad dopaminérgica, incluso en estados previos a la aparición de la psicosis (Howes, 2011). La inespecificidad terapéutica de los antipsicóticos constituye una grieta adicional, se emplean en agitaciones y estados de origen muy diversos. Una nueva modificación de la hipótesis dopaminérgica convierte a este neurotransmisor en la vía final común en el desarrollo de psicosis y otras alteraciones cognitivo-conductuales (Howes, 2009), y la presenta como un juego de contrapesos entre la actividad de diversos neurotransmisores (glutamina, GABA, acetilcolina, serotonina, ...) que al desequilibrarse predisponen a la psicosis (Bauer, 2012). El sistema dopaminérgico parece funcionar como un interruptor motivacional que responde a nuevas recompensas en el ambiente. (Healy, 1989) (Bressan, 2005). Se ha observado como la exposición crónica a situación de desventaja, aislamiento o sobrepresión psicosocial durante la infancia

constituyen poderosos factores de incremento del riesgo de padecer esquizofrenia. Aunque se ha descrito varias anomalías biológicas asociadas con la esquizofrenia, como, un agrandamiento anormal de los ventrículos cerebrales, alteraciones en el sistema dopaminérgico, y otras, carecen de la **sensibilidad**, se encuentran **solo en** el 30-40% de los sujetos **afectados**, y de la **especificidad**, se encuentran **también en** el 10-30% de los **controles**, como para ser de utilidad diagnóstica (*van Os, 2009*). Muchas de estas alteraciones, como la pérdida de masa cerebral en la esquizofrenia parece estar fuertemente asociadas con la intensidad del tratamiento antipsicótico (*Ho, 2011*). Las anomalías en la anatomía cerebral halladas en la esquizofrenia también se han encontrado aunque en grado moderado en personas con ultra elevado riesgo de padecer psicosis (*Carletti, 2012*). Las situaciones de presión biológicas y/o psicosocial y el aislamiento social en etapas clave del desarrollo que hacen vulnerable a la persona, bien pudieran ser la causa (*Krabbendam, 2014*) más que la consecuencia de las alteraciones neuroquímicas y neuroanatómicas observadas (*Howes, 2009*). Los estados de expectativa son capaces de incrementar la actividad de dopamina (*Lidstone, 2010*). Los psicofármacos serían un factor adicional de presión sobre los sistemas homeostáticos (*Seeman, 2011*).

Los fármacos psiquiátricos no actúan sobre el sustrato específico subyacente a los trastornos o síntomas psiquiátricos (*Moncrieff, 2013*). Se han aprobado fármacos con hipotéticos mecanismos de acción muy diversos para una misma patología (*Offidani, 2013*), y también se ha aprobado el uso de un mismo fármaco para patologías con muy diversas hipotéticas fisiopatologías subyacentes (*Anónimo, 2014c*). De hecho los fármacos suelen ser prescritos en clínica de forma sintomática independientemente del diagnóstico (*Dean, 2011*) (*Mark, 2010*).

El trastorno mental - ¿consenso o concepto?

Mientras que hay una sólida evidencia de que el antagonismo dopaminérgico es el modo de acción de los fármacos neurolépticos (*Strange, 2001*), los argumentos en favor de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia son tautológicos (*Healy, 1989*). Como no se pueden identificar marcadores biológicos en los trastornos mentales, los diagnósticos se basan en las quejas y las conductas de los pacientes y su evolución temporal. Esta información se compara con los criterios diagnósticos, establecidos por consenso en comités de científicos clínicos expertos.

Los supuestos comités científicos de la Asociación Americana de Psiquiatría, encargados de definir los criterios diagnósticos de las enfermedades mentales, no son más que parte de la fuerza de ventas de la industria farmacéutica, la parte encargada de crear o ampliar el mercado (*Blench, 2005*). En una revisión se identificaron 13 ensayos clínicos para probar medicamentos en alguno de los nuevos trastornos definidos en el DSM5, en ellos el 61% de los miembros encargados de supervisar el DSM-5 en su conjunto, y el 27% de los individuos encargados de revisar una categoría diagnóstica, informaron tener **conflicto de intereses** con el fabricante del medicamento a ensayo. El 38% de los investigadores principales informaron que habían recibido dinero del fabricante del medicamento por conceptos distintos al de financiación del ensayo, y en el 23% eran también miembros del panel de revisores con autoridad en el proceso de la toma de decisiones (*Cosgrove, 2014*). La industria farmacéutica pone a su servicio, mediante pago, a “**expertos vendedores**” para “**crear la necesidad**” de sus medicamentos, en lugar de para “ofrecer” los medicamentos “necesarios”. El dolor psíquico es instrumentalizado al servicio del negocio. Si el objetivo era fabricar enfermedades para vender medicamentos, sin duda se trata de una estrategia exitosa.

La esquizofrenia no es una entidad banal, causa una considerable carga de sufrimiento (*Jablensky, 1992*). No puede decirse que se trate de una “medicalización de procesos vitales”, como pueden ser la “fobia social” o el “deseo sexual inhibido”. Tampoco es una entidad psicopatológica de nueva creación, y aunque la forma como la denominamos actualmente procede de finales del siglo XIX, sus manifestaciones se han descrito desde la antigüedad. Pero sigue existiendo una **incapacidad para definirla satisfactoriamente**. (*Dieguez, 2005*). Ello da **margen para la manipulación** de datos. Por ejemplo, la proporción de sujetos con esquizofrenia que mejoraban en el periodo 1895-1955 fue del 35,4%, mientras que en el periodo 1956-1985 fue 48,5%. Esta mejoría se ha atribuido tradicionalmente al

descubrimiento de la clorpromazina, pero también coincidió con un cambio en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, que se hicieron más laxos. Con la introducción de nuevo de criterios más estrictos en los años 1970-80, se ha vuelto a una tasa de mejorías del 36,4%, similar a la era preneuroleptica (Hegarty, 1994).

¿Es la salud mental un mercado suculento?

Las estadísticas sobre prescripción y **ventas de medicamentos** psiquiátricos muestran **un crecimiento que no cesa**. En **UK**, el gasto en medicamentos psiquiátricos creció a un ritmo del 4,9% anual entre 1998 y 2012, mientras que el gasto en otros medicamentos de prescripción aumentó solo a un ritmo del 2,6% anual para el mismo periodo (Ilyas, 2012). El consumo de antipsicóticos en **España** aumentó progresivamente de 1,51DDD/1000 habitantes-día en 1985 a 8,17 en 2006 (Simon, 2012). En la **Comunidad Valenciana – España**, el número de prescripciones de antidepresivos con cargo al sistema público de salud aumento un 81,2% entre 2000 y 2010 (Sempere, 2014). El 37,9% de usuarios de servicios de atención primaria a la salud tomaban psicofármacos, con mayor probabilidad si se era mujer, ama de casa, desempleado o se tenía bajo nivel educativo (Secades, 2003), son los grupos sociales más desfavorecidos los que reciben más probablemente psicofármacos de prescripción. En la provincia **canadiense de Saskatchewan** la proporción de personas que tomaba al menos 1 psicofármaco fue del 7,44% en 1989, y aumento a 12,90% en 2006; también aumento la proporción de personas que recibían de 8 a 11 prescripciones por año, y la que recibía más de 12, a costa de la proporción que recibió menos de 3 prescripciones anuales, indicando un aumento del uso continuo de psicofármacos (Meng, 2013). En **Australia**, entre los años 2000 y 2011 el consumo de fármacos psiquiátricos creció un 58,2%, fundamentalmente debido al aumento en el uso de antidepresivos (95,5%), antipsicóticos (217,7%) y medicamentos para el déficit de atención (72,9%) (Stephenson, 2013). En **EEUU**, el gasto en medicamentos psiquiátricos fue particularmente elevado entre 1997 y 2001, con un crecimiento promedio del 24% anual, muy superior al crecimiento en gasto para el conjunto total de medicamentos que fue del 16%. El gasto en medicamentos psiquiátricos como proporción del gasto total en salud mental creció desde un 14% en 1997 hasta el 23% en 2001. La industria farmacéutica está preocupada, el crecimiento anual del gasto en psicofármacos fue del 18,5% entre 1997 y 2001, pero en el periodo 2002-2006 fue solo del 6,3%, y esta desaceleración, no se debió a una reducción del consumo de medicamentos, que siguió aumentando uniformemente, sino a una caída de precios por la introducción de genéricos (Mark, 2012). Consistentemente a lo largo del tiempo, se encuentran varios psicofármacos entre los líderes de ventas (Lindsley, 2012). En **Argentina**, la venta de psicofármacos en 2013 aumentó un 5% respecto a 2012, siendo los medicamentos con mayor crecimiento; que en alguna marca fue >28% (Anónimo, 2014b). Cada año encontramos titulares similares, “las ventas de medicamentos en el tercer trimestre del 2012 crecieron un 37,5%, y los psicofármacos ocuparon el primer lugar en facturación” (Anónimo, 2013), y en 2011 otro titular similar “el fin de año disparó las ventas de psicofármacos” (Anónimo, 2011). Los psicofármacos constituyeron más del 11% de los medicamentos dispensados en Argentina en 2011, y se estimó que los utilizaban un 18% de la población (Limiroski, 2014).

¿Cómo se aumentan las ventas?

Estos **aumentos en las ventas** de psicofármacos reflejan el efecto de varias **estrategia de promoción** simultáneas: aumento de la proporción de sujetos tratados para la indicación autorizada, extensión de las indicaciones, poblaciones, duración o dosis, más allá de las que lograron la autorización de comercialización, uso simultaneo de varios psicofármacos de una categoría y/o uso simultáneo de varias categorías de psicofármacos en un sujeto.

El **deslizamiento de los límites diagnósticos** mediante el artificio de “**trastornos del espectro** autista, esquizofrénico, bipolar, etc.”, permite engullir síndromes sub-umbrales, asimilándolos, respecto al tratamiento farmacológico, al trastorno más grave (Guimon, 2005) (Paula-Pérez, 2012). Una estrategia complementaria es definir como patológico lo normal, creando nuevas etiquetas diagnósticas (Batstra, 2012) (Frances, 2009) (López Méndez, 2012) para luego asimilarlas en un “espectro psicopatológico”. Como resultado, la mayoría de los receptores de psicofármacos no están enfermos. Especialmente

llamativo es el aumento en niños del uso de psicoestimulantes para la hiperactividad por déficit de atención (Iciarte, 2007) o de antipsicóticos para trastornos inespecíficos de la conducta (Olfson, 2012).

El uso de psicofármacos ha aumentado en todas las edades. Se ha identificado un aumento del consumo de psicofármacos entre niños (Bonati, 2005) (Cooper, 2006) y adolescentes (Aparasu, 2007), para condiciones y en condiciones distintas de las que figuran en sus fichas técnicas (Raven, 2012). En un estudio se encontró que el 77% de los niños/adolescentes a los que un psiquiatra les prescribió antipsicóticos, no tenían diagnóstico de trastorno psicótico (Staller, 2005). Problema que también se produce con otros fármacos en psiquiatría infantil (Efron, 2003). El uso de neurolépticos para problemas conductuales es extraordinariamente frecuente en ancianos (Linden, 2001) y discapacitados intelectuales (Aznar, 2001) (Haw, 2005).

En la ficha técnica de los medicamentos se especifican para qué condiciones y en qué forma de uso, las agencias nacionales de los medicamentos avalan su puesta en el mercado. Cuando un medicamento se utiliza para condiciones y de forma distinta a las que refleja su ficha técnica, se dice que es un **uso "off-label"** o fuera de ficha técnica. Una encuesta reveló que 2/3 de los psiquiatras norteamericanos reconocen un frecuente uso "off-label" de medicamentos (Lowe-Ponsford, 2000). De 41 denuncias a la FDA por promoción de medicamentos en usos "off label", más de 1/3 correspondían a usos psiquiátricos (Kesselheim, 2011). La utilización de medicamentos "off-label" en psiquiatría alcanza entre 1/3 y 2/3 de las prescripciones (Medrano, 2009). En ocasiones se emplean medicamentos no destinados a uso psiquiátrico para el tratamiento de trastornos mentales, es muy frecuente el empleo off-label de anticonvulsivantes para el "control de impulsos y problemas conductuales" (Roncero, 2009) a pesar de no ser eficaces en estos problemas (Jones, 2011) y conocerse que pueden causarlos (Thigpen, 2013).

Otro tipo peculiar de uso "off-label" muy frecuente en psiquiatría, es el uso de **dosificaciones superiores a las máximas** especificadas en ficha técnica (Harrington, 2002) (Procyshyn, 2010), basándose en opinión de expertos (Gardner, 2010). Problema que se agrava con el uso simultáneo de varios medicamentos con el mismo mecanismo de acción (**polifarmacia**) y cuya práctica carece de soporte teórico y/o empírico (Correll, 2009).

Politerapia es la utilización conjunta de varios fármacos de categorías terapéuticas diferentes en un mismo trastorno, como el uso de anticonvulsivantes para potenciar el efecto de los antipsicóticos en la esquizofrenia. Asociar valproato no mejora el resultado obtenido con olanzapina o risperidona solo (Casey, 2009). Topiramato incluso empeora el resultado obtenido con clozapina (Muscatello, 2010) (Behdani, 2011). La proporción de personas que tomaban al menos dos psicofármacos fue en 1996/97 del 42,6%, y aumento hasta el 59,2% en 2005/6. En el periodo 1996-2007, la polifarmacia en psiquiatría infanto-juvenil aumento del 14,3% al 20,2% (Hahn, 2012).

Es fácil encontrar pacientes que utilicen simultáneamente antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores del humor e hipnóticos, además algún betabloqueante, y un potenciador cognitivo, para el tratamiento de síntomas "mentales", pero como estos fármacos causan efectos adversos, también suelen asociarse antiparkinsonianos, laxantes, antidiabéticos, hipolipemiantes, antihipertensivos y antitrombóticos. Una de las consecuencias de la **polimedicación** es el riesgo de interacciones, que se han encontrado hasta en el 90,6% de los pacientes ambulatorios y pueden tener consecuencias potencialmente adversas (Hahn, 2012).

Todas estas situaciones son casos de **experimentación humana** que deberían aplicar una metodología de **protección de los sujetos** de estudio.

¿Falta de conciencia de enfermedad o sensación de no ser escuchado?

Una proporción importante de personas tratadas con antipsicóticos padecen **efectos adversos** (Jin, 2013), entre otros síndromes extrapiramidales y metabólicos; hiperprolactinemia y alteraciones cognitivas, que afectan a su calidad de vida (Morss, 1993) (de Araujo, 2014), y son frecuentemente causa de incumplimiento terapéutico (Dibonaventura, 2012). Cuando protestan por estos efectos, generalmente se

considera como una manifestación de **falta de conciencia de enfermedad** (Moritz 2013), los síntomas se consideran "refractarios" (Quintero, 2011) y se recurre a "megadosis" y politerapia, que a su vez aumenta los efectos desagradables, conduciendo a una ruptura terapéutica (Pol Yanguas, 2013), o a un desenlace más trágico (Bartoll, 2014), que "legítima" al entorno para **forzar tratamientos hasta límites irracionales e inmorales** (Martínez Granados 2014).

Los **síndromes por retirada del fármaco**, un tipo particular de efectos adversos que aparecen al retirar el tratamiento, son un conjunto de síntomas algunos similares a los que originaron la prescripción del medicamento y otros nuevos, de intensidad y momento de aparición variable según ciertas características farmacológicas, la forma de utilización y la persona que lo ha recibido (Cerovecki, 2013). Cuando se producen, muchas veces son interpretados como **prueba de la necesidad del medicamento retirado**, y por lo general, pacientes y médicos suelen ser reticentes a nuevos intentos de retirada, por **temor a las "recaídas"**. La persona se ha vuelto dependiente (Moncrieff, 2006a). En una encuesta a usuarios de antipsicóticos se encontró que la mitad habían experimentado síntomas de retirada (Salomon, 2013).

La **tasa de abandonos del tratamiento** constituye un indicador que engloba efectos adversos y eficacia. En los ensayos clínicos con antipsicóticos, las tasas de abandono típicas están en torno al 33-42% (Kemmler, 2005). En condiciones clínicas rutinarias aproximadamente el 40% de los pacientes incumplen el tratamiento antipsicótico antes de 1 año, y el 75% antes de 2 años (Perkins, 1999). Se considera que hay falta de **adherencia terapéutica** cuando el sujeto toma menos del 80% de la dosis prescrita, pero el abandono completo del tratamiento es más raro, solo un 17% de los sujetos tomas menos del 21% de las dosis antipsicóticas prescritas (Remington, 2013). La prescripción de antipsicóticos inyectables de larga duración es la estrategia más frecuentemente recomendada y utilizada para mejorar el cumplimiento (Velligan, 2010), (Goff 2010). Su empleo se basa en resultados de **estudios en "espejo"** en los que se comparan las recaídas en dos periodos de tiempo distintos, antes y después del uso del inyectable de depósito, siendo cada paciente su propio control (Kishimoto, 2013), diseño con elevado riesgo de sesgos. Ni siquiera son ensayos cruzados aleatorizados. Pero no han mostrado en ensayos clínicos controlados con grupos paralelos aleatorizados, ser más efectivos ni seguros que los antipsicóticos orales (Kishimoto, 2014).

El tratamiento ambulatorio obligatorio (Hernández-Viadel, 2006) (Cañete-Nicoles, 2012) tampoco parece resolver el problema, los estudios que lo apoyan de nuevo son "en espejo" (Lera-Calatayud, 2013), mientras que los estudios aleatorizados con grupos paralelos no muestran beneficios (Hernández-Viadel, 2010). Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, corrobora esta ausencia de superioridad sobre el tratamiento usual (Kisely, 2011).

Se asume de forma acrítica que mejorar la adherencia es siempre deseable y se debe lograr por encima de cualquier barrera. Se parte de un paciente idealmente pasivo, que no cuestiona la medicación, siempre efectiva y segura, prescrita por un médico que sabe lo que es mejor para el paciente, que proporciona información clave e imparcial, y en cuyas prescripciones racionales nada debería interferir. Pero resulta que las personas a las que se les prescribe, realizan a partir de su experiencia un complejo y cuidadoso análisis de beneficios y costes/riesgos de la medicación, de modo que **la no-adherencia refleja un acto "propositivo" de prudencia**. Pero los sujetos realizan sus evaluaciones y acciones basándose en un conocimiento incompleto, frecuentemente tienen dificultades en la atribución de causalidad entre su experiencia y los fármacos, y tienen miedos y deseos contradictorios, temen tanto a los efectos adversos de los medicamentos como a los síntomas de la enfermedad y la recaída. Las **respuestas coercitivas** de terapeutas y familia llevan al paciente a **ocultar las acciones de modificación** del tratamiento que les permite ejercer la autonomía, resultado de lo cual, el trabajo del terapeuta se realiza a partir de datos falsos. Por el contrario, la implicación del paciente en su tratamiento, con la escucha atenta a las dificultades que experimente, buscando una concordancia de objetivos con él, sería una respuesta más adecuada (Britten, 2010). Incluso ante el deseo de un sujeto de abandonar completamente la medicación antipsicótica, la aplicación de una **política de reducción de daños** evitaría

el abandono completo y abrupto del tratamiento con ruptura de relación terapéutica y pérdida de seguimiento del paciente (Aldridge, 2012).

¿Qué sienten los pacientes que toman neurolépticos?

Los **medicamentos psiquiátricos** son sobre todo **fármacos psicoactivos** y producen un estado físico y mental alterado e impredecible, que el paciente vive globalmente, más que de forma separada por un lado el efecto terapéutico y por otro los secundarios. Este **estado mental alterado inducido por el fármaco** interacciona con la experiencia de disgusto y discapacidad que había inducido a sujeto a pedir ayuda, y puede ser útil si conlleva la supresión de alguna de las de quejas. Los efectos psicoactivos (sedación, enlentecimiento locomotor, activación, percepción sensorial alterada) pueden interferir con la angustia inherente a muchos desordenes y esto puede reflejarse en escalas específicas empleadas en los ensayos clínicos. Hay pocas comparaciones de la eficacia de distintas categorías de psicofármacos, incluyendo opiáceos, en un mismo trastorno psiquiátrico. Las que hay no suelen confirmar superioridad de unos sobre otros. La concepción de los ensayos clínicos, focalizados en un estrecho conjunto de quejas y resultados, relegando a la categoría de efectos colaterales al resto, dificulta la obtención de información sobre el rango completo de efectos psicoactivos y físicos de los psicofármacos. También hay lagunas importantes sobre los efectos a largo plazo del uso de psicofármacos, incluyendo los relacionados con la retirada de los mismos. Las experiencias de los pacientes son difíciles de capturar mediante las escalas clínicas. Mientras que el modelo "oficial", apoyado por la psiquiatría biologicista, de acción de los medicamentos psiquiátricos supone que estos corrigen un desequilibrio químico que es el origen de los síntomas y por tanto son intrínsecamente beneficiosos. Un **modelo "alternativo"** pone el énfasis en que **estos medicamentos son sustancias extrínsecas que alteran la química normal del cerebro** y por tanto las ventajas y desventajas deben ser cuidadosamente sopesadas, permitiendo a las personas juzgar por sí mismas si una clase de estado mental alterado les ayuda o no. Desde esta perspectiva el incumplimiento puede ser una alternativa racional, que el prescriptor debe comprender y encajar (Moncrieff, 2009b).

Algunos estudiosos **describen el efecto de los antipsicóticos** como "sustancias que producen una petrificación en las emociones, bloqueando la iniciativa de la persona, "su curiosidad e iniciativa intelectual se transforman en actitudes flemáticas y robotizadas", "la principal eficacia terapéutica atribuida a los neurolépticos es el sentimiento de alivio posterior a la suspensión del empleo", "una gragea de haloperidol inconcreta desdicha, media gragea más borró cualquier rastro de autoconciencia". Los efectos mentales se describen como "neutralidad emocional sin trastornos de la conciencia". En fin, se trata de "camisas de fuerza psíquicas" (de Rementerí, 2014). Cuando se preguntó a jóvenes a los que se les había prescrito antipsicóticos, pero que aún no los habían tomado nunca, sobre que esperaban de estos fármacos, las respuestas fueron: "mucho ayuda, ayuda para eliminar mis pensamientos y hacer que los síntomas no me molesten"; pero cuando se les volvió a preguntar, tras 6 semanas de su uso continuado, decían que el medicamento les había producido un estado de "indiferencia y desapego sobre los síntomas", era como si los medicamentos hubieran amortiguado la relevancia de los síntomas psicóticos más que eliminarlos (Mizrahi, 2005). Cuando se analizaron los comentarios sobre fármacos antipsicóticos que los usuarios de los mismos escribieron en una base de datos de acceso libre en Internet, se encontró que los efectos subjetivos predominantemente descritos consistieron en sedación, discapacidad cognitiva, y aplanamiento o indiferencia afectiva (Moncrieff, 2009a). Algo muy parecido a lo que refieren los usuarios de medicamentos antidepresivos (Read, 2014). La información que proporcionan los pacientes coincide con la hipótesis de la indiferencia psíquica como forma de actuación de los antipsicóticos (Healy, 1989). Parece que lo que realmente sienten las personas que toman antipsicóticos no es una abatimiento de los síntomas psicóticos, sino un desinterés, una eliminación de la dimensión afectiva humana, un "no sentir" (Moncrieff, 2009b). Resultado coherente con el papel de la dopamina en los procesos asociados con la capacidad de experimentar placer y sentir motivación (Bressan, 2005).

Cuando **los efectos indeseables** son más evidentes que **los buscados**, es razonable plantearse la conveniencia de seguir utilizando el medicamento.

¿Cómo se toman las decisiones terapéuticas?

En un congreso de psiquiatras se llevó a cabo la siguiente encuesta (*Mendel, 2010*), a los asistentes les entregaron dos casos clínicos, y sobre los que, en un primer escenario, se les preguntó en un caso si prescribirían un antipsicótico depot o continuarían con el tratamiento oral, y en el otro caso el dilema era aconsejar al paciente que iniciara tratamiento antidepresivo o que esperara a ver la evolución. Los psiquiatras mayoritariamente recomendaron la primera opción en ambos casos. En un segundo escenario, con los mismos casos clínicos y las mismas opciones de respuesta, se les pidió que eligieran considerando la pregunta del paciente **¿qué haría usted en mi lugar?**, y el resultado fue ratificarse en la respuesta dada inicialmente. La sorpresa vino al situarlos en un escenario distinto, ahora eran los mismos médicos los protagonistas de los casos clínicos, pasaban de prescriptores a diagnosticados, en este caso la situación cambió, y la mayoría prefirió continuar con el antipsicótico oral antes de pasar al depot, o esperar a observar la evolución antes de iniciar tratamiento con antidepresivos.

En otro experimento (*Mendel, 2009*), a un grupo de psiquiatras se le presentaron también dos casos. En el primero un paciente debe ser tratado con uno de dos nuevos antipsicóticos sobre los que se proporciona información en una lista de 12 ítems (6 beneficios y 6 riesgos) y se invitó al psiquiatra a solicitar información adicional. En el segundo caso, un paciente esquizofrénico va a iniciar tratamiento con un antipsicótico depot, del que se ofrece una lista de 10 propiedades (5 beneficios y 5 riesgos) y se le pregunta al psiquiatra **¿cuál de estos ítem pasaría al paciente?**. El resultado fue que en el primer caso los psiquiatras solicitarían significativamente más información sobre riesgos para **informarse** a sí mismo; pero cuando se trata de **informar** a los pacientes, la situación se invierte y harían énfasis en los beneficios.

Otra encuesta encontró **que la base para la toma de decisiones** terapéuticas en salud mental era "la experiencia personal" y "la influencia de colegas", por encima de la medicina "basada en datos" y de la "guía de prescripción del centro" (*Mayet 2004*). El problema surge cuando el consejo de **los colegas**, especialmente **académicos formadores de opinión**, es una información manipulada interesadamente (*Spielmanns, 2010*).

Estos resultados parecen indicar que los médicos anteponen el principio de **beneficencia** al de **no-maleficencia**, pero también que cuando se trata de un paciente, de un "otro", el médico renuncia a su criterio particular a favor de la opinión generalizada o más popular: y prescribe lo que se espera, de ahí la importancia y el éxito de la propaganda farmacéutica. Lo que se conoce como "**efecto del traje nuevo del emperador**" (*Jayaram, 2012*). Pero cuando es él mismo el destinatario de su decisión se atreve a ir contra corriente.

Las guías de tratamiento son decorativas

En un intento por optimizar resultados terapéuticos, maximizando efectividad y reduciendo acontecimientos adversos, los colectivos de profesionales agrupados en sociedades "científicas", y corporaciones "asistenciales", han desarrollado **recomendaciones y guías** para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. Se basan en la mejor evidencia disponible, que suelen graduar según su fortaleza, y pueden utilizarse para evaluar la calidad de la terapéutica aplicada o del uso de un determinado grupo de fármacos (*Barnes, 2011*) (*Buchanan, 2010*) (*Moore, 2007*). Cuando se realiza un trabajo de evaluación de este tipo, los resultados suelen ser desalentadores, en psiquiatría las guías son sistemáticamente incumplidas en la práctica clínica.

En un estudio (*Salinas Alemany, 1995*) se seleccionaron aleatoriamente 30 historias clínicas entre 144 de una institución para enfermos mentales; en ninguna de ellas el uso de antipsicóticos cumplió completamente con los criterios de calidad predefinidos. Cuando se utilizó el apego a las recomendaciones de dosis de antipsicóticos como criterio de calidad asistencial, se encontró una asociación significativa entre el uso de dosis dentro del rango recomendado en las guías clínicas y puntuaciones psicopatológicas bajas (*Owewn, 2000*). Otro estudio (*Martinez Granados, 2005*) seleccionó 6 recomendaciones para el uso de antipsicóticos en esquizofrenia, extraídas de dos guías de amplia

aceptación, y trató de determinar su grado de seguimiento y su asociación con el estado mental de los pacientes. Encontró que en más del 60% de los sujetos se incumplían al menos 4 de las 6 recomendaciones, y que a mayor número de recomendaciones incumplidas le correspondía una mayor gravedad en la psicopatología. Esta mayor gravedad era la causa del incumplimiento de las guías, según los psiquiatras, pero el hecho cierto era que ello no parecían lograr la mejoría buscada. En otro estudio con 20 sujetos con esquizofrenia, un análisis retrospectivo mostró que la guía de tratamiento fue incumplida parcialmente en 2 y totalmente en 5 casos (Delessert, 2007). El apego a las guías de tratamiento mostró mejorar la calidad asistencial en varios aspectos claves como la reducción de la frecuencia de efectos adversos y de la psicopatología (Weinmann, 2008). Otros han encontrado frecuente uso de polifarmacia contra las recomendaciones de las guías clínicas y se extrañan de su empleo en pacientes con problemas de cumplimiento (Bret, 2009). Un estudio de seguimiento de calidad de uso de antipsicóticos, en un conjunto de 23619 sujetos diagnosticados de esquizofrenia entre 1/07/1996 y 30/06/2001, encontró que solo el 18% de los tratamientos en fase aguda y el 7% de mantenimiento cumplieron con los 4 criterios predefinidos (Busch, 2009). En la discapacidad intelectual hemos encontrado que el apego a las guías reduce los problemas de conducta y mejora las habilidades adaptativas (Jiménez Cubero, 2013). En general las guías son incumplidas por sobreprescripción, falta de concreción y medida de los resultados terapéuticos y de descuido en la supervisión de efectos adversos, lo que se trata de justificar precisamente por la falta de recursos asistenciales.

Las guías clínicas deben de basarse y considerar adecuadamente los datos en los que apoyan sus recomendaciones terapéuticas. Sin embargo, la calidad metodológica, salvo algunas excepciones, y sobre todo su aplicabilidad distan mucho de ser óptimas (Gaebel, 2005).

¿Ensayos clínicos de calidad en los tratamientos de la esquizofrenia?

Hay un desfase entre la evidencia y la práctica. Evidentemente algo no funciona como debiera. Puede que los **ensayos clínicos** sean **defectuosos en su diseño y no reflejen la verdad**, o que se esté produciendo un **sesgo de publicación** y se oculte la verdad, o simplemente que los **pacientes** que ven los psiquiatras en la clínica diaria sean **diferentes** a los de los ensayos clínicos y estos **no reflejen la realidad** (Leucht, 2008).

Una revisión de la calidad de **2000 ensayos clínicos para esquizofrenia** publicados entre 1948 y 1997, (Thorley, 1998) encontró que el **64% eran de baja calidad** (puntuación de criterios de Jadad ≤ 2) y **solo el 1% logró la puntuación máxima 5** (Jadad, 1996). Solo el 4% describió adecuadamente el método de asignación a los grupos control y experimental. Solo el 22% describió el método de cegado y solo el 42% lo que ocurrió con los sujetos que salieron del ensayo. Solo uno de los ensayos discutió adecuadamente el problema de la potencia estadística, y solo 3 tuvieron suficiente tamaño de muestra (300 sujetos en 2 grupo) para detectar una diferencia entre grupos del 20% con un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%. El 50% de los ensayos tuvieron menos de 50 participantes. En el 50% de la duración fue ≤ 6 semanas, mientras solo en el 19% la duración fue > 6 meses. El 86% de los ensayos evaluaron farmacoterapias (435 fármacos diferentes) y un 4% adicional evaluaron terapias físicas como "terapia electroconvulsiva". Solo el 9% evaluaron políticas de salud y el 8% psicoterapias. Las variables resultados en 63% de los ensayos fueron cambios en escalas de síntomas, llegando a emplearse 640 escalas diferentes; el 18% midió cambios en conductas, 7% valoro la función cognitiva, 5% funcionamiento psicomotor, se realizó una valoración global en el 20%, todas ellas variables subrogadas. Variables con significado clínico directo como "actividades de la vida diaria" o "funcionamiento global" se evaluaron en el 4% y 6% respectivamente. Solo el 22% evaluó efectos adversos de los fármacos. El 54% de los ensayos se realizaron en EEUU, el 37% en Europa; el 9% en el resto del mundo donde se encuentran la mayoría de los pacientes. En resumen, **los resultados son generalmente variables subrogadas de difícil interpretación, a muy corto plazo, con una perspectiva cultural occidental y con elevado riesgo de estar sesgados.**

Una década después se localizaron **10000 ensayos clínicos** sobre esquizofrenia (Miyar, 2013), la situación es de un continuo aumento de ensayos clínicos, ahora más de 600 por año, pero de

accesibilidad reducida, solo el 28% estuvieron disponibles en PubMed. Los fármacos seguían siendo el principal motivo de estudio, 83% de los ensayos, pero ahora el 21% se ocuparon de psicoterapias. Hay un cambio en su procedencia geográfica, actualmente el 25% proceden de China. La mediana del número de participantes por estudio ha aumentado ligeramente hasta 60 sujetos. La disparidad en la presentación de resultados sigue aumentando, uno de cada 5 ensayos introduce un nuevo instrumento de medida. También **aumenta la publicación duplicada de muchos estudios, con la consiguiente distorsión de la apreciación del verdadero valor de la intervención estudiada.**

A partir de la **información de registro de aprobación** por la FDA de 8 antipsicóticos de 2º generación se localizaron 24 ensayos clínicos pre-comercialización, los resultados de 20 de ellos fueron publicados, pero no los 4 restantes, 3 no lograron mostrar superioridad del nuevo fármaco frente a placebo y otro no mostro superioridad sobre el comparador activo. Además el tamaño del efecto indicado en la publicación suele ser de promedio un 8% superior al valor indicado en los registros de la FDA (*Turner, 2012*). La publicación selectiva de resultados positivos quedó también patente al analizar los resultados de 278 informes de ensayos clínicos de medicamentos presentados en los congresos de la Asociación Americana de Psiquiatría de 2009 y 2010. La proporción de resultados positivos entre los 195 ensayos financiados por la industria farmacéutica fue del 97,4%, frente a solo el 68,7% de los ensayos no financiados. Esto es preocupante, los congresos son una de las principales actividades de formación médica continuada para muchos profesionales (*Sen, 2012*). La manipulaciones por parte de quienes esperan hacer negocio queda evidenciada con la plétora de publicaciones que sistemáticamente muestran que **el antipsicótico del fabricante que financia el estudio es mejor que cualquiera de sus competidores** (*Heres, 2006*)

Frecuentemente se argumenta que **los pacientes que participan en los ensayos clínicos** son diferentes de los que se encuentran en la práctica diaria, debido al establecimiento de **criterios de inclusión y exclusión**. Esto puede comprometer la validez externa de los resultados. Para tratar de establecer si es así, se ha estudiado la influencia de incluir o no estos criterios sobre las características basales de los sujetos seleccionados y los resultados, en un ensayo aleatorizado sobre primeros episodios de esquizofrenia, llevado a cabo en 50 centros ubicados en 13 países, que incluyó 498 pacientes, de los cuales 31% presentaron tendencias suicidas y/o abuso de sustancia (*Boter, 2010*). Los pacientes con tendencias suicidas y/o abuso de sustancia fueron más jóvenes, con mayor frecuencia varones, era menos probable que estuvieran casados y tenían menos nivel de educación, peor funcionamiento social y mayor nivel de depresión que los sujetos sin las comorbilidades anteriores. Las diferencias se explicaron por el abuso de sustancias pero no por la "suicidabilidad". Durante 12 meses de seguimiento los pacientes con comorbilidad tardaron menos en ser rehospitalizados, y presentaron mayores niveles de depresión, pero no tardaron más hasta interrupción del tratamiento, ni presentaron más pérdidas durante el estudio, ni peor psicopatología ni funcionamiento social global. En consecuencia, aunque se debe ser cauto, los criterios de exclusión en los ensayos clínicos para esquizofrenia no parecen afectar sustancialmente a sus resultados.

Otra posibilidad es que los pacientes con esquizofrenia que deciden **aceptar participar en un ensayo** clínico sean diferentes de los que rechazan la participación. Esta hipótesis ha sido testada comparando las características, utilización de servicios y costes de los participantes en un ensayo clínico con un antipsicótico de depósito frente a las de una muestra extraída aleatoriamente de una cohorte, procedente del mismo ámbito geográfico, de 10000 pacientes con esquizofrenia que no participaron en el estudio, los sujetos de ambos grupos se emparejaron en función del tiempo de reclutamiento (*Barnett, 2011*). Hubo pocas diferencias entre los participantes en el ensayo y los controles que cumplían los criterios de inclusión, respecto a haber tenido una hospitalización psiquiátrica en el mes previo, salvo que los participantes tenían más probabilidad de ser afroamericanos y tenían menos probabilidad de haber estado hospitalizados en el año previo al estudio por razones médicas o quirúrgicas. Los controles que no cumplieron los criterios de inclusión tenían mayor probabilidad de padecer comorbilidades psiquiátricas, abusar de sustancias y ser menos cumplidores con la medicación antipsicótica. No se detectaron otras diferencias.

Las diferencias entre los sujetos con esquizofrenia vistos en la práctica diaria y los que participan en ensayos clínicos, tras la criba de la disposición a participar y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión en cualquier caso requerirían un uso más prudente de los antipsicóticos.

El principal objetivo de la industria farmacéutica, que financia la mayor parte de los ensayos clínicos, es vender su producto. Para ello es importante **demostrar la superioridad relativa de su medicamento** sobre los competidores y utiliza **estrategias** como: modificación de la dosis del medicamento de comparación, establecimiento del “punto final del estudio” a “posteriori”, enmascaramiento de efectos secundarios, manipulación estadística de datos, efecto corruptor sobre los que evalúan los pacientes del estudio, publicación repetida de datos, resaltar hallazgos favorables, ocultación de datos desfavorables, enmascaramiento de la autoría. Aunque la mayoría de los clínicos se consideran inmunes a la influencia de la industria, el resultado de estas prácticas llevan a: empleo de nuevos fármacos sin ventajas sobre los previos, tendencia a la polifarmacia al aplicar a un mismo paciente la ventaja diferencial de distintos medicamentos para los distintos síntomas, preponderancia del tratamiento farmacológico sobre otros abordajes, negligencia en la detección de efectos adversos, y uso de dosis excesivas (*Peralta, 2005*).

Se ha detectado una progresiva **disminución con el tiempo de la diferencia de eficacia entre placebo y fármaco activo** en los ensayos clínicos con antipsicóticos realizados entre 1991 a 2006, debido tanto al aumento del efecto del placebo como a una disminución del efecto de los fármacos activos, incluso de controles activos positivos (*Kemp, 2010*). Este descenso se ha producido a pesar del aumento con el tiempo del número de sujetos, la disminución de pérdidas en ambas ramas de tratamiento, del mantenimiento de la gravedad basal de los participantes (*Khin, 2012*), y mejora de la calidad de los estudios (*Agid, 2013*). En este contexto la realización de **ensayos controlados con placebo** es un imperativo ético (*Leucht, 2013b*), en contra de la propuesta de algunos de **eliminar las ramas placebo** tratando de justificarse también en razones éticas (*Emsley, 2013*) (*Fleischhacker, 2003*), cuando en realidad se propone por razones financieras (*Kemp, 2010*).

¿De dónde procede el enorme éxito de los neurolépticos?

A mediados del siglo XX se desató **una ola de optimismo terapéutico** relacionada con la llegada y amplia aceptación de los nuevos fármacos psiquiátricos que no puede atribuirse a pruebas decisivas sobre su eficacia en el tratamiento de las enfermedades mentales, que distan de ser convincentes (*Shepherd, 1972*). La mayoría de los estudios eran realmente series de casos más o menos largas, sin grupo comparación (*Azima, 1954*) (*Lehemann, 1955*) (*Lomas, 1955*).

Los neurolépticos llegaron en **un momento comercialmente oportuno**, había un vacío terapéutico, junto al desencanto con los tratamientos psicológicos al uso, se daba un rechazo creciente a los crudos tratamientos físico-psiquiátricos disponibles. Además el uso de fármacos favorecía el alineamiento de la psiquiatría con el resto de la Medicina (*Shepherd, 1972*). A esto hay que sumar la tendencia humana a consumir sustancias psicoactivas (*Lader, 1983*). **El paciente fármaco-consciente** busca en los medicamentos psiquiátricos, como en las drogas psicoactivas, propiedades tranquilizadoras, estimulantes, calmantes, reforzadoras de la resistencia, para afrontar las dificultades de la vida cotidiana y el malestar que generan. Inicialmente fueron popularmente conocidos como “píldoras de la felicidad”, los profesionales los llamaban “ataráxicos”, que producen imperturbabilidad. Estas condiciones fueron captadas por las industrias farmacéuticas, que lanzaron magníficas campañas de propaganda en favor de sus psicofármacos (*Shepherd, 1972*).

La máquina de ventas de medicamentos pronto logró su objetivo. El éxito de la incorporación de la clorpromazina al mercado farmacéutico norteamericano fue tan enorme, que en el año 1955 la empresa SmithKline&French facturó 75 millones de \$USA (*Diéguez, 2005*). Un estudio de mercado durante 1955 reveló que 3 de cada 10 prescripciones eran de tranquilizantes, y 1 de cada 2 en el estado de Nueva York (*Committee on Public Health of the New York Academy of Medicine, 1957*). Justificaba este hecho en la tremenda demanda social de medicamentos para regular la tensión nerviosa y la ansiedad de la vida diaria, y apuntaba que merecía estudiarse la razón por la que tanta gente necesita este tipo de soporte y

alivio (*Hoch, 1957*). Un análisis de cómo se llegó a esta situación incriminaba a la **literatura extravagante y distorsionada** distribuida por los fabricantes de medicamentos entre la profesión médica, engañosa en dos aspectos. Primero, presentaba el medicamento de tal forma que conducía, incluso alentaba, a un uso indiscriminado del mismo. Por ejemplo, el prospecto de un tranquilizante incluía bajo el epígrafe indicaciones un listado en el que cabía casi cualquier problema, estado emocional o etapa de la vida; para cualquier profesión y/o circunstancia. En segundo lugar, la información proporcionada por los fabricantes a los médicos y farmacéuticos tenía poca, si alguna, mención a los efectos colaterales adversos y a las contraindicaciones del uso de fármacos tranquilizantes. En algunos casos se recomendaba el medicamento para uso en periodos relativamente cortos de terapia y en situaciones temporales en las que la presión emocional era un factor causal o una complicación y mencionaban que se estaban realizando investigaciones para determinar la seguridad y eficacia del medicamento a largo plazo. Este tipo de mensajes inducían una falsa seguridad a los profesionales. La prensa legítima también contribuyó a diseminar una imagen prematura y errónea de fármacos milagrosos, que afectó al público general y a los profesionales a los que demandaban medicamentos, haciendo presa en el afán de buenas noticias mediante la divulgación parcial de historias optimistas e informes de investigación prematuros (*Committee on Public Health of the New York Academy of Medicine, 1957*).

Los medicamentos tranquilizantes disponibles hasta el descubrimiento de la clorpromazina, como bromuro, barbitúricos, y otros, presentaban dificultades en su manejo, como excitación paradójica previa a la sedación, la dosis capaz de producir coma era muy próxima a la terapéutica, riesgo de precipitar confusión y psicosis tóxicas y por último elevado riesgo de dependencia, abuso y reacciones por retirada, problemas que no parecían presentarse con los nuevos medicamentos (*Lehmann, 1993*) (*Lehmann, 1997*), y al comprobarse las capacidades tranquilizantes de la clorpromazina, esta sustituyó rápidamente a sus antecesores, pero paralelamente surgirían críticas - ocasionales - que llamaban a estos fármacos "camisas de fuerza química, o lobotomizadores químicos" (*Lehmann, 1997*). Al parecer, el nuevo fármaco era capaz de controlar cualquier estado grave de excitación, que cursara con hipermotilidad, iniciativa anormal y tensión afectiva aumentada, pero era incapaz de modificar delirios y alucinaciones (*Lehmann, 1954*) (*Freyhan, 1959*).

En el año 1957, el *American Journal of Psychiatry* publicó un artículo en el que hablaba de **un suceso espectacular** (*Brill, 1957*). Informaba de una **expansión del uso de tranquilizantes** (clorpromazina principalmente) del orden del 250% en el año 1955-6, en los hospitales mentales del estado de New York. Observa también que en este mismo año se produjo un **descenso en el número de pacientes ingresados** en 500 sujetos, y otros tantos en el año 1956-7, frente a un incremento promedio anual de 2000 la década anterior; asimismo observa una reducción en el uso de las prácticas de aislamiento y sujeción mecánica de pacientes en estos mismo centros. Estos cambios afectaron fundamentalmente a sujetos esquizofrénicos y se dieron de forma abrupta, mientras que el descenso en la población de los hospitales mentales ocurrida durante los años de la 2ª Guerra Mundial, afectó a todas las categorías diagnósticas de forma difusa. Luego en un salto lógico, saca la conclusión de que el descenso en la población de internados en hospitales mentales se debió al uso de antipsicóticos, y llega a esta conclusión por eliminación, no encuentra otra explicación. Contra esta argumentación tan poco sólida, se alzaron voces críticas (*Kramer, 1958*), ya que no se podía establecer relación causal, ni su dirección, entre los sucesos asociados, y que abogaban que para esclarecer si existía una relación causal entre los sucesos "descenso de población hospitalaria" y "consumo de medicamentos tranquilizantes" era necesario realizar al menos un análisis de cohortes comparando resultados entre expuestos y no expuestos. Insistía por ejemplo, en que el estado de NY se diferenciaba del resto de estados por su potente red de psiquiatría comunitaria. Un estudio posterior (*Brill, 1962*) prolongó los datos sobre las camas hospitalarias y el consumo de antipsicóticos en el estado de NY. Señalaba a los sujetos esquizofrénicos de entre 22-44 años, en los primeros 4 años de enfermedad, como aquellos que más se beneficiaban del uso de medicamentos.

Fruto de las críticas metodológicas al análisis de los datos de NY, fue un estudio (*Epstein, 1962*) que analizaba **las tasas de retención**, inversa de las tasas de altas, en los hospitales mentales del estado de California, en función de que los sujetos hubiera sido **tratados o no con fármacos** atarácicos y de si el

hospital practicaba o no un uso intensivo de farmacoterapia. Estudiaron el conjunto de varones blancos de entre 24 y 44 años que ingresaron por primera vez en 1956 y en 1957. En 1957 se produjeron 740 ingresos de estas características, de los cuales 356 (48%) recibieron fármacos ataráxicos durante los 6 primeros meses de estancia hospitalaria, de estos últimos, al final del 6º mes, el 64% había sido dado de alta, frente al 71% de los que no habían recibido fármacos. En 1956, se produjeron 673 ingresos de las características definidas arriba, de ellos el 36% recibió fármacos ataráxicos, y de estos últimos a los 6 meses estaban de alta el 63% y el 74% a los 18 meses, frente al 67% a los 6 meses y el 88% a los 18 meses en el grupo que no había sido tratado con medicamentos. Cuando se compararon los 3 hospitales con mayor utilización de fármacos con los 3 hospitales con menor consumo de fármacos, no se hallaron diferencias entre ambos grupos para el total de la tasa de retención hospitalaria en 1956, y esta fue algo más alta en 1957 en el grupo de hospitales de uso alto de fármacos. El porcentaje de pacientes tratados con fármacos en el conjunto de hospitales de uso elevado de medicamentos fue del 49% en 1956 y del 63% en 1957; mientras que estas cifras para los hospitales de bajo uso de medicamentos fue del 26% en 1956 y del 34% en 1957. Las limitaciones al uso de fármacos fueron exclusivamente presupuestarias, teniendo dentro de cada hospital todos los pacientes la misma asignación para gasto en medicamentos. Cuando se compararon las tasas de retención globales del conjunto de hospitales en 1956 y 1957, con la de 1950, encontraron que esta última era claramente superior a las otras dos que prácticamente eran superponibles.

Por lo expuesto podemos decir que la afirmación “**el descubrimiento de los antipsicóticos vació los hospitales mentales**” es cuando menos **discutible**.

¿Qué efectos observaron los primeros médicos que utilizaron estos medicamentos?

Los primeros ensayos con clorpromazina y reserpina fueron **no controlados** y produjeron valoraciones muy positivas de los medicamentos. Los editoriales y artículos publicados tanto en revistas profesionales como dirigidas al público en general daban a entender que se había logrado la “**aspirina psiquiátrica**”, de modo que se podría calmar el dolor mental y emocional y eliminar la psicopatología, aunque pronto se reconoció que el entusiasmo debía refrenarse y que realmente no había llegado la era de la “**penicilina psiquiátrica**” (*Azima, 1956*). Pronto quedó claro, con los primeros ensayos controlados con placebo y diseño cruzado, que **las indicaciones** estrictas de estos medicamentos eran los **estados de aumento de la excitación y la tensión** (*Elkes, 1954*).

Los primeros estudios comparativos de **fenotiazinas** mostraron una clara superioridad de estas **frente a fenobarbital**. En un estudio (*Casey, 1960*) realizado en 35 centros de la Veterans Administration, implicando a 641 pacientes esquizofrénicos varones en su primer ingreso, con asignación al azar y seguimiento doble ciego, de 12 semanas de duración, comparando 5 ramas de tratamiento con fenotiazinas (clorpromazina, triflupromazina, mepazina, proclorperazina y perfenazina), entre sí y contra fenobarbital. Los tratamientos se iniciaron a dosis equivalentes y se incrementaron de forma protocolizada para luego ser ajustadas con criterio clínico. Emplearon 2 escalas de medida y 24 criterios de cambio clínico. Las dosis/día media de clorpromazina fue 635mg y de perfenazina 50mg. Finalizaron el ensayo el 74% de los sujetos. Solo 21 sujetos (3%) abandonaron por reacciones adversas. Las 5 fenotiazinas se mostraron mejores que fenobarbital y todas fueron igualmente efectivas excepto mepazina que fue inferior al resto. Los criterios de cambio que más mejoraron fueron: resistencia, beligerancia, alteración del pensamiento, y gravedad de la enfermedad.

¿Solución a corto o largo plazo?

En el año 1961 se inició **una prueba a gran escala** (*Cole, 1964*), comparando los efectos de 3 **fenotiazinas** (clorpromazina, flufenazina, tioridazina) **frente a placebo** con asignación al azar y diseño paralelo, en el que participaron 463 sujetos esquizofrénicos agudos, de admisión reciente. Este estudio es citado en muchos textos como una de las pruebas claves de la efectividad de los antipsicóticos en la esquizofrenia (*Shepherd, 1972*) (*Janicak, 2011*). La dosis se ajustó de forma flexible con un criterio clínico que resulto en una dosis diaria media equivalente a 650mg de clorpromazina. La valoración global fue realizada por los médicos psiquiatras. Completaron las 6 semanas del estudio 344 sujetos (74%). La

mayoría de los pacientes que abandonaron prematuramente el ensayo por falta de eficacia procedían del grupo placebo. Ninguno de los enfermos tratados con fenotiazinas empeoró, un 5% no mostraron cambio, el 20% mejoró mínimamente, y el 75% restante mejoró "mucho o muchísimo". Los pacientes con placebo también mejoraron pero solo en el 40% pudieron considerarse esta mejoría como "mucho o muchísima". Se obtuvieron muchos datos mediante el empleo de dos escalas de valoración específicas para pacientes internados, y del análisis factorial de los síntomas registrados extrajeron 21 factores que mejoraban significativamente más bajo la acción del medicamento que con placebo. Estos factores fueron: participación social, confusión, cuidado de sí mismo, síntomas hebefrénicos, agitación-tensión, conversación lenta, conversación incoherente, irritabilidad, indiferencia al medio ambiente, hostilidad, alucinaciones auditivas, ideas persecutorias, y desorientación. Los pacientes con placebo mejoraban en participación social, confusión, agitación-tensión e ideas persecutorias; mientras que empeoraban en algo en aspectos como irritabilidad y síntomas hebefrénicos. **La conclusión es que las fenotiazinas son superiores a placebo en las 6 primeras semanas de tratamiento** en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente en su primer episodio de hospitalización. Cabe comentar que los autores ya dicen en la introducción que "Cuando se inició este estudio en abril de 1961, había poca duda de que clorpromazina era más efectiva que placebo en el tratamiento de sujetos con esquizofrenia crónica hospitalizados" y agraden su colaboración a varios laboratorios farmacéuticos (Cole, 1964).

En el proyecto **había una segunda parte** (Schooler, 1967) centrada en **el ajuste en la comunidad** de los sujetos dados de alta en el ensayo anterior. De los 344 sujetos que no acabaron prematuramente el ensayo, 299 (87%) fueron dados de alta, de estos 176 (59%) no precisaron rehospitalización en el año siguiente, y de los 123 que fueron rehospitalizados, 78 volvieron a ser dados de alta; de modo que al año de estudio estaban ubicados en la comunidad 254 sujetos (85% de los dados inicialmente de alta). El 68% de estos sujetos presentaban psicopatología mínima o ausente. Solo 11% mostraba un ajuste social equiparable al de la población general, pero la gran mayoría (68%) habían vuelto a su mejor nivel funcional antes de la hospitalización, y el 57% eran considerados personas activas o moderadamente activas. Entre los asalariados reales o potenciales, aunque el 12% no habían llegado a estar empleado en ningún momento del año, el 58% estaban empleados al final del periodo de seguimiento; el 68% presentaban trabajos conforme a su nivel de formación y el 54% eran económicamente autosuficientes. El 64% de las amas de casa se estaban desempeñando adecuadamente en este papel. Cuando se trató de determinar la influencia de diversos factores personales, premórbidos y del tratamiento sobre el ajuste social, **hubo una sorpresa**. Los pacientes tratados con placebo en el ensayo tuvieron menor probabilidad de rehospitalización que aquellos que recibieron cualquiera de las tres fenotiazinas. Entre los sujetos que recibieron fármaco activo en el ensayo, hubo una relación positiva entre mejoría al final de la 6ª semana de tratamiento y la ausencia de psicopatología al año del alta. Los pacientes que recibieron fenotiazinas y/o psicoterapia después del alta tuvieron menos probabilidad de ser rehospitalizados. La psicoterapia se relacionó con mayor nivel de interacción social, con tener trabajo y que este fuera conforme a la preparación del sujeto, pero curiosamente peor rendimiento en el papel de ama de casa. La terapia con fenotiazinas tras el alta mostró una interesante relación con la regularidad laboral de los asalariados. Entre aquellos que no recibieron fenotiazinas en ningún momento y aquellos que las utilizaron de forma continuada, el 80% asistieron con regularidad a su trabajo; sin embargo entre aquellos que tomaron fármacos solo en algún momento, solo el 56% asistió con regularidad a su trabajo. Una explicación posible a esto proporcionada por los psiquiatras fue que los sujetos que no recibieron fármacos tampoco los necesitaban, los que recibieron medicamentos continuamente los necesitaban y los tenían; pero los sujetos que no recibieron fármacos todo el tiempo, los necesitaban pero no los tenían. Esta explicación parece simplista, ya que lo sujetos fueron a los grupos de fármacos o de placebos de forma aleatoria. Otra explicación posible podría incluir altas discriminadas, por término medio, los pacientes con placebo permanecieron hospitalizados durante 6 semanas más que los sujetos con fármacos. Además los sujetos con placebo o con clorpromazina tuvieron mayor probabilidad de ser hijos de padres con enfermedad mental. Dado que el tener padres con enfermedad mental aumenta la probabilidad de rehospitalización, esta circunstancia operaría contra el efecto del placebo. Los autores tampoco encontraron una relación con la duración del ingreso y la probabilidad de rehospitalización. Consideraron que los sujetos tratados inicialmente con placebo, al desvelarse el ciego debieron recibir un tipo especial de cuidados al ser

considerados en desventaja con el resto, pero no se logra identificar en que consistió este cuidado diferencial. **Otra posible explicación es que el tratamiento inicial con fármacos haga a quien los recibe más propensos a la reagudización de la psicosis si la administración de estos se interrumpe.**

En conjunto, estos dos estudios parecen indicar que los fármacos pueden acelerar el control de síntomas evidentes a otros, pero una proporción considerable de sujetos mejora sin fármacos y este grupo logra un mejor ajuste social tras alta; además una vez iniciado, la interrupción del tratamiento farmacológico puede aportar desventajas.

Un estudio (*Bockoven, 1975*) que **comparó retrospectivamente dos cohortes compuestas por 100 sujetos cada una, elegidos al azar y seguidas durante 5 años.** Una de sujetos internados en un hospital mental orientado a la comunidad en 1947, la otra de sujetos admitidos en un centro de salud mental comunitario en 1967. El análisis de ambas cohortes no muestra diferencias entre ellas, salvo que la primera corresponde a la era pre-clorpromazina, mientras que la segunda cae de lleno a la era de la clorpromazina. Los resultados indican que los programas de ambos centros tuvieron éxito en mantener a pacientes con historia de enfermedad mental de larga duración en la comunidad. Sin embargo, en la cohorte de 1967 hubo tendencia a presentar más pacientes con recaídas y mayor número de recaídas por paciente. Esto sugiere que **estos fármacos pueden no ser indispensables y que de hecho su empleo pudiera prolongar la dependencia social** de quienes los reciben.

En otro estudio (*Rappaport, 1978*), 80 sujetos esquizofrénicos, entre 16 y 40 años, referidos para hospitalización por el servicio comunitario de salud mental, la gran mayoría con una o ninguna hospitalización previa, fueron **aleatorizados a recibir de forma doble ciega, placebo o clorpromazina** (hasta 900mg/día). En el momento del alta los pacientes con clorpromazina se mostraron significativamente mejor que los sujetos con placebo ($p < 0,05$). Los pacientes fueron seguidos durante tres años tras el alta. Tras el alta el tratamiento no fue controlado por el equipo investigador, de modo que en el análisis de los resultados finales se agruparon a los sujetos en 4 categorías, en función de la asignación ciega a placebo o clorpromazina durante la hospitalización y en función de que tomaran o no fármacos antipsicóticos durante el seguimiento. Hubo 24 sujetos en grupo pla-off (tomaron placebo en hospital, y continuaron sin tomar fármacos tras el alta), 17 en el grupo pla-on (tomaron placebo en la hospitalización pero recibieron fármacos durante el periodo de seguimiento), 22 sujetos en cpz-on (se asignaron a clorpromazina durante la hospitalización y continuaron con antipsicóticos durante el seguimiento) y 17 sujetos en cpz-off (tomaron fármacos durante la hospitalización pero los abandonaron tras el alta). En la visita a los 3 años, se encontró que 36 estaban tomando antipsicóticos y lo habían hecho de forma regular al menos en 2/3 del tiempo de seguimiento; y que 41 no estaba tomando fármacos antipsicóticos ni lo habían hecho al menos durante 2/3 del tiempo de seguimiento. El grupo pla-off mostró en este momento una mejoría significativamente superior a la de los otros 3 grupos ($p < 0,001$), no hubo diferencias entre pla-on y cpz-on. Requirieron rehospitalización durante el seguimiento el 8% de los sujetos del grupo pla-off, frente al 73% del grupo cpz-on, el 53% del grupo pla-on y el 47% del cpz-off. **El grupo tratado sin fármacos presentó un comportamiento sorprendentemente mejor.**

Un ensayo especialmente significativo comparó **cinco formas de tratamiento: terapia del medio (milieu therapy) sola o asociada a psicoterapia psicoanalítica, a fármacos antipsicóticos, a psicoterapia más fármacos, o asociada a terapia electroconvulsiva** (*May, 1981*). Los pacientes, asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento, fueron seguidos de 2 a 5 años. El grupo tratado con fármacos además de terapia de medio condujo a mejores resultados durante la hospitalización inicial, sin embargo durante el seguimiento las diferencias de resultados en función del tratamiento inicial, aunque en algunos casos fueron estadísticamente significativas, no se consideraron que lo fueran ni clínica ni socialmente. Aunque la terapia del medio sola mostró peores resultados iniciales que asociada a otras terapias, los sujetos que mejoraron en este grupo presentaron mejor funcionamiento que los que mejoraron en otros grupos.

Los estudios anteriores muestran **una superioridad de los antipsicóticos frente a placebo en el tratamiento a corto plazo de episodios agudos de esquizofrenia**. Resultados que han sido posteriormente **confirmados por diversos meta-análisis** recientes ([Koch, 2014](#)) ([Adams, 2014](#)) ([Matar, 2013](#)) ([Leucht, 2013](#)). Pero las consecuencias a largo plazo son otra cuestión ([Bola, 2011](#)), y los datos presentados muestran un posible efecto antiterapéutico. Hay más estudios que apoyan la conveniencia de ensayar en primera instancia tratamientos psicosociales (**que es distinto de no tratar**) combinados en caso necesario con **un uso parco de psicofármacos** ante un episodio psicótico ([Carpenter, 1977](#)) ([Lehtinen, 2000](#)) ([Bola, 2003](#)).

Se ha visto que la duración de la psicosis no tratada afecta negativamente a la respuesta a los medicamentos antipsicóticos ([Perkins, 2005](#)). Así que se han levantado voces que, olvidando que **ausencia de medicamento no significa ausencia de tratamiento**, preconizan el **uso inicial y temprano de fármacos** ([Wyatt, 1991](#)), y acusan de **dañar irreversiblemente a los sujetos con esquizofrenia cuando se retrasa en inicio del tratamiento** ([Kirch, 1992](#)). Para comprobar si este era el caso se realizó un meta-análisis ([Bola, 2006](#)), *incluyó* estudios con asignación aleatoria y también estudios con diseño cuasi-experimental, mayoritariamente en sujetos en su primer o segundo episodio del espectro esquizofrénico, con al menos un grupo de sujetos no medicados y con resultados al menos al cabo de 1 año, o más. Se excluyeron estudios con sujetos que habían padecido múltiples episodios, o no tenían grupos de comparación, o si eran estudios donde a un grupo previamente tratados con un fármaco este se le retiraba. Con estos criterios se encontraron 6 estudios que incluyeron a 623 sujetos (algunos descritos antes en este texto). Los grupos inicialmente no medicados mostraron una pequeña pero no significativa ventaja a largo plazo. Cuando se analizaron solo los estudios aleatorizados, tampoco emergió evidencia de daño a largo plazo relacionado con el retraso en el uso de fármacos antipsicóticos en el grupo no medicado inicialmente.

Cuando un grupo de sujetos con psicosis, en su primer episodio, consecutivamente remitidos a los servicios psiquiátricos de un área, se compararon en función de su procedencia de una zona de detección precoz de psicosis o de otra zona sin detección precoz, se encontraron diferencias en la sintomatología medida con la escala PANSS ([Melle, 2004](#)). Pero no hubo diferencias entre ambos grupos en el funcionamiento social o la calidad de vida, atribuibles a la demora en el tratamiento antipsicótico ([Melle, 2005](#)).

No todos los pacientes con esquizofrenia aguda requieren inexcusablemente tratamiento farmacológico inminente. No medicar no significa no tratar, ni necesariamente conlleva peor pronóstico.

¿Tratamiento de por vida?

La mayoría de los psiquiatras dicen que el **tratamiento farmacológico debe continuar de manera indefinida**. Esto es lo que recomiendan las guías clínicas ([Barnes, 2011](#)) ([Buchanan, 2010](#)) ([Moore, 2007](#)). La razón que argumentan es que **con la interrupción hay un alto riesgo de reagudización**. Un reciente meta-análisis ([Leucht, 2012](#)) avala la capacidad de los antipsicóticos para prevenir las reagudizaciones en la esquizofrenia. Incluyó 65 ensayos clínicos, que incluían 6493 sujetos, en ellos se comparaba, después de un periodo de estabilidad, un grupo en el que se continuaba el tratamiento antipsicótico con otro grupo al que este se sustituía por placebo. Las tasas de recaídas al año fueron del 27% en el grupo con fármaco, frente al 69% en el grupo placebo, NNT: 3(2-3); las rehospitalizaciones fueron 10% con fármaco y 26% con placebo, NNT: 5(4-9).

Sin embargo, los grupos con fármaco presentaron **más efectos adversos** que los grupos placebo, a pesar de que muchas veces solo se informaba de efectos adversos que padecieran al menos el 5-10% de los sujetos. En 44 ensayos la retirada del antipsicótico recibido durante el periodo de estabilización se retiró bruscamente, y en 11 se decía que la retirada fue gradual, en 28 días de promedio. **La duración media de los ensayos fue de 26 semanas**, la mayoría de 6 meses y muy escasamente se prolongaban durante 1 año, solo 1 alcanzó los 2 años, y cuando realizó una meta-regresión para investigar cómo podría influir la duración del ensayo sobre el tamaño del efecto, encontró una correlación negativa y

estadísticamente significativa entre ambas variables. Es decir **con el transcurso del tiempo, la diferencia entre placebo y antipsicótico** en la frecuencia de reagudizaciones, **disminuye**, hasta hacerse nula al sobrepasar los 2 años de seguimiento (*Leucht, 2012*).

Otro problema está relacionado con **la retirada del tratamiento previo**. En los grupos placebo hubo una mayor incidencia de discinesia tardía, esto claramente indica la presencia en este grupo de síntomas por la retirada del tratamiento previo. En la mayoría de los casos se hizo de manera brusca y cuando fue gradual, según los autores del meta-análisis (*Leucht, 2012*), realmente también debería considerarse demasiado rápida (*Viguera, 1997*). La retirada de psicofármacos es siempre un problema, especialmente cuanto más prolongado ha sido su empleo continuo. En algunos pacientes, tras 4-6 semanas de la retirada de antipsicóticos utilizados crónicamente, aparece un cuadro de empeoramiento de los síntomas positivos, con agitación y akatisia, acompañado de manifestaciones vegetativas, y generalmente precedido por discinesias (*Gardos, 1976*). Se ha propuesto un mecanismo común para **las discinesias y la psicosis por retirada**, un hipersensibilización dopaminérgica secundaria a la denervación sostenida por el uso crónico de antipsicóticos, aunque también pueden contribuir otros mecanismos como un rebote colinérgico asociados a la retirada (*Chouinard, 1980*). Teniendo en cuenta estas consideraciones, los ensayos en los que a un grupo se le retira un tratamiento previo, mientras que el grupo de comparación lo mantiene, más que probar la utilidad del mantenimiento en la prevención de recaídas, muestra el aumento del riesgo por la retirada, es decir, no un efecto terapéutico, sino un efecto tóxico. (*Moncrieff, 2006b*).

El uso continuado de antipsicóticos previene recaídas a corto-medio plazo, en parte evitando síndromes de retirada.

¿Y a largo plazo, reducen la psicosis?

Un estudio (*Wunderink, 2013*) más reciente hizo un **seguimiento** de sujetos esquizofrénicos **durante 7 años**, un periodo de tiempo más prolongado de lo usual, que realmente fue una prolongación de un estudio inicial (*Wunderink, 2007*). En este, sujetos de 18-45 años en primer episodio psicótico fueron invitados a participar en un estudio de 2 años. Se trataba de determinar cómo influía la retirada (gradual) temprana de tratamiento antipsicótico, en comparación con la estrategia convencional de mantenimiento, sobre el riesgo de recaída y ajuste socio-laboral. Se reclutaron 131 sujetos, que después de 6 meses de remisión de síntomas fueron **asignados de forma aleatoria** abierta a una de las estrategias a comparar y seguidos durante 18 meses más. Al final de este tiempo, que completaron 128 sujetos, el porcentaje de recaídas fue del 43% en el grupo de retirada, vs 21% en el grupo de mantenimiento ($p=0,01$). No hubo diferencias entre los grupos en relación con los resultados funcionales. Todos los sujetos que completaron estos 18 meses, fueron invitados a continuar el seguimiento hasta 7 años más (*Wunderink, 2013*). Durante este seguimiento, el tratamiento lo estableció el equipo clínico, no los investigadores. La principal variable resultado fue la tasa de recuperación definida con criterios sintomáticos y funcionales, en función de la estrategia seguida en el estudio inicial. A los 7 años de seguimiento, se recuperaron 103 sujetos, 51 del grupo con mantenimiento de dosis y 52 con reducción-retirada de dosis; los sujetos perdidos no mostraron diferencias con los recuperados en las variables comparadas. El porcentaje de recuperación en ese momento fue del 40,4% en el grupo de reducción de dosis tras la mejoría, frente a solo el 17,6% en el grupo con mantenimiento de la dosis de antipsicóticos ($p=0,01$). La mayor tasa de recuperación en el grupo de reducción-retirada del tratamiento farmacológico se debe a un mejor estado funcional, mientras que el estado sintomático fue similar en ambos grupos, tampoco hubo diferencias en la tasa de reagudizaciones. Sin embargo, considerando el curso temporal de las mismas, se observó que la tasa de recaída inicial resultaba superior (doble) en el grupo de pacientes bajo esquema de reducción-retirada de antipsicóticos que la del grupo con mantenimiento de dosis, pero las curvas de supervivencia de ambos grupos se aproximaban con el tiempo hasta cruzarse a los 3 años de seguimiento. A partir de ese momento, las tasas de recaídas dejaban de diferir significativamente ($P = .96$), de hecho eran menores en el grupo de reducción-retirada de tratamiento. En general, 67 sujetos (65.0%) tuvieron como mínimo una recaída en los 7 años de seguimiento, 32 de ellas acontecieron en el grupo bajo el esquema reducción-retirada (61.5% del

total de este grupo) y 35 en el grupo con mantenimiento de dosis (68.8% del total de este grupo). Hubieron 36 pacientes que no sufrieron ninguna recaída (34.9%), 20 estaban en el grupo de reducción-interrupción de dosis (38.5% del grupo) y 16 en el grupo con mantenimiento (31.4% del grupo).

Un estudio de **seguimiento a muy largo plazo, 20 años**, pretende responder a las siguientes preguntas: (Harrow, 2014) **1) ¿con qué frecuencia experimentan psicosis** a lo largo de un periodo de 20 años **los pacientes con esquizofrenia mantenidos con antipsicóticos?**; **2)** para aquellos que experimenten psicosis mientras toman antipsicóticos **¿cómo de graves son los síntomas?**; **3) ¿es** en estos casos **menos grave que** la que padecen los sujetos **sin** mantenimiento con **antipsicóticos?**; **y 4) ¿cómo de** efectivo es el **mantenimiento** con antipsicóticos en **sujetos con trastornos del humor** que estaban psicóticos en la fase aguda?. Para ello una cohorte de 139 sujetos (70 con esquizofrenia de > 6 meses de evolución; y 69 sujetos con trastornos psicóticos del humor) fue evaluada prospectivamente durante una hospitalización por agudización al inicio de su enfermedad, y reevaluados a los 2, 4'5, 7'5, 10, 15 y 20 años. Los sujetos procedían de sucesivas admisiones en dos hospitales de Chicago. Las evaluaciones se realizaron con "el registro para trastornos afectivos y esquizofrenia" y una entrevista para valorar el funcionamiento. Los entrevistadores no conocían el diagnóstico, ni los resultados de evaluaciones previas, ni que la finalidad del estudio era evaluar la eficacia de los fármacos antipsicóticos. La fiabilidad inter-evaluadores fue satisfactoria. En los momentos de las evaluaciones entre 62-67% de los sujetos del grupo esquizofrenia recibieron antipsicóticos solos o asociados a otros psicofármacos, de 3 a 14% recibían otros fármacos psicoactivos pero no antipsicóticos, y del 23 al 31% no estaban recibiendo psicofármacos. Las dosis antipsicóticas mediana a los 10 y 15 años fueron respectivamente equivalentes a 575mg y 500mg de clorpromazina. Entre los sujetos con trastornos del humor, a los 20 años, el 28% recibían antipsicóticos y el 37% recibían otros medicamentos pero no antipsicóticos. Veinticinco sujetos con esquizofrenia recibieron antipsicóticos en todos los momentos de evaluación (grupo 1); 24 recibieron antipsicóticos en algunos, pero no todos los momentos de seguimiento (grupo 2) y 15 no recibieron antipsicóticos en ninguna de las evaluaciones de seguimiento (grupo 3). De 6 sujetos seguidos durante 20 años, se disponía de menos de 4 evaluaciones de seguimiento en las que pudieran obtenerse datos definitivos sobre el padecimiento de psicosis, por lo que no se emplearon en la comparación entre grupos 1 y 3. La proporción de sujetos con actividad psicótica en cada evaluación, vario entre 56-78% en el grupo con esquizofrenia medicados, significativamente mayor al 17-27% en el grupo no medicado. Entre los sujetos del grupo 1 fue de 68-86% frente a 7-60% en el grupo 3. La proporción de sujetos con síntomas psicóticos causantes de alteraciones de moderada a grave de su vida social y capacidad instrumental varió entre 35-73% en los sujetos del grupo 1 y entre 0-30% en los sujetos del grupo 3. Las diferencias entre los grupos medicados y no medicados fueron siempre estadísticamente significativas a partir de la evaluación a los 4'5 años. La proporción de sujetos con síntomas psicóticos en al menos 4 evaluaciones fue del 72%, 46% y 7% entre los sujetos de los grupos 1, 2, y 3 respectivamente En el conjunto global de sujetos con esquizofrenia estudiados, solo 12 sujetos estuvieron libres de psicosis en todas las evaluaciones de seguimiento; 7 de ellos pertenecían al grupo 3; y 2 de estos estuvieron en recuperación completa en todas las evaluaciones. Se definió recuperación completa como la ausencia de síntomas positivos y negativos, de rehospitalización, la existencia de algunos contactos sociales, y trabajo durante al menos la mitad del tiempo, a lo largo del año de evaluación. Los otros 5 sujetos libres de síntomas psicóticos durante todo el seguimiento pertenecieron al grupo 2. Ningún sujeto del grupo 1 permaneció libre de síntomas psicóticos en todas las evaluaciones de seguimiento. Sin embargo, la mitad de los sujetos del grupo 1 estuvieron libres de síntomas psicóticos en al menos una de las evaluaciones de seguimiento, incluyendo a 6 sujetos que permanecieron libres de síntomas en la evaluación a los 2 años. Solo 12% de los sujetos control (psicosis afectiva) presentaron actividad psicótica en > 3 evaluaciones de seguimiento. Por otra parte dentro del grupo control, la proporción de sujetos tratados con antipsicóticos que mostraron actividad psicótica fue significativamente mayor que la encontrada en los no tratados con antipsicóticos, en las evaluaciones de seguimiento a los 7'5 y 10 años.

Los resultados sugieren que al menos un grupo de personas con diagnóstico de esquizofrenia pueden ser mantenidas a largo plazo sin el uso continuado de medicamentos antipsicóticos. La comparación entre sujetos con esquizofrenia medicada de forma continua y los mantenidos sin el

concurso de fármacos, muestra un resultado más favorable para estos últimos. Una posible explicación podría ser que el grupo tratado sin fármacos hubiera estado compuesto por sujetos con una enfermedad más leve, pero parece poco probable que esto explique un hallazgo de tal magnitud en sentido contrario al esperado. La gravedad de los síntomas psicóticos señala un peor estado de los sujetos con esquizofrenia tratados con antipsicóticos, de los cuales 20 de 25 debieron ser hospitalizados al menos en dos ocasiones durante el seguimiento. Los pacientes continuamente mantenidos con antipsicóticos no mostraron reducción en la gravedad de los síntomas en la evaluación a los 20 años respecto de la evaluación a los 2 años. Ninguno de los sujetos con espectro de la esquizofrenia que utilizaron fármacos de manera continua estuvo libre de psicosis durante el periodo completo de seguimiento. Cuando se compararon los sujetos con mal pronóstico, los tratados continuamente con antipsicótico mostraron más tiempo en psicosis que los que no lo hicieron. **Esta asociación con uso continuo de fármacos antipsicóticos con peor recuperación** se apreció también en el colectivo control con psicosis afectiva.

Los resultados obtenidos son compatibles con la hipótesis dopaminérgica como mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos, que explica sus efectos a corto plazo. Un efecto que más que específicamente antipsicótico sería causar un **estado de desinterés e indiferencia emocional, beneficiosa en el episodio agudo, pero deletéreo para la recuperación personal, social e instrumental** del sujeto (Moncrieff, 2009a). Por tanto el cese temprano de esta medicación podría mejorar el pronóstico a largo plazo de estas personas. **La inversión de efecto de beneficioso a lesivo se aprecia tras el uso continuado > 2 años.** Lo que es compatible con lo encontrado en otros estudios (Leucht, 2012) (Wunderink, 2013).

¿Pero podrían prevenir el 1º episodio?

La esquizofrenia normalmente es precedida por un **periodo prodrómico de entre 1 a 3 años**, que se caracteriza por un conjunto de conductas y síntomas psicológicos inespecíficos, deterioro funcional y breves manifestaciones psicóticas atenuadas e intermitentes. Aproximadamente entre 22-40% de las personas con estas características desarrollan un episodio psicótico franco en el plazo de 12 meses, por lo que se dice que están en **ultra-elevado riesgo de transición a psicosis**. Dado el carácter devastador de la esquizofrenia, y que esta es la causa mayoritaria de episodios psicóticos, **cualquier intervención que previniera o retrasara esta transición** sería de gran utilidad (Mc Glashan, 1996). La administración de medicamentos antipsicóticos durante los pródromos podría retrasar la transición a psicosis.

Una revisión reciente (Stafford, 2013) concluyó que **las terapias farmacológicas no han mostrado efecto en las prevención del inicio de psicosis**, aunque sí lo han hecho algunas terapias psicológicas complejas. Incluyó los estudios aleatorizados que evaluaran el efecto de cualquier intervención en personas con síntomas prodrómicos pero sin episodios previos, para prevenir la transición a psicosis. De los 11 estudios que incluyó, en 5 intervenía un fármaco antipsicótico. En todos se detectó un elevado riesgo de sesgos, además no se pudo evaluar el sesgo de publicación dado su pequeño número, pero uno o dos ensayos pequeños no publicados podrían ser suficientes para cambiar la visión de beneficios y daños de estas intervenciones. En dos ensayos, la asociación terapia cognitivo-conductual más risperidona redujo significativamente el riesgo de transición a los 6 meses respecto la terapia de apoyo, pero esta diferencia no fue significativa a los 12 meses; en estos dos ensayos es imposible establecer una relación causal entre risperidona y la reducción de la transición, al no poder separarse el efecto de la terapia cognitivo-conductual del de risperidona (Phillips, 2009)(Yung, 2011)(Mc Gorry, 2002). Los otros tres estudios si se pueden considerar evaluaciones del efecto del fármaco. Un ensayo compara risperidona frente a placebo, ambas ramas con terapia cognitivo-conductual, no encontró ninguna diferencia en la frecuencia de transición a psicosis, sintomatología o pérdidas de sujetos ni a los 6 ni a los 12 meses (Phillips, 2009)(Yung, 2011). Otro estudió olanzapina frente a placebo, tampoco se encontraron diferencias ni a 6 ni a 12 meses, pero los sujetos con olanzapina experimentaron aumentos importantes y continuos de peso, además a los 24 meses menos del 50% de los participantes continuaban en el estudio (Mc Glashan, 2003)(Mc Glasha, 2006). En un estudio con amisulprida no hubo diferencia de efectos sobre los síntomas totales de psicosis a los 6 meses y no se informó sobre la frecuencia de transiciones (Ruhrmann, 2007).

¿Son medicamentos tolerados y seguros?

Si los datos relacionados con la eficacia de los antipsicóticos no son muy alentadores, los relativos a su seguridad no parecen mejores. Los ensayos clínicos sobre farmacoterapia psiquiátrica suelen informar de manera deficiente sobre los **efectos adversos**. Es una práctica muy frecuente informar solo de aquellos que aparecen con frecuencia $\geq 5\%$, e incluso solo $\geq 10\%$, de modo que efectos no muy frecuentes pero muy graves pueden pasar desapercibidos. Incluso hay dudas de que se informe siempre, como es preceptivo, sobre la frecuencia del resultado "muerte", el peor de los posibles. El resultado, "perdidas debido a acontecimientos adversos" podría ser una buena medida de la tolerabilidad global, pero es una práctica generalizada mezclar efectos adversos y falta de respuesta como exacerbación de la psicosis, con lo que se convierte en un indicador mixto de tolerabilidad-eficacia (Papanikolaou, 2004).

La proporción de pacientes tratados con antipsicóticos que sufren efectos adversos ocasionados por los mismos es importante. En el plazo de un año, la frecuencia de sujetos esquizofrénicos tratados con antipsicóticos que desarrollan pseudoparkinsonismo es 37-44%, akatisia 26-35%; discinesia tardía 1,1-4,5% (Miller, 2008). Entre pacientes crónicos, la proporción de discinesia tardía fue del 14% (Blasco, 1995). Los efectos adversos anticolinérgicos también son muy frecuentes, en ensayos clínicos la frecuencia de visión borrosa varió entre 10-20%, proporciones similares sufren estreñimiento, la sequedad de boca se produce entre 5-33%; dificultades urinarias se presentan en torno al 10% de sujetos, hipersalivación y babeo se produce en 4-42% de sujetos (Ozbilem, 2009). La actividad anticolinérgica también interfiere significativa y sustancialmente con las capacidades cognitivas y su rehabilitación (Vinogradov, 2009). Entre pacientes hospitalizados tratados con antipsicóticos, la prevalencia de obesidad fue del 33%, 48% para sobrepeso, 68% presentaban dislipemia, 64% hipercolesterolemia y 30% hipertrigliceridemia. Un aumento de peso clínicamente significativo ($>7\%$) se produjo en el 5-35% de sujetos tras 28 semanas de uso de antipsicóticos (Newcomer, 2006), y esta proporción parece ser superior en sujetos que están en su primer episodio de psicosis (Correll, 2011). Se detecta hiperprolactinemia hasta el 42% de los varones y 75% de las mujeres tratadas con antipsicóticos, cuyos signos clínicos incluyen ginecomastia, galactorrea, irregularidades menstruales, infertilidad, disfunción sexual, acné e hirsutismo femenino, además a largo plazo puede causar osteoporosis y aumento de fracturas y posiblemente de cáncer de mama (Carvalho, 2011). La enuresis nocturna se produce en 6-20% de sujetos que reciben antipsicóticos de amplio uso (Harrison-Worlrych, 2011). Pueden aparecer convulsiones en el 2,7% de sujetos con clozapina dosis de 300-600mg/día, con más frecuencia a dosis mayores, y en un 0,8% puede causar agranulocitosis. Somnolencia en el 39% de sujetos con olanzapina, pero con mucha más frecuencia aún con otros antipsicóticos (Collaborative working group on clinical trial evaluations, 1998). Muchos antipsicóticos prolongan el intervalo QTc, un marcador del riesgo de muerte súbita, de forma dosis dependiente, y se ha encontrado esta anomalía en 8% de sujetos con monoterapia antipsicótica, en politerapia este porcentaje es mayor (Reilly, 2000). El tromboembolismo pulmonar también se ha asociado con el uso de antipsicóticos (Kamijo, 2003).

Los antipsicóticos están implicados en aproximadamente 12 situaciones adversas de emergencia por cada 10000 prescripciones ambulatorias a adultos (Hampton, 2014). Las intoxicaciones agudas con los nuevos antipsicóticos, que se manifiestan principalmente por efectos sobre el sistema nervioso central y sedación, parecen suponer mayor riesgo vital o de causar discapacidad permanente, que las intoxicaciones por antipsicóticos clásicos de manifestaciones neuromusculares más llamativas (Ciranni, 2009). Los médicos tienden a subestimar, respecto a la percepción que tienen los usuarios, la frecuencia y gravedad de efectos adversos de los antipsicóticos prácticamente en todas las áreas: psíquica, neurológica, autonómica, y otras (Lindström, 2001).

Se ha observado (Kredentser, 2014) un **exceso de mortalidad** entre personas con esquizofrenia con respecto a las que carecen de este diagnóstico. En un periodo de 10 años (1999 a 2008) la mortalidad fue del 20,00%, y del 9,37% respectivamente. La diferencia se mantuvo en todos los subgrupos de edad, atenuándose a medida que aumentaba la edad, anulándose para nonagenarios y más ancianos. La diferencia también se mantuvo para todos los tipos de causa de muerte, excepto para cáncer. La

mortalidad por cáncer de pulmón sí que fue mayor entre esquizofrénicos para todas las edades, pero no pasa lo mismo al considerar todas las muertes por cáncer en conjunto, en donde solo es mayor en el grupo de edad entre 40-59 años. El exceso de mortalidad por grupos de edad se mantuvo después de ajustar por sexo, región geográfica y factores socioeconómicos. Este exceso se ha atribuido a diversas causas, como el propio trastorno mental, a las dificultades de autocuidado, sedentarismo, tabaquismo, abuso de sustancias y a otros problemas como los efectos adversos de los antipsicóticos. El desfase de mortalidad en la esquizofrenia respecto a la población general está aumentando con el tiempo (Saha, 2007). En un estudio (Joukamaa, 2006) de seguimiento prospectivo de 11 años, se estimó un incremento similar del riesgo de muerte en la esquizofrenia respecto al de personas sin esquizofrenia, además encontró **un aumento gradual de riesgo de mortalidad con el número de antipsicóticos utilizados simultáneamente** en el momento basal. Este aumento se mantuvo después de ajustar por edad, género, enfermedades somáticas, presión arterial, colesterol, índice de masa corporal, ejercicio, uso de tabaco, de alcohol y nivel de educación.

Algunos (Tiihonen, 2009) han encontrado **un aumento de la esperanza de vida de pacientes esquizofrénicos a los 20 años entre 1996 y 2006**, de 32,5 años a 37,4 años respectivamente, por el contrario la esperanza de vida a los 40 años se redujo en este mismo periodo de 18,5 años a 17,0 años. El riesgo de muerte fue menor para los que utilizaban antipsicóticos hasta su deceso, respecto de los que no los estaban recibiendo en ese momento. También encontró que el riesgo de muerte fue significativamente menor en los sujetos con uso continuado de antipsicóticos que en aquellos que nunca los tomaron extrahospitalariamente durante el seguimiento. Entre los pacientes que tomaron los antipsicóticos al menos durante algún tiempo extrahospitalariamente, se encontró **una relación inversa entre riesgo de mortalidad y duración del uso acumulado de antipsicóticos**. No obstante y **de forma paradójica se encontró que la tasa de mortalidad fue especialmente baja para los que la duración acumulada del uso de antipsicóticos fue inferior a 6 meses**. Entre los posibles sesgos figuran, que **no se contabilizaron las muertes intrahospitalarias**. A los pacientes con la salud muy debilitada se les reduce e interrumpe el tratamiento antipsicótico (Uchida, 2009). Los incumplidores pueden presentar peor salud general por otros factores distintos de la falta de adherencia a la medicación, ya que esta se ha asociado con estilos de vida inconvenientes y factores de aislamiento y riesgo psicosocial (Aggarwal, 2010). Las dificultades de afrontamiento y negativa a reconocer un problema de salud también se asocian a menor adherencia en la esquizofrenia pero, curiosamente, una mejor adherencia no se asociaba con menos psicopatología (Aldebot, 2009)

No parece que los neurolépticos, por si mismos, hayan contribuido a aumentar el nivel de salud, la calidad o la esperanza de vida de las personas con esquizofrenia.

Lobotomizadores químicos. ¿Sólo es una metáfora?

La neuropatología de la esquizofrenia permanece oscura. Varios análisis han identificado y confirmado **diversas anomalías** que incluyen agrandamiento ventricular y disminución del volumen cortical, entre otros, que parecen darse en todos los tipos de esquizofrenia mas que en un tipo particular, y se encuentran **presentes ya desde el 1º episodio en sujetos no medicados aún, y que progresan con el tiempo** (Harrison, 1999). Pero **no queda claro si estas anomalías son la causa o la consecuencia** del trastorno, o si son inducidas por el tratamiento (Arango, 2008).

La hipótesis de que los fármacos antipsicóticos pudieran ser la causa de la pérdida de volumen cerebral en la esquizofrenia se ha visto reforzada por un estudio de seguimiento longitudinal prospectivo mediante imágenes de resonancia magnética, de una cohorte de 211 sujetos con primer episodio de esquizofrenia, durante un periodo de hasta 14 años, media 7'2 años, durante los que se realizaron entre 2 y 5 exploraciones de imagen cerebral. **Se trató de determinar la contribución de 4 potenciales predictores de la pérdida de volumen cerebral: duración y gravedad de la enfermedad, tratamiento antipsicótico y abuso de sustancias**. La intensidad del tratamiento antipsicótico se asoció con reducciones generalizadas y específicas de tejido cerebral después de controlar el efecto de los otros 3 predictores. Más tratamiento antipsicótico se asoció con menor volumen de materia gris. La gravedad de

la enfermedad tuvo solo un efecto modesto sobre la reducción de tejido cerebral y el abuso de sustancias no presento una asociación significativa después de controlar los otros predictores. Los autores concluyen que considerando sus hallazgos junto con los resultados de experimentación animal, los antipsicóticos tiene una influencia sutil pero medible sobre la pérdida de volumen cerebral, que debería traducirse en una revisión de las dosis, duración e indicación del tratamiento con antipsicóticos (Ho, 2011). Posteriormente el mismo grupo investigador ratificó la importancia de la intensidad del tratamiento antipsicótico y añadió la duración de las recaídas como otra variable que significativamente predice de pérdida de tejido cerebral, pero curiosamente la definición de recaída se hizo de forma retrospectiva y a propósito para este particular estudio, y no en el momento en que los datos eran recogidos, lo que resta solidez (Andreasen, 2013).

Dos meta-análisis recientes han confirmado la relación entre uso de antipsicóticos y los cambios estructurales en el cerebro. Uno de ellos halló que el uso de antipsicóticos se asociaba con un racimo de 7 áreas de cambio estructural, 4 con disminución de volumen y 3 con aumento (Torres, 2013). El otro, meta-análisis trató de determinar la fuerza de asociación con cambios morfológicos cerebrales de tres predictores: gravedad, duración de la enfermedad y tratamiento antipsicótico. Encontró que en la situación basal, los pacientes presentaron significativamente menor volumen de materia gris y mayor volumen en los ventrículos laterales. En el seguimiento, los pacientes mostraron mayor pérdida en el volumen de materia gris y mayor aumento en el volumen ventricular que los controles. Las diferencias persistieron después de corregir por comparaciones múltiples. No se detectaron otras diferencias significativas. El descenso longitudinal en el volumen de materia gris en los pacientes se asoció con una mayor exposición acumulada a fármacos antipsicóticos a lo largo del tiempo, pero no con cambio en la sintomatología, ni con la duración de la enfermedad (Fusar-Poli, 2013).

Queda por determinar las consecuencias de estos cambios anatómicos sobre la evolución de la esquizofrenia.

De lo expuesto podríamos concluir que los medicamentos antipsicóticos, los más reputados de los medicamentos psiquiátricos:

1º) Distan de ser dardos químicos específicos dirigidos a la diana que es la supuesta causa subyacente de los trastornos psicóticos, y específicamente de la esquizofrenia. Aunque son capaces de mejorar algunos de sus síntomas, especialmente la agitación psicomotriz y mejoran el curso de los trastornos psicóticos y previenen recaídas a corto plazo, a largo plazo sus beneficios no están bien estudiados y los datos disponibles indican que puede anularse.

2º) Los efectos de estos fármacos no son siempre valorados positivamente por los sujetos que los reciben. Los médicos tienden a utilizar estos fármacos en sus pacientes, a pesar de que dudarían antes de tomarlos ellos mismos, y también suelen subestimar la frecuencia y gravedad de sus efectos adversos. Estos parecen estar relacionados con el acortamiento de la esperanza de vida de los sujetos con esquizofrenia respecto de la población general. Se prioriza el principio de beneficencia sobre los de no-maleficencia y de autonomía.

3º) El uso de los fármacos antipsicóticos se mantiene en continua expansión desde los años 50 del siglo pasado, pero su enorme éxito comercial parece apoyarse en estrategias de mercado, más que en evidencia científica. Deben hacer ensayos clínicos adecuados a la naturaleza del problema, con control placebo y control activo, aleatorizados, doble ciego, de tamaño suficiente para captar diferencias clínicamente significativas con medidas de variables con significado clínico y con la duración que requiere un trastorno que como la esquizofrenia se dice de naturaleza crónica.

4º) Se propone un uso de antipsicóticos prudente en dosis, acotado en el tiempo, dirigido a síntomas específicos, con una cuidadosa evaluación de sus respuestas terapéutica y adversa, escuchando y haciendo participar al paciente y a otros profesionales en la toma de decisiones farmacoterapéuticas,

considerando un abordaje psicosocial y familiar, que ponga énfasis en las capacidades y la funcionalidad de las personas afectada, más que en el abatimiento a ultranza de los síntomas.

Bibliografía

1. (Adams, 2013) [Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S](#), 2013. [Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev.](#) 2013 Nov 15; 11:CD003082. doi: 10.1002/14651858.CD003082.pub3
2. (Adams, 2014) [Adams CE, Awad GA, Rathbone J, Thornley B, Soares-Weiser K](#)., 2014. [Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev.](#) Jan 6; 1:CD000284. doi: 10.1002/14651858.CD000284.pub3.
3. (Aggarwal, 2010) Aggarwal B, Mosca L. 2010. Lifestyle and psychosocial risk factors predict non-adherence to medication. *Ann Behav Med* 2010; 40:228-33
4. (Agid, 2013) Agid O, Siu CO, Potkin SG, Kapur S, Watsky E, Vanderburg D, Zipursky RB, Remington G. 2013. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry*; 170:1335-44
5. (Aldebot, 2009) Aldebot S, de Mamani AG. 2009. Denial and acceptance coping styles and medication adherence in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*; 197:580-4
6. (Aldridge, 2012) Aldridge MA. 2012. Addressing non-adherence to antipsychotic medication: a harm-reduction approach. *J Psychiatr Ment Health Nurs*; 19:85-96
7. (Andreasen, 1988) Andreasen NC, Carson R, Diksic M, Evans A, Farde L, Gjedde A, Hakim A, Lal S, Nair N, Sedvall G, Tune L, Wong D. 1988. Workshop on schizophrenia, PET, and dopamine D2 receptors in the human neostriatum. *Schizophr Bull*, 14:471-84
8. (Andreasen, 2013) Andreasen NC, Liu D, Ziebell BA, Vora A, Choon B. 2013. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*; 170:609-15
9. (Anónimo, 2011) Anónimo 2011. El fin de año disparó las ventas de psicofármacos. *Territorio Digital*, 30/11/2011, accesible en <http://www.territorioidigital.com/notaimpresa.aspx?c=3998713948811752>, acceso el 12/05/2014.
10. (Anónimo, 2013) Anónimo. 2013. Crece sin parar la venta de psicofármacos *El Día*, 08/12/2012, accesible en <http://www.eldia.com.ar/edis/20121208/Crece-sin-parar-venta-psicofarmacos-tapa6.htm>; acceso el 12/05/2014
11. (Anónimo, 2014a) Anónimo, 2014. Nuestras mentes, nuestras vidas. Palabras, reflexiones y alaridos contra el TAI (Tratamiento Ambulatorio Involuntario). *Publicación Intermitente de Pensamiento Refractario*. nº2, mayo, año 25 de la era Orwell. Edita: Psiquiatrizadxs en lucha. Accesible en http://contralamedicacionforzosa.es/TAI_final-1.pdf , acceso 15 de mayo del 2014.
12. (Anónimo, 2014b) Anónimo. 2014. La patria pastillera: Afirman que en 2013 la venta de psicofármacos creció un 5 por ciento; *La mirada farmacéutica profesional.com* 4/2/14, acceso el 12/05/2014 en http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?db=logueos_miradaprofesional&id=3492&pag=Esto%20Que%20Pasa&npag=6¬icias=n14&comentarios=c14#.U3Es-2ebvIU
13. (Anónimo, 2014c) Anónimo 2014. Seroquel prolog, ficha técnica aemps, accesible con fecha 05/07/2014, en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69648/FT_69648.pdf
14. (Aparasu, 2007) [Aparasu RR, Bhatara V](#). 2007. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003-2004. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:49-56
15. (Arango, 2008) Arango C, Kahn R P. 2008. Progressive brain changes in schizophrenia. *Schizophr Bull*; 34:310-1

16. (Asociación Psiquiátrica Americana, 2002) Asociación Psiquiátrica Americana. 2002. DSM-IV-TR, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Ed Masson ISBN:84-458-1087-1. Barcelona, 2002
17. (Azima, 1954) Azima H, Ogle W. 1954. Effects of Largactil in mental syndrome. Can MAJ; 71:116-21
18. (Azima, 1956) Azima H. 1956. The use of chlorpromazine and reserpine in psychological disorders in general practice. Canada MAJ; 74:929-31
19. (Aznar, 2001) Aznar MT, Horga JF, Ivorra J, Pol E. 2001. Uso de fármacos por sujetos con retraso mental en Alicante (España). Farm Hosp; 25:104-16.
20. (Baldessarini, 2011) Baldessarini RJ. 2011. Comentario: el estado actual de la psicofarmacología y de la psiquiatría. Rev Psichiatr Salud Ment; 4:5-8
21. (Barnes, 2011) Barnes TR, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. 2011. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacology; 25:567-620
22. (Barnett, 2011) Barnett PG; Scott JY, Rosenheck RA. How do clinical trial participants compare to other patients with schizophrenia? Schizopr Res; 130:34-9
23. (Bartoll, 2014) Bartoll A, Escoda JS, Pol E. 2014. ¿Qué hacer cuando hay oposición médica al farmacéutico? (caso de reinicio de clozapina). Farmacéuticos comunitarios; 6:35-7
24. (Batstra; 2012) [Batstra L](#), [Frances A](#). 2012. [Diagnostic inflation: causes and a suggested cure. J Nerv Ment Dis](#); 200:474-9
25. (Bauer, 2012) Bauer M, Praschack-Reider N, Kasper S, Willeit M. 2012. Is dopamine neurotransmission altered in prodromal schizophrenia? A review of the evidence. Curr Pharm Des; 18:1568-79
26. (Behdani, 2011) Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A, Rafee E. 2011. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. Arch Iran Med; 14:270-5
27. (Blasco, 1995). Blasco P, Guilabert RM, Loro MR, Pico MA, Pomares EM, Pol E. 1995, Prevalencia de movimientos anormales (discinesias tardías) entre pacientes tratados con neurolépticos. Farm Hosp; 19:355-61.
28. (Blench, 2005) Blench G. 2005. Los inventores de enfermedades, Ed. Destino. ISBN: 9788423336999. Barcelona. 2005
29. (Bockoven, 1975) Bockoven JS, Solomon HC. 1975. Comparison of two five-year follow-up studies: 1948 to 1952 and 1967 to 1972. Am J Psychiatry; 132:796-801
30. (Bola, 2003) Bola JR, Mosher LR. 2003. Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. J Nerv Ment Dis; 191:219-29
31. (Bola, 2006) Bola JR. 2006. Medication-free research in early episode schizophrenia: evidence of long-term harm? Schizophr Bull; 32:288-96
32. (Bola, 2011) [Bola J](#), [Kao D](#), [Soydan H](#). 2011. [Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev](#). 2011 Jun 15 ;(6):CD006374. doi: 10.1002/14651858.CD006374.pub2
33. (Bonati, 2005) Bonati M, Clavenna A. 2005. The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. Int Rev Psychiatry; 17:181-8
34. (Boter, 2010) Boter H, Derks EM, Fleischhacker WW, Davidson M, Kahn RS y EUFEST Study Group. 2010. Generalizability of results of efficacy trials in first-episode schizophrenia: comparisons between

- subgroups of participants of the european first episode schizophrenia trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry*; 71:58-65
35. (Bressan, 2005) Bressan RA, Crippa JA. 2005. The role of dopamine in reward and pleasure behaviour – review of data from preclinical research. *Acta Psychiatr Scand*; 111(Suppl 427):S14-S21
 36. (Bret, 2009) Bret P, Bret MC, Queville E. 2009. Enquête des pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *Encéphale*; 35:129-36
 37. (Brill, 1957) Brill H, Patton RE. 1957 Analysis of 1955-1956 population fall in New York state mental hospitals in first year of large-scale use of tranquilizing drugs. *Am J Psychiatry*; 114:509-517
 38. (Brill, 1962) Brill H, Paton RE. 1962. Clinical-statistical analysis of population changes in New York state mental hospitals since introduction of psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*; 119:20-35
 39. (Britten, 2010) Britten N, Riley R, Morgan M. 2010. Resisting psychotropic medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine-taking. *Adv. Psychiatr. Treat*; 16:207-8
 40. (Buchanan, 2010) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). 2010. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*; 36:71-93
 41. (Burns, 2013) Burns JK, Alonso-Betancourt O. 2013. Are we slaves to DSM? A South African perspective. *Afr J Psychiatry*; 16:151-155
 42. (Busch, 2009) Busch AB, Leheman AF, Goldman H, Frank RG. 2009. Changes over time and disparities in schizophrenia treatment quality. *Med Care*; 47:194-207
 43. (Cañete-Nicoles, 2012) Cañete-Nicolás C, Hernández-Viadel M., Bellido-Rodríguez C, Lera-Calatayud G, Asensio-Pascual P, Pérez-Prieto JF, Calabuig-Crespo R, Leal-Cercós C. 2012. Situación en España el tratamiento ambulatorio involuntario (TAI) para enfermos mentales graves. *Actas Esp. Psiquiatría*; 40:27-33
 44. (Carletti, 2012) Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S, Pérez-Iglesias R, Fusar Poli P, Valmaggia L, Briime MR, Bramon E, Johns L, Giampietro V, Williams SC, Barker GJ, Mc Guire PK. 2012. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr Bull*; 38:1170-9
 45. (Carpenter, 1977) Carpenter WT, Mc Glashan TH, Strauss JS. 1977. The treatment of acute schizophrenia without drugs: an investigation of some current assumptions. *Am J Psychiatry*; 134:14-20
 46. (Carvalho, 2011) Carvalho MM, Góis C. 2011. Hiperprolactinemia em doentes psiquiátricos. *Acta Med Port*; 24:1005-12
 47. (Casey, 1960) Casey JF, Lasky JJ, Klett J, Hollister LE. 1960. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives: a comparative study of chlorpromazine, triflupromazine, mepazine, prochlorperazine, perphenazine, and phenobarbital. *Am J Psychiatry*; 117:97-105
 48. (Casey, 2009) Casey DE, Daniel DG, Tamminga C, Kane JM, Tran-Johnson T, Wozniak P, Abi-Saab W, Baker J, Reeden L, Greco N, Saltarelli M. 2009. Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*; 34:1330-8
 49. (Cerovecki, 2013) Cerovecki A, Musil R, Klimke A, Seemüller F, Haen E, Schennach R, Kühn KU, Volz HP, Riedel M. 2013. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs*; 27:545-72
 50. (Chouinard, 1980) Chouinard G, Jones BD. 1980. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis; clinical and pharmacological characteristics. *Am J Psychiatry*, 137:16-21

51. (Ciranni, 2009). Ciranni MA, Kaerney TE, Olson KR. 2009. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-years, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*; 70:122-9.
52. (Cole, 1964) Cole JO, Klerman GL, Goldner SC, y The National Institute of Mental Health Psychopharmacology service center collaborative study group. 1964. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. Effectiveness. *Arch Gen Psychiatry*; 10:246-61
53. (Collaborative working group on clinical trial evaluations, 1998) Collaborative working group on clinical trial evaluations. 1998. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*; 59(S12):S17-S22
54. (Committee on Public Health, New York Academy of Medicine, 1957) Committee on Public Health of the New York Academy of Medicine. Report on tranquilizing drugs. *Bull N Y Acad Med*; 33:282-9
55. (Cooper, 2006) [Cooper WO](#), [Arbogast PG](#), [Ding H](#), [Hickson GB](#), [Fuchs DC](#), [Ray WA](#). 2006. [Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children](#). *Ambul Pediatr*; 6:79-83
56. (Correll, 2009) Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. 2009. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*; 35:443-57.
57. (Correll, 2011) Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. 2011. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med*; 17:97-107
58. (Cosgrove, 2012) [Cosgrove L](#), [Krimsky S](#). 2012. A comparison of DSM-IV and DSM-5 panel members' financial associations with industry: a pernicious problem persists. [Plos Med.](#); 9(3):e1001190. doi: 10.1371/journal.pmed.1001190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302834/pdf/pmed.1001190.pdf>
59. (Cosgrove, 2014) Cosgrove L, Krimsky S, Wheeler E.E, Kaitz J, Greenspan SB, DiPentima NL 2014. Tripartite Conflicts of Interest and High Stakes Patent Extensions in the DSM-5. *Psychother Psychosom*; 83:106-113
60. (Dean, 2011) Dean CE. 2011. Psychopharmacology: a house divided. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 35:1-10
61. (de Araujo, 2014) de Araujo AA, de Araujo Dantas D, Do Nascimento GG, Ribeiro SB, Chaves KM, de Lima Silva V, de Araujo RF, de Souza DL, de Medeiros CA. 2014. Quality of life in patients with schizophrenia: the impact of socio-economic factors and adverse effects of atypical antipsychotic drugs. [Psychiatr Q](#). 85:357-67. doi: 10.1007/s11126-014-9290-x.
62. (de Rementerí, 2014) de Rementerí I. 2014. La función de utilidad del uso de las drogas y las culturas de su consumo *Cuad Méd Soc (Chile)* 54 (1) 35; acceso del 20/06/2014 en http://cms.colegiomedico.cl/Magazine%5C2014%5C54%5C1%5C54_1_5.pdf
63. (Delessert, 2007) Delessert D, Pomini V, Grasset F, Baumann P. 2007. Recommandations de pratique clinique dans la schizophrénie: de la théorie à la mise en application. *Encéphale*; 33:902-10
64. (Dibonaventura, 2012) Dibonaventura M., Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. 2012. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*; 12:20; doi: 10.1186/1471-244X-12-20
65. (Diéguez, 2005) Diéguez A, Campos R, Huertas R. 2005. Breve historia de la psiquiatría. En López-Muñoz, Álamo C, *Historia de la psicofarmacología*. Panamericana, ISBN 84-7903-458-0, Buenos Aires, 2005.
66. (Efron, 2003) [Efron D](#), [Hiscock H](#), [Sewell JR](#), [Cranswick NE](#), [Vance AL](#), [Tyl Y](#), [Luk ES](#). 2003. Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. [Pediatrics](#); 111:372-5

67. (Elkes, 1954) Elkes J, Elkes C. 1954. Effects of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients. *Br Med J* ;4887:560-5
68. (Emsley, 2013) Emsley R, Fleischhacker WW. 2013. Is the ongoing use of placebo in relapse-prevention clinical trials in schizophrenia justified? *Schizophr Res*; 150:427-33
69. (Epstein, 1962) Epstein LJ, Morgan RD, Reynolds L 1962. An approach to the effect of ataraxic drugs on hospital release rates. *Am J Psychiatry*; 119:36-47)
70. (Fleischhacker, 2003) Fleischhacker WW, Czobor P, Hummer M, Kemmler G, Kohnen R, Volavka J. 2003. Placebo or active control trials of antipsychotic drugs?. *Arch Gen Psychiatry*; 60:458-64
71. (Frances, 2009) Frances A. 2009. Whither DSM-V.?. *Br J Psychiatry*; 195:391-392
72. (Freyhan, 1959) Freyhan FA. 1959. Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compounds. *Am J Psychiatry*, 115:577-85.
73. (Fusar-Poli, 2013) Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. 2013. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies *Neurosci Biobehav Rev*; 37: 1680–91
74. (Gaebel, 2005) Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, Mc Intyre J. 2005. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry*; 187:248-55
75. (Gardner, 2010) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. 2010. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*, 167:686-693.
76. (Gardos, 1976) Gardos G, Cole JO. 1976. Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease?. *Am J Psychiatry*; 133; 32-6
77. (Goff, 2010) Goff DC, Hill M, Freudenreich O. 2010. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*; 71(S2):20-6
78. (Guimon, 2005) Guimon, J. 2005 Los límites del concepto del espectro esquizofrénico. *Avancen en Salud Mental Relacional*; 4:3; accesible en <http://www.bibliopsiquis.com/asmr/0403/esp0403.pdf>. Acceso el 15/05/2014.
79. (Hahn, 2012) Hahn M, Braus DF. 2012. Psychiatrische Polipharmazie: Risiken durch Arzneimittelwechselwirkungen und mögliche Vermeidungsstrategien. *Versicherungsmedizin*; 64:127-31
80. (Harrington, 2002) Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. 2002. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for inpatients. *Psychiatric Bulletin*; 26: 418-420
81. (Harrison, 1999) Harrison PJ. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*; 122:593-624
82. (Harrison-Worlrych, 2011) Harrison-Worlrych M, Skegg K, Ashton J, Herbison P, Skegg DCG. 2011. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry*; 199:140-4
83. (Harrow, 2014) Harrow M, Jobe TH, Faul RN. 2014. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis?. A 20-year multi-follow-up study. *Psychol Med*; 24:1-10 DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714000610>, Published online: 24 marzo 2014, en <http://www.mentalhealthexcellence.org/wp-content/uploads/2013/08/HarrowJobePsychMedMarch2014.pdf> acceso 10/4/2014
84. (Haw, 2005) [Haw C](#), [Stubbs J](#). 2005. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness [J Intellect Disabil Res](#). 49:858-64

85. (Healy, 1989) Healy D. 1989. Neuroleptics and psychic indifference: a review. *J R Soc Med*; 82:615-9
86. (Hegarty, 1994) Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. 1994. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*; 151:1409-16
87. (Heres, 2006) Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. 2006. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*; 163:185-94
88. (Hernández-Viadel, 2006) Hernández-Viadel M, Cañete Nicolás C, Lera Calatayud G, Pérez Prieto JF, Roche Millan T. 2006. Tratamiento ambulatorio involuntario (TAI) para personas con enfermedad mental grave. *Psiquiatr Biol*; 13:183-7
89. (Hernández-Viadel, 2010) Hernández-Viadel M, Cañete Nicolás C, Lera Calatayud G, Pérez Prieto JF, Gómez-Beneyto M. 2010. Evaluación de la eficacia del tratamiento ambulatorio involuntario para reducir la atención hospitalaria. *Rev Psiquiatr Salud Mental*; 3:50-54
90. (Ho, 2011) Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. 2011. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes. A longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 68:128-37
91. (Hoch 1957) Hoch H. 1957. New drug therapy in psychiatry: clinical uses and abuses in mental disorders. *Bull N Y Acad Med*, 33:474-86
92. (Howes, 2009) Howes OD, Kapur S. 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull*; 35:549-62
93. (Howes, 2011) Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, Murray RM, Mc Guire P. 2011. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*; 168:1311-7
94. (Howes, 2012) Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Sthal D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*; 69:776-86
95. (Iciarte, 2007) Iciarte E. 2007. Usos y abusos de los psicofármacos para tratar el TDH. Infocop on-line. 17/05/2007. acceso el 15/04/2014 en http://www.infocop.es/view_article.asp?id=1396,
96. (Ilyas, 2012) Ilyas S, Moncrieff J. 2012. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*; 200:393-8
97. (Jablensky, 1992) Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker A, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. 1992. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychol Med. Suplemento monográfico* 20:1-97.
98. (Jadad, 1996) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, Mc Quay HJ. 1996. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*; 17:1-12
99. (Janicak, 2011) Janicak PG, Marder SR, Pavuluri. 2011. Principles and practice of psychopharmacotherapy, 5º ed, LWW, ISBN:978-1-60547.565-3. Philadelphia. 2011
100. (Jauregui, 2008) Jauregui I. 2008. Psicopatía, ideología y sociedad, *Nómada*, revista de ciencias sociales y jurídicas, 18. Acceso el 22/04/2014 en <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/nomadas/18/ijbalenciaga.pdf>,
101. (Jayaram, 2012) Jayaram M, Rattehalli RD, Adams CE. 2012. Where does evidence from new trials for schizophrenia fit with the existing evidence: A case of the Emperor's new clothes?. *Schizophr Res Treatment*; 625738, doi: 10.1155/2012/625738

102. (Jiménez Cubero, 2013) Jiménez Cubero M, Aguilar Noguera V, Pol Viedma V, Mata García G, Crespo Valera S, Martínez Granados F, Carratalá Marco A, Pérez Martínez E, Pol Yanguas E. 2013. Seguimiento de las recomendaciones sobre psicofarmacología y su repercusión conductual en la discapacidad intelectual. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*; 33:479-95
103. (Jin, 2013) Jin H, Shih PA, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, Arndt S, Kraemer HC, Jeste DV. 2013. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry*; 74:10-8
104. (Jones, 2011) [Jones RM](#), [Arlidge J](#), [Gillham R](#), [Reagu S](#), [van den Bree M](#), [Taylor PJ](#). 2011. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. [Br J Psychiatry](#); 198:93-8.
105. (Joukamaa, 2006) Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. 2006. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*; 188:122-7
106. (Kamijo, 2003) Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Cir J*; 67:46-8
107. (Kemmler, 2005) Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW. 2005. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*; 62:1305-12
108. (Kemp, 2010) Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH, Alphs L, Anand R, Awad G, Davidson M, Dubé S, Ereshefsky L, Gharabawi G, Leon AC, Lepine JP, Potkin SG, Vermeulen A. 2010. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it?. *Schizophr Bull*; 36:504-9
109. (Kesselheim, 2011) Kesselheim AS, Mello MM, Studdert DM. 2011. Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. *Plos Med* 8(4): e1000431. doi:10.1371/journal.pmed.1000431.
110. (Khin, 2012) Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP. 2012. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry*; 73:856-64
111. (Kirch, 1992) Kirch DG, Keith SJ, Matthews SM. 1992. Research on first episode psychosis: report on a National Institute of Mental Health workshop. *Schizophr Bull*; 18:179-84
112. (Kisely, 2011) Kisely SR, Campbell La, Preston NJ. 2011. Compulsory community and involuntary outpatient treatment for people with severe mental disorders review. *The Cochrane Library* 2011, Issue 10. doi: 10.1002/14651858.CD004408.
113. (Kishimoto, 2013) Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. 2013. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*; 74:957-65
114. (Kishimoto, 2014) Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Wanatabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. 2014. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*; 40:192-213.
115. (Koch, 2014) [Koch K](#), [Mansi K](#), [Haynes E](#), [Adams CE](#), [Sampson S](#), [Furtado VA](#). 2014. [Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 11; 1:CD010226. doi: 10.1002/14651858.CD010226.pub2.
116. (Krabbendam, 2014) Krabbendam L, Hooker CL, Aleman A. 2014. Neural effects of the social environment. *Schizophr Bull*; 40:248-51
117. (Kramer, 1958) Kramer M, Pollack ES. 1958. Problems in the interpretation of trends in the population movement of the public mental hospitals. *Am J Public Health*; 48: 1003-19

118. (Kredentser, 2014) Kredentser MS, Martens PJ, Chochinov HM, Prior HJ. 2014. Cause and rate of death in people with schizophrenia across the lifespan: a population-based study in Manitoba, Canada. *Clin J Psychiatry*; 75:154-61
119. (Lader, 1983) Lader MH. 1983. Soma and psyche. *Br Med J*; 287:1906-8
120. (Lehemann, 1954) Lehemann HE, Hanrahan GE. 1954. Chlorpromazine, new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *AMA Arch Neurol Psychiat*, 71:227-37
121. (Lehemann, 1955) Lehemann HE. 1955. Therapeutic results with chlorpromazine – Largactil – in psychiatric conditions. *Can Med Assoc J*; 72:91-9
122. (Lehemann, 1993) Lehmann HE. 1993. Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*; 8:291-303
123. (Lehemann, 1997) Lehmann HE, Ban TA. 1997. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*; 42:152-62
124. (Lehtinen, 2000) Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T, Rääkköläinen V, Syvälahti E. 2000. Tow-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed?. *Eur Psychiatry*; 15:312-20.
125. (Lera-Calatayud, 2013) Lera-Calatayud G, Hernández-Viadel M, Bellido-Rodríguez C, Cañete-Nicolás C, Asensio-Pascual P, Calabuig-Crespo R, Leal-Cercós C. 2013. Involuntary outpatient treatment in patients with severe mental illness: A one-year follow-up study. *Int J Law Psychiat*; 37: 267-71
126. (Leucht, 2008) Leucht S, Heres S, Hamann J, Kane JM. 2008. Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull*; 34:275-85
127. (Leucht, 2012) Leucht S, Tardy M, Kamossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM. 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 379:2063-71
128. (Leucht, 2013a) [Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*; 382:951-62.](#)
129. (Leucht, 2013b) Leucht S, Heres S, Davis JM. 2013. Increasing placebo response in antipsychotic drug trials: let's stop the vicious circle. *Am J Psychiatry*; 170:1232-4
130. (Lidstone, 2010) Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, de la Fuente-Fernandez R, Phillips AG, Stoessl AJ. 2010. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*; 67:857-65
131. (Limiroski, 2014) Limiroski S. 2014. Crecen las otras drogas: los psicofármacos. La prensa 03/02/2014; accesible en <http://www.laprensa.com.ar/418753-Crecen-las-otras-drogas-los-psicofarmacos.note.aspx>; acceso 12/05/2014.
132. (Linden, 2001) Linden M, Thiels C. 2001. Epidemiology of prescriptions for neuroleptic drugs: tranquilizers rather antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*; 34:150-4
133. (Lindsley, 2012) Lindsley, CV 2012. The Top Prescription Drugs of 2011 in the United States: Antipsychotics and Antidepressants Once Again Lead CNS Therapeutics. *ACS Chem. Neurosci*; 3:630–1
134. (Lindström, 2001) Lindström E, Lewander T, Malm U, Malt UF, Lublin H, Ahlfors UG. 2001. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of the UKU side effect rating scale (UKU-SERS-pat). *Nor J Psychiatry*; 55(S44):5-69
135. (Lomas, 1955) Lomas J. 1955. Uses of chlorpromazine in mental hospital patients. *Br Med J*, 4918: 879-82

136. (López Méndez, 2012) López Méndez E, Costa Cabanillas M. 2012. Desvelar el secreto de los enigmas, despatologizar la psicología clínica. Papeles del Psicólogo. 33: 162-171
137. (López-Muñoz, 2005) López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. 2005. History of the Discovery and clinical introduction of chlorpromazine. Ann Clin Psychiatry, 17:113-35.
138. (Lowe-Ponsford, 2000) Lowe-Ponsford FL, Baldwin DS. 2000. Off label prescribing by psychiatrists. Psychiatric Bulletin; 24:415-7
139. (Mark, 2010) Mark TL. 2010. For what diagnoses are psychotropic medications being prescribed?: a nationally representative survey of physicians. CNS Drugs; 24:319-26
140. (Mark, 2012) [Mark TL](#), [Kassed C](#), [Levit K](#), [Vandivort-Warren R](#). 2012. [An analysis of the slowdown in growth of spending for psychiatric drugs, 1986-2008](#). *Psychiatr Serv*; 63:13-8.
141. (Martínez Granados, 2005) Martínez Granados F, Moñino Martínez C, Pol Yanguas E, Ivorra Cano JM, Villar Malpica JL. 2005. Análisis de la correlación entre calidad de la prescripción de antipsicóticos y el estado clínico en pacientes con esquizofrenia. Farm Hosp 29:95-103
142. (Martínez Granados, 2014) Martínez Granados F. 2014. Uso inmoral del medicamento. Manual del superviviente nº 28 - El farmacéutico joven, marzo 2014, acceso el 02/07/2014 en <http://www.elfarmacéutico.es/el-farmacéutico-joven/manual-del-superviviente/uso-inmoral-del-medicamento>.
143. (Matar, 2013) [Matar HE](#), [Almerie MQ](#), [Sampson S](#). 2013. [Fluphenazine \(oral\) versus placebo for schizophrenia](#). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 17;7:CD006352. doi: 10.1002/14651858.CD006352.pub2.
144. (May, 1981) May PR, Tuma AH, Dixon WJ, Yale C, Thiele DA, Kraude WH. 1981. Schizophrenia. A follow-up study of results of five forms of treatment. Arch Gen Psychiatr; 38:776-84
145. (Mayet, 2004) Mayet S, Smith M, Olajide D. 2004. La lógica de los hábitos prescriptivos de los psiquiatras. Eur J Psychiat (Esp); 18:187-92
146. (Mc Glashan, 1996) Mc Glashan TH, Johannessen JO. 1996. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. Schizophr Bull; 22:201-22.
147. (Mc Glashan, 2003) Mc Glashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller TJ, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman R, Lindborg S, Tohen M, Breier A. 2003. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. I. Study, rationale and desing. Schizophr Res; 61:7-18
148. (Mc Glashan, 2006) Mc Glashan TH, Zypursky RE, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A. 2006. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry; 163:790-9
149. (Mc Gorry, 2002) Mc Gorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, Mc Donald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. 2002. Randomized controlled trial of intervention designed to reduce risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry; 59:921-8
150. (Medrano, 2009) Medrano J, Pacheco L, Zardoya MJ. 2009. Uso no autorizado de psicofármacos. El nuevo Real Decreto 1015/2009. Norte de Salud Mental; 35:79-88.
151. (Melle, 2004) Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannessen JO, Opjordsmoen S, Simonsen E, Rund BR, Vaglum P, Mc Glashan T. 2004. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. Arch Gen Psychiatry; 61:143-50

152. (Melle, 2005) Melle I, Haahr U, Friis S, Hustoft K, Johannessen JO, Larsen TK, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, Mc Glashan T. 2005. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis – effects on baseline social functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*; 112:469-73
153. (Mendel, 2009) Mendel R, Hamann J, Traut-Mattausch E, Jonas E, Heres S, Frey D, Kissling W. 2009. How psychiatrists inform themselves and their patients about risks and benefits of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand*; 120:112-9
154. (Mendel, 2010) Mendel R, Hamann J, Traut-Mattausch E, Bühner M, Kissling W, Frey D. 2010. What would you do if you were me, doctor? Randomised trial of psychiatrists personal versus professional perspectives on treatment recommendations. *Br J Psychiatry*; 197:441-7
155. (Meng, 2013) Meng X, D'Arcy C, Tempier R. 2013. Trends in psychotropic use in Saskatchewan from 1983 to 2007. *Can J Psychiatry*; 58:426-31.
156. (Miller, 2008) Miller DD, Caroff SN, Davis Sm, Rosenheck RA, Mc Evoy JP, Saltz BL, Riggio S, Chakos MH, Swartz MS, Keefe RSE, Stroup TS, Lieberman JA, Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators. Extrapiramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*; 193:279-88
157. (Miyar, 2013) Miyar J, Adams CE. 2013. Content and quality of 10000 controlled trials in schizophrenia over 60 years. *Schizophr Bull*; 39:226-9
158. (Mizrahi, 2005) Mizrahi R, Bagby RM, Zipursky RB, Kapur S. 2005. How antipsychotics work: the patients' perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 29:859-64
159. (Moncrieff, 2006a) Moncrieff J. 2006. Why is it so difficult to stop psychiatric drug treatment?. It may be nothing to do with the original problem. *Medical Hypotheses*; 67:517-23
160. (Moncrieff, 2006b) Moncrieff J. 2006 Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse- *Acta Psychiatr Scand*, 114:3-13
161. (Moncrieff, 2008) Moncrieff J. 2008. *The myth of the chemical cure: a critique of psychiatric drug treatment*. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2008. ISBN-13: 978-0230574328
162. (Moncrieff, 2009a) Moncrieff J. 2009. A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry*; 17:214–25
163. (Moncrieff, 2009b) Moncrieff J, Cohen D. 2009. How do psychiatric drugs work?. *Br Med J*; 338:1535-7; doi.10.1136/bmj.b1963
164. (Moncrieff, 2009c) Moncrieff J, Cohen D, Mason JP. 2009. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatr Scand*; 120:102-11
165. (Moncrieff, 2013) Moncrieff J, Cohen D, Porter S. 2013. The psychoactive effects of psychiatric medication: the elephant in the room. *J Psychoactive Drugs*; 45:409-15
166. (Moore, 2007) Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, Mc Evoy JP, Robinson DG, Schooler TS, Shon S, Stroup TS, Miller AL. 2007. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia 2006 update. *J Clin Psychiatry*; 68:1757-62
167. (Moritz, 2013) Moritz S, Favrod J, Andreou C , Morrison AP, Bohn F, Veckenstedt R, Tonn P, Karow A. 2013. Beyond the usual suspects: positive attitudes towards positive symptoms is associated with medication noncompliance in psychosis. *Schizophr Bull*; 39:917-22
168. (Morss, 1993) Morss SE, Lenert LA, Faustman WO. 1993. The side effects of antipsychotic drugs and patients' quality of life: patient education and preference assessment with computers and multimedia. *Proc Annu Symp Comput Apply Med Care*:17-21

169. (Moynihan, 2002) Moynihan R, Heath I, Henry D. 2002. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *Br Med J*; 324:886–91;
170. (Mueser, 2004) Mueser KT, Mc Gurk SR. 2004. Schizophrenia. *Lancet*; 363:2063-72
171. (Mullins-Sweatt, 2012) Mullins-Sweatt SN, Bernstein DP, Widiger TA. 2012. Retention or deletion of personality disorder diagnoses for DSM-5: an expert consensus approach. *J Pers Disord*; 26: 689–688
172. (Muscatello, 2011) Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Bellinghieri PM, Scimeca G, Cacciola M, Campolo D, Settireni S, Zoccali R. 2011. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*; 25:667-74
173. (National Collaborating Centre for Mental Health, 2010) National Collaborating Centre for Mental Health, 2010, NICE. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care National Clinical Guideline Number 82, 2010 ISBN:- 978-1-85433-479-4
174. (Newcomer, 2006) Newcomer JW, Haupt DW. 2006. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*; 51:480-91
175. (Offidani, 2013) Offidani E, Guidi J, Fava GA. 2013. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*; 83:355-62
176. (Olfson, 2012) Olfson M, Blanco C, Liu SM, Wang S, Correll CU. 2012. National trends in the office-based treatment of children adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*; 69:1247-56
177. (Organización Mundial de la Salud, 1992) Organización Mundial de la Salud, 1992, CIE-10 clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. ed. Meditor. ISBN 84-87548-12-1; Madrid, 1992
178. (Owewn, 2000) Owewn RR, Thrusch CR, Krichner JE, Fischer EP, Booth BM. 2000. Performance measurement for schizophrenia: adherence to guidelines for antipsychotic dose. *Int J Qual Health Care*; 12:475-82
179. (Ozbilem, 2009) Ozbilem M, Adams CE. 2009. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol*; 29:141-6
180. (Palomo; 2009) Palomo T, Jiménez-Arriero MA. 2009. Manual de psiquiatría -, asociación española de neuropsiquiatría ISBN: 978-84-691-8569-8; Madrid 2009
181. (Papanikolaou, 2004). Papanikolaou PN, Churchill R, Wahlbeck K, Ioannidis JPA. 2004. Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. *Am J Psychiatry*; 161:1692-7
182. (Paula-Pérez, 2012) Paula-Pérez I. 2012. Diagnóstico diferencial entre el espectro autista y el espectro esquizofrénico. *Rev Neurol*; 54(Supl1):S51-62
183. (Peralta 2005). Peralta V. 2005. Ensayos clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica. *An Sist Sanit Navar*; 28:7-16
184. (Perkins, 1999) Perkins DO.1999. Adherence to antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry*; 60(S21):S25-30
185. (Perkins, 2005) [Perkins DO](#), [Gu H](#), [Boteva K](#), [Lieberman JA](#). 2005. [Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis](#). *Am J Psychiatry*; 162:1785-804.
186. (Phillips, 2009) Phillips LJ, Nelson B, Yuen HP, Francey SM, Simmons M, Stanford C, Ross M, Kelly D, Baker K, Conus P, Amminger P, Trumpler F, Yun Y, Lim M, Mc Nab C, Yung AR, Mc Gorry PD. 2009.

- Randomized controlled trial of intervention for young people at ultra-high risk of psychosis, study design and baseline characteristics. *Aus N Z J Psychiatry*; 43:818-29
187. (Pol Yanguas, 2013) Pol Yanguas E. 2013. Paciente con esquizofrenia tratado con ziprasidona y clozapina. *Farmacéuticos comunitarios*; 5:60-73
 188. (Procyshyn, 2010) Procyshyn RM, Honer WG, Wu TK, Ko RW, Mc Isaac SA, Young AH, Johnson JL, Barr AM. 2010. Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. *J Clin Psychiatry*; 71:566-73.
 189. (Quintero, 2011) Quintero J, Barbudo del Cura E, López-Ibor MI, López-Ibor JJ. 2011. La evolución del concepto de esquizofrenia resistente al tratamiento. *Actas Esp Psiquiatr*; 39:236-50
 190. (Rappaport, 1978) Rappaport M, Hopkins H, Hall K, Belleza T, Silverman J. 1978. Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated?. *Int Pharmacopsychiatry*; 13:100-11
 191. (Raven, 2012) [Raven M](#), [Parry P](#). 2012. Psychotropic marketing practices and problems: implications for DSM-5. *J Nerv Ment Dis*; 200:512-6
 192. (Read, 2014) Read J, Cartwright C, Gibson K. 2014. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Research*; 216:67-73
 193. (Reilly, 2000) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. 2000. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355:1048-52
 194. (Remington, 2013) Remington G, Teo C, Mann M, Hahn M, Fonssias G, Aqid Q. 2013. Examining levels of antipsychotic adherence to better understand non-adherence. *J Clin Psychopharmacol*; 33:261-3
 195. (Roncero, 2009) Roncero C, Rodríguez-Urrutia A, Grau-López L, Casas M. 2009. Trastornos del control de impulsos y tratamiento con antiepilépticos. *Actas Esp Psiquiatr*; 3:205-12
 196. (Ruhrmann, 2007) Ruhrmann S, Bechdolf A, Kühn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, Maurer K, Gaebel W, Möller HJ, Maier W, Klosterkötter J, LIPS study group. 2007. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry, Suppl 51*; S88-95.
 197. (Saha, 2007) Saha S, Chant D, Mc Grath J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia. Is the differential gap worsening over time?. *Arch Gen Psychiatry*; 64:1123-31
 198. (Salinas Alemany, 1995) Salinas Alemany E, Sirvent Ochado M, Gallego Sánchez M, García Navarro M, Muñoz Ruiz MA, Sanchez Eixieres MR, Valverde Martínez JA, Pol Yanguas E. 1995. Evaluación del uso de antipsicóticos y antiparkinsonianos en pacientes crónicos institucionalizados. *Farm Hosp*; 19:137-44
 199. (Salomon, 2013) Salomon C, Hamilton B. 2013. "All roads lead to medication?". Qualitative responses from an Australian first-person survey of antipsychotic discontinuation. *Psychiatr Rehabil J*; 36:160-5.
 200. (San Emeterio, 2003) San Emeterio M, Aymerich M, Faus G, Guillamón I, Illa JM, Lalucat L, Martínez C, Sánchez I, Teixadó M. 2003. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. *Agència d' Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*. Barcelona 2003
 201. (Schooler, 1967) Schooler NR, Goldberg SC, Boothe H, Cole JO. 1967. One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*; 123:986-95
 202. (Secades, 2003) Secades R, Rodríguez E, Valderrey J, Fernández JR, Vallejo G, Jiménez JM. 2003. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a atención primaria en el Principado de Asturias (España). *Psicothema*; 15:650-5,
 203. (Seeman, 2011) Seeman P. 2011. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2high receptors. *CNS Neuros Ther*; 2:118-32

204. (Sempere, 2014) Sempere E, Salazar J, Palop V, Vicens C. 2014. Evolución de la utilización de antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos en la Comunidad Valenciana, periodo 2000-2010. Atención Primaria, doi:10.1016/j.aprim.2013.11.006
205. (Sen, 2012) Sen S, Prabhu M. 2012. Reporting bias in industry-supported medication trials at the American Psychiatric Association meeting. *J Clin Psychopharmacol*; 32:435.
206. (Shepherd, 1972) Shepherd M, Lader M, Rodnight R. 1972. Psicofarmacología clínica. Ed. Acribia, Zaragoza, 1972
207. (Simon 2012) Simon J. 2012. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*; 44:335-47
208. (Sociedad Española de Psiquiatría; 2009) Sociedad Española de Psiquiatría, 2009 Manual del residente en psiquiatría, tomo II. Sociedad española de psiquiatría, Asociación española de psiquiatría y sociedad española de psiquiatría biológica, ISBN: 978-84-693-2269-7, Madrid, 2009
209. (Spielmans, 2010) Spielmans GI, Parry PI. 2010. From evidence-based Medicine to marketing-based Medicine: Evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry*; 7:13-29
210. (Stafford, 2013) Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. 2013. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*; 346:f185. doi: 10.1136/bmj.f185.
211. (Stahl; 2013) Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, O'Day JA, Dardashti LJ, Warburton KD. 2013. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectrums*, 18: 150-162.
212. (Staller, 2005) [Staller JA](#), [Wade MJ](#), [Baker M](#). 2005. Current prescribing patterns in outpatient child and adolescent psychiatric practice in central New York. [J Child Adolesc Psychopharmacol](#);15:57-61.
213. (Stephenson, 2013) [Stephenson CP](#), [Karanges E](#), [Mc Gregor IS](#). 2013. [Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011](#). [Aust N Z J Psychiatry](#), 47:74-87
214. (Strange, 2001) Strange PG. 2001. Antipsychotic drugs: importance of dopamina receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol Rev*; 53:119-33
215. (Thigpen, 2013) Thigpen J, Miller SE, Pond BB. 2013. Behavioral side effects of antiepileptic drugs *US Pharm*; 38:S15-20
216. (Thorley, 1998) Thorley B, Adams C. 1998. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *Br Med J*; 317:1181-4
217. (Tiihonen, 2009) Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*; 374: 620-7
218. (Torres, 2013) Torres US, Portella-Oliveira E, Bogwardt S, Basatto GF. 2013. Structural brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel-based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta-analysis. *BMC Psychiatry*; 13:342; doi: 10.1186/1471-244X-13-342
219. (Turner, 2012) Turner EH, Knoopfmacher D, Shapley L. 2012. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing the published literature to the US Food and Drug Administration Database. *Plos Med* 9(3):e1001189. Doi.101371/journal.pmed.10001189
220. (Uchida; 2009) Uchida H, Mamo DC. 2009. Dosing of antipsychotics in schizophrenia across the life-spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 33:917-20
221. (van Os, 2009) van Os J, Kapur S. 2009. Schizophrenia. *Lancet*; 374:635-45

222. (Velligan, 2010) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. 2010. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J. Psychiatr Pract*; 16:306-24
223. (Weinmann, 2008) Weinmann S, Hoerger S, Erath M, Kilian R, Gaebel W, Becket T. 2008. Implementation of a schizophrenia practice guideline: clinical results. *J Clin Psychiatry*; 69:1299-306
224. (Viguera, 1997) Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. 1997. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*; 54:49-55
225. (Vinogradov, 2009) Vinogradov S, Fisher M, Warm H, Holland C, Kirshner MA, Pollock BG. 2009. The cognitive cost of anticholinergic burden: decreased response to cognitive training in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 166:1055-62)
226. (Wong, 1986) Wong DF, Wagner HN, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JK, Malat J, Williams JA, O'Tuama LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A. 1986. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*; 234: 1558-63
227. (Wunderink, 2007) [Wunderink L](#), [Nienhuis FJ](#), [Sytema S](#), [Slooff CJ](#), [Knegtering R](#), [Wiersma D](#). 2007. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. [J Clin Psychiatry](#); 68:654-61.
228. (Wunderink, 2013) Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. 2013. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy. Long-term follow up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*; 70:913-20
229. (Wyatt, 1991) Wyatt RJ. 1991. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*; 17:325-51
230. (Yung, 2011) Yung AR, Phillips LJ, Nelson B, nelson B, Francey SM, PanYuen H, Simmons MB, Ross ML, Grad Dip DK, Baker K, Amminger GP, Berger G, Thompson AD, Thampi A, Mc Gorry PD. 2011. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry*; 72:430-40