

# EFECTIVIDAD DE LOS MODERNOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS: ¿AVANCE TERAPÉUTICO O MÁS DE LO MISMO?

## EFFECTIVENESS OF MODERN ANTIPSYCHOTIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA AND OTHER PSYCHOTIC DISORDERS: THERAPEUTIC PROGRESS OR MORE OF THE SAME?

Héctor González-Pardo

Universidad de Oviedo

Los antipsicóticos o neurolépticos son los fármacos con la mayor eficacia conocida para tratar los síntomas psicóticos en la esquizofrenia y otros trastornos mentales relacionados. A pesar de los avances en la terapia farmacológica de la esquizofrenia durante las dos últimas décadas, la calidad de vida en la gran mayoría de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia crónica se mantiene por debajo de la normalidad. Recientes ensayos clínicos no subvencionados por empresas farmacéuticas sobre la efectividad y la relación coste-beneficio de las distintas clases de fármacos antipsicóticos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia, indican que no existen grandes diferencias entre los modernos antipsicóticos atípicos o de segunda generación y los convencionales en cuanto a eficacia, tasa de abandono o calidad de vida. Estos resultados evidencian nuestro desconocimiento sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, pero también estimulan la investigación de nuevas dianas farmacológicas, tratamientos psicológicos e intervenciones psicosociales alternativas.

**Palabras clave:** Antipsicóticos, esquizofrenia, efectividad

Antipsychotic or neuroleptic drugs are the most effective medications known to treat psychotic symptoms in schizophrenia and related mental disorders. Despite progress in the pharmacological therapy of schizophrenia during the last two decades, the quality of life in most patients diagnosed with schizophrenia remains under normal levels. Recent clinical trials not sponsored by the pharmaceutical industry on the effectiveness and cost-utility of different classes of antipsychotics indicate that there are no substantial differences between modern second generation or atypical antipsychotics and older conventional ones regarding discontinuation rates, efficacy, or quality of life. These results evidence our lack of knowledge on the physiopathology of schizophrenia, but also stimulate research of novel pharmacological targets, psychological treatments, and alternative psychosocial interventions.

**Key Words:** Antipsychotic drugs, schizophrenia, effectiveness

**T**radicionalmente, se suele considerar que la introducción clínica en 1952 de los primeros fármacos neurolépticos como la clorpromazina para el tratamiento de la agitación maníaca y la esquizofrenia supuso un avance crucial en el campo de la Psiquiatría. A pesar de que frecuentemente se atribuye la disminución progresiva del número de pacientes ingresados en instituciones mentales a la introducción de estos fármacos principalmente en los EE.UU., en realidad diversos motivos sociales, políticos y económicos no relacionados con la eficacia de los neurolépticos desencadenaron el conocido fenómeno de la "desinstitucionalización psiquiátrica" (González Pardo y Pérez Álvarez, 2007). No obstante, no cabe duda de que los fármacos neurolépticos representaron y representan en la actualidad un significativo avance terapéutico para el tratamiento

sintomático de la esquizofrenia. Los primeros neurolépticos fueron descubiertos por casualidad (o mejor habría que decir *serendipity*, vocablo inglés que indica algo que se halla por azar y sagacidad cuando no se busca originalmente) en la investigación y uso de fármacos con potencial antihistamínico para el tratamiento de reacciones alérgicas y para evitar reacciones de estrés fisiológico durante la cirugía mayor (Healy, 2002).

El término neuroléptico, literalmente "que se aferra o ata a los nervios", fue acuñado por los psiquiatras franceses Delay y Deniker, a los que se les atribuye la introducción de la clorpromazina para el tratamiento de la esquizofrenia. Aunque actualmente en desuso, este término describe perfectamente el efecto neurológico y psíquico de estos fármacos, ya que causan una disminución general de los movimientos espontáneos y un estado de indiferencia emocional ante el entorno. Este efecto neuroléptico es comúnmente considerado como terapéutico sobre todo en los pacientes agitados o agresivos, muchos de los cuales suelen padecer síntomas psicóticos. El potencial terapéuti-

co de los neurolépticos es patente en el tratamiento de los conocidos como síntomas positivos de la esquizofrenia, ya que suelen atenuar el impacto psíquico de las ideas delirantes, las alucinaciones auditivas, la agitación o la ansiedad. Con la administración prolongada de antipsicóticos en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia, se aprecia también una mejoría en otros síntomas como el pensamiento desorganizado, la conducta inapropiada o una disminución de las recaídas en forma de brotes psicóticos. Por ello, actualmente se tiende habitualmente a denominar a estos fármacos como 'antipsicóticos', ya que disminuyen estos síntomas psicóticos pero no los eliminan totalmente. Sin embargo, otros síntomas más devastadores y duraderos de la esquizofrenia como la disminución de la emotividad, aislamiento social, falta de iniciativa o motivación, anhedonia o pobreza del lenguaje (llamados síntomas negativos), trastornos cognitivos o del estado de ánimo, no mejoran apreciablemente o incluso empeoran con el tratamiento crónico con antipsicóticos (Miyamoto, Duncan, Marx y Lieberman, 2005).

Aunque las estimaciones de eficacia clínica de los antipsicóticos clásicos o convencionales varían ampliamente según el criterio clínico empleado, en general se estima que sólo un tercio de los pacientes esquizofrénicos responde favorablemente a estos fármacos integrándose socialmente o laboralmente, otro tercio responde parcialmente mejorando sus síntomas pero experimentando recaídas que requieren hospitalización en algún momento y precisando asistencia social (Lewander, 1992). Por último, el tercio restante no responde a los antipsicóticos o lo hace mínimamente (Meyer y Quenzer, 2005; Kane, 1996). Por ejemplo, algunos estudios de meta-análisis muestran que se observa una tasa de recaída del 55% en pacientes esquizofrénicos que reciben un placebo, mientras que dicha tasa disminuye al 21% en los tratados crónicamente con antipsicóticos, lo que indica una eficacia neta de los antipsicóticos de un 34% frente al placebo desde este punto de vista (Davis et al., 1993). A pesar de su limitada eficacia, múltiples estudios han mostrado que la clorpromazina y otros neurolépticos clásicos son más eficaces que un placebo o la psicoterapia por sí misma en el tratamiento y la profilaxis de los brotes psicóticos en pacientes con esquizofrenia (Davis et al., 1993; May et al., 1981; Prien y Cole, 1968).

Desafortunadamente, la tasa de abandono del tratamiento con neurolépticos es muy elevada, debido no sólo a su moderada eficacia para el tratamiento de las psicosis, sino

más bien a la gran incidencia de efectos secundarios adversos asociados (van Putten, 1974). Entre otros muchos, destacan los conocidos como síntomas extrapiramidales (SEPs) que se observan en casi el 75% de los pacientes con esquizofrenia que reciben tratamientos prolongados con antipsicóticos, en forma de trastornos del movimiento como la discinesia tardía, las distonias, o las acinesias / bradicinesias de tipo Parkinsoniano, a los que se suma la acatisia, una sensación subjetiva de inquietud motora.

### LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

A finales de los años 80 el abordaje farmacológico de la esquizofrenia pareció cobrar un nuevo rumbo con la reintroducción de la clozapina en Europa para el tratamiento de la esquizofrenia resistente a los neurolépticos convencionales. En diversos ensayos clínicos aleatorizados se logró demostrar que la clozapina tendría características farmacológicas únicas al mostrar una mayor eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia resistente y también una mínima incidencia de SEPs (Kurz, Hummer, Oberbauer y Fleischhacker, 1995; Kane, Honigfeld, Singer y Meltzer, 1988). Sin embargo, la clozapina se asocia con riesgo de agranulocitosis potencialmente mortal, sedación, hipotensión e incremento de peso. A partir de entonces, se han desarrollado diversos fármacos antipsicóticos en un intento de imitar a la clozapina en cuanto a sus propiedades farmacológicas y terapéuticas, que generalmente se suelen conocer como antipsicóticos de segunda generación o "atípicos": risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulpride, ziprasidona, etc.

No existe un consenso actual sobre el criterio de atipicidad entre los especialistas frente a los neurolépticos o antipsicóticos convencionales. Para algunos, la atipicidad se basaría en sus distintas propiedades farmacológicas, dado que suelen ser antagonistas o producen el bloqueo no sólo de receptores para la dopamina (sobre todo el tipo D2), sino también de distintos receptores de la serotonina incluso con mayor afinidad (tipo 5HT-2). Sin embargo este criterio se incumple por ejemplo para el amisulpride, ya que no tiene tanta afinidad para la serotonina, sino más bien para distintos receptores de la dopamina (tipos D2 y D3). Para otros, se basaría en su menor incidencia para causar SEPs en comparación con los neurolépticos convencionales como el haloperidol (neuroléptico de alta potencia prototípico junto con la clorpromazina). Quizás con la excepción de la clozapina, estos SEPs aparecen cuando se emplean dosis tera-

péuticas moderadamente elevadas de la risperidona u otros antipsicóticos atípicos. Por último, otros especialistas señalan su pretendida mayor eficacia para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia en comparación con los neurolépticos convencionales (Davis, Chen y Glick, 2003). No obstante, el menor riesgo de SEPs con el uso de antipsicóticos atípicos ha promovido su uso como agentes terapéuticos de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos por la mayoría de los clínicos, desplazando actualmente a los antipsicóticos convencionales a pesar de su elevado coste.

Debido en parte al enorme coste para el sistema sanitario, el tema de la eficacia de los antipsicóticos atípicos ha sido hasta ahora ampliamente debatido, sobre todo teniendo en cuenta la descripción de sus nuevos efectos adversos como la obesidad, hiperlipidemia, diabetes, resistencia a la acción de la insulina e hipercolesterolemia (conjunto de síntomas conocidos como “síndrome metabólico”) y el mayor riesgo asociado de trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares en general (Lieberman, 2004). Por otra parte, la supuesta mayor eficacia terapéutica de los antipsicóticos atípicos en general para el tratamiento de la esquizofrenia frente a los neurolépticos convencionales ha sido cuestionada por diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas hace años (Bagnall et al., 2003; Leucht, Wahlbeck, Hamann y Kissling, 2003; Geddes, Freemantle, Harrison y Bebbington, 2000). Parece ser que en la mayoría de estudios comparativos de eficacia terapéutica y tolerancia de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales arrojaban resultados muy variables e incluso contradictorios, en función del tipo de antipsicótico convencional de referencia –que suele ser el haloperidol, neuroléptico de elevada potencia con un alto riesgo para causar SEPs– y la dosis utilizada, que suele ser muy elevada.

### EFFECTIVIDAD FRENTE A EFICACIA

Si esto último es cierto, ¿cómo explicar la generalmente asumida afirmación de que los antipsicóticos atípicos o de segunda generación son más eficaces para tratar no sólo los síntomas negativos de la esquizofrenia, sino también los trastornos anímicos y cognitivos asociados, pero no la calidad de vida?. Recientemente distintos investigadores y clínicos han ofrecido una posible solución a esta paradoja al emplear medidas de efectividad y no simplemente de eficacia para establecer el verdadero

valor terapéutico de los antipsicóticos. La efectividad hace referencia a la eficacia en condiciones de uso habitual y en pacientes no seleccionados que padecen cierto trastorno o enfermedad. Sin embargo, en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que son el principal y único instrumento empleado para establecer experimentalmente la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos o terapéuticos en seres humanos, no se contempla la efectividad. Al contrario que en la efectividad o eficacia “en el mundo real”, la eficacia en los ECA se establece a lo sumo en muestras muy limitadas de pacientes que no suelen superar el millar de individuos, seleccionados cuidadosamente a fin de que presenten pocas o ninguna otra patología asociada, con cuadros clínicos muy definidos o prototípicos, que además son evaluados a corto plazo en un entorno controlado como los centros sanitarios. Por tanto, es razonable suponer que los resultados de efectividad sean inferiores a los de eficacia terapéutica, dado el gran número de factores que afectan negativamente a la eficacia de los psicofármacos en la vida real.

### LOS INESPERADOS RESULTADOS DE LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD DE ANTIPSICÓTICOS

A finales del pasado año, se publicaron los resultados iniciales de dos grandes estudios multicéntricos que por primera vez analizan la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, y que de manera excepcional no fueron financiados por compañías farmacéuticas sino con fondos públicos (Lieberman, 2006). Se trata de los ensayos clínicos de antipsicóticos y la efectividad de intervención (CATIE) promovidos por el Instituto Nacional de la Salud Mental en los EE. UU., y del estudio de coste-utilidad de los últimos fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia (CUtlASS 1).

Resumidos en la Tabla 1, aparecen las características particulares del diseño experimental de ambos estudios. Cabe destacar el original diseño de los ensayos CATIE para conseguir establecer las condiciones habituales de uso y prescripción de los antipsicóticos, que se subdividen en tres fases consecutivas. En la primera, se trata de un diseño a doble ciego aleatorizado en cuanto a la asignación de tratamientos, en los que se asignan los pacientes con esquizofrenia al tratamiento con un antipsicótico convencional o de primera generación (perfenazina), o de segunda generación (olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona). En el caso en

que los pacientes abandonen el tratamiento en la primera fase, se les deja participar en un estudio en el que se compara la clozapina frente a otros antipsicóticos atípicos –llamada vía de la eficacia– o bien otro en el que se comparan entre sí los antipsicóticos atípicos salvo la clozapina –vía de la tolerabilidad–. Este estudio tiene la particularidad adicional de que la variable principal de análisis es la tasa de abandono, que se usó como índice general de la efectividad del tratamiento. Mediante una serie de cuestionarios, la tasa de abandono pudo ser valorada en términos de falta de eficacia terapéutica, o asociada con la intolerancia a los efectos secundarios.

En contra de la hipótesis inicial de los autores de estos ensayos, los resultados de estas dos primeras fases de

los ensayos CATIE (Tabla 2), mostraron que la tasa de abandono fue muy elevada en general para todos los tipos de antipsicóticos, con grandes variaciones individuales. Además, no se apreciaron grandes diferencias en cuanto la efectividad de todos los antipsicóticos utilizados. Así, aunque la olanzapina fue ligeramente más eficaz que el resto de antipsicóticos (con la excepción de la clozapina), sin embargo tuvo una elevada tasa de abandono por sus efectos adversos como el incremento de peso y otros trastornos endocrinos (Nasrallah, 2006; McEvoy et al., 2006; Lieberman et al., 2005). Los antipsicóticos atípicos como la clozapina confirman su eficacia superior sólo en aquellos pacientes que muestran resistencia al tratamiento con otros antipsicóticos.

TABLA 1 DISEÑO EXPERIMENTAL DE LOS DOS PRIMEROS ENSAYOS SOBRE EFECTIVIDAD DE ANTIPSICÓTICOS		
País	CATIE EE.UU.	CULASS 1 Reino Unido
Promotor público	<i>National Institute of Mental Health</i>	<i>National Health Service</i>
Variable clínica primaria evaluada	Abandono de la medicación	Calidad de vida
Diagnóstico	100% esquizofrenia	75% esquizofrenia, 25% otras psicosis
Duración	18 meses	12 meses
Número de sujetos	1.460	227
Procedimiento de enmascaramiento	A doble ciego	Abierto para pacientes y médicos, pero ciego para evaluadores
Nº de centros participantes	57	14
Inclusión de pacientes con primer episodio psicótico	No	Sí (13%)
Antipsicóticos utilizados	4 ASG, 1 APG (20% sujetos, perfenazina)	4 ASG, 15 APG (50% sujetos)
Porcentaje de pacientes con tratamiento previo con antipsicóticos	74%	99%
Duración media del trastorno	16 años	14 años
Basado en Constantine y Tandon (2007). CATIE: <i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i> CULASS: <i>Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study</i> ASG: Antipsicótico de segunda generación o atípico APG: Antipsicótico convencional o de primera generación.		

TABLA 2 RESUMEN DE RESULTADOS PRINCIPALES OBTENIDOS EN LOS ENSAYOS CATIE
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tras finalizar la Fase I, un elevado porcentaje de pacientes abandonaron la medicación (74%) por decisión propia (24%), seguida por falta de eficacia (24%), intolerancia a efectos adversos (15%) y otras razones (6%).</li> <li>✓ Máximo porcentaje abandona la olanzapina (19%), seguido por perfenazina (16%), quetiapina y ziprasidona (15% cada una) y risperidona (10%).</li> <li>✓ Razones para el abandono: síndrome metabólico-ganancia de peso (olanzapina), SEPs (perfenazina).</li> <li>✓ Tiempo medio para el abandono: máximo en olanzapina (9,2 meses) frente al resto (entre 3,5 y 5,6 meses).</li> <li>✓ Duración de tratamiento con éxito: mayor en olanzapina (3 meses) frente al resto (0,5-1,5 meses).</li> <li>✓ Fase II, eficacia mayor con clozapina (56% abandono) frente a olanzapina (72%), risperidona (86%) y quetiapina (93%).</li> <li>✓ Fase II, tolerancia similar, aunque mejor en risperidona (64% abandono) frente a olanzapina (67%), ziprasidona (77%) y quetiapina (84%).</li> </ul>

TABLA 3 RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS ENSAYOS CULASS 1
<p><b>Rama I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudio de 1 año de duración, comparando relación coste-utilidad en APG y ASG para el tratamiento de la esquizofrenia.</li> <li>✓ APG y ASG iguales en efectividad general y calidad de vida, sin diferencias en efectos secundarios.</li> </ul> <p><b>Rama II</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Estudio durante 1 año, comparando clozapina frente a otros ASG en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento.</li> <li>✓ Clozapina significativamente más efectiva que otros ASG (<math>P &lt; 0,02</math>), pero no en la mejora de la calidad de vida (<math>P = 0,08</math>).</li> </ul>

Por otra parte, todos los fármacos antipsicóticos produjeron una modesta mejora en la función psicosocial medida con escalas de calidad de vida, sin diferencias significativas entre antipsicóticos de primera o segunda generación (Swartz et al., 2007). En estos momentos, la fase 3 de los ensayos CATIE se está realizando aún. En esta última fase, se incluyen pacientes que abandonaron la fase 2, a quienes se les tratará en un diseño abierto a tratamiento con uno o dos de los antipsicóticos convencionales y atípicos utilizados (incluyendo el novedoso aripiprazol). Es esperable que, de acuerdo con otros meta-análisis publicados, el antipsicótico de "tercera generación" aripiprazol no ofrezca ventajas en cuanto a tolerabilidad o eficacia respecto a los demás antipsicóticos clásicos o atípicos (El-Sayeh y Morganti, 2006).

El segundo estudio de efectividad y coste más reciente (CULASS 1) realizado en el Reino Unido confirma los resultados de los ensayos CATIE norteamericanos (Tabla 3). También en contra de la hipótesis inicial de los investigadores, en cuanto a efectividad y calidad de vida los antipsicóticos atípicos o de segunda generación son similares a los neurolépticos clásicos (Jones et al., 2006). Este estudio fue bastante exhaustivo en cuanto a la evaluación de la efectividad, valorada en seis escalas distintas dirigidas al paciente o al evaluador, junto con otra escala de calidad de vida. Ni siquiera la clozapina fue significativamente mejor que el resto de antipsicóticos atípicos en cuanto a calidad de vida, pero destacaba en su eficacia general para reducir los síntomas psicóticos. Los resultados de ambos ensayos clínicos y los de meta-análisis anteriores indican que la diferencia en eficacia y tolerabilidad entre distintas clases de antipsicóticos ha sido exagerada, y no justifican la elección de antipsicóticos atípicos como primera elección para el tratamiento de la esquizofrenia en términos de coste-beneficio.

Por si esto fuera poco, otros resultados de los ensayos CATIE y meta-análisis recientes desaconsejan el uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los síntomas psicóticos o la agitación asociadas con demencias como la enfermedad de Alzheimer, por su falta de eficacia y riesgo de muerte por trastornos cardiovasculares (Ballard y Waite, 2007; Schneider et al., 2006)

En conclusión, estos nuevos estudios subrayan la importancia de individualizar el tratamiento con antipsicóticos, por la gran variabilidad de respuesta y tasa de abandono encontrada. Asimismo, confirman los beneficios del cambio de fármaco antipsicótico en ciertos pacientes con es-

quizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. También indican que, salvo en pacientes con mayor riesgo o presencia de SEPs, se justificaría el uso en primera instancia de antipsicóticos convencionales, por su similar efectividad y bajo coste. Finalmente, estos inesperados resultados sobre la modesta efectividad del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, deberían promover un replanteamiento del abordaje farmacológico actual de la esquizofrenia. Parece que la clave terapéutica no residiría tanto en la ya conocida modulación directa o indirecta de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica cerebral, que es el mecanismo de acción común a todos los por los antipsicóticos desarrollados hasta ahora. A su vez, la elevadísima tasa de abandono de la medicación antipsicótica, junto con su mínima incidencia sobre la deteriorada calidad de vida en los pacientes con esquizofrenia, evidencian la urgente necesidad de introducir nuevos fármacos o terapias más eficaces. Esperemos que los estudios de efectividad se extiendan a otros psicofármacos, y que fomenten la investigación sobre etiopatología de la esquizofrenia y otros graves trastornos mentales.

#### REFERENCIAS

- Bagnall, A.M., Jones, L., Ginnelly, L., Lewis, R., Glanville, J., Gilbody, S., Davies, L., Torgerson, D. y Kleijnen, J. (2003). A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technology Assessment*, 7(1), 1-193.
- Ballard, C. y Waite, J. (2007). Efectividad de los fármacos antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agresividad y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer (revisión Cochrane). En *La Biblioteca Cochrane Plus*, nº 1. Oxford, U.K.: Update Software, Ltd.
- Constantine, R.J. y Tandon, R. (2007). Antipsychotics equivalent? CULASS renews the debate. *Current Psychiatry*, 6(2), 58-78.
- Davis, J.M., Chen, N. y Glick, I.D. (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 60, 553-564.
- Davis, J.M., Kane, J.M., Marder, S.R., Brauder, B., Gierl, B., Schooler, N., Casey, D.E. y Hassan, M. (1993). Dose response of prophylactic antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 24-30.
- El-Sayeh, H.G. y Morganti, C. (2007). Aripiprazol para la esquizofrenia (revisión Cochrane). En *La Biblioteca Cochrane Plus*, nº 1. Oxford, U.K.: Update Software Ltd.

- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P. y Bebbington, P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal*, 321, 1371-1376.
- González Pardo, H. y Pérez Álvarez M. (2007). *La Invencción de Trastornos Mentales: ¿Escuchando al Fármaco o al Paciente?* (pp. 110-111). Madrid: Alianza Editorial (en prensa).
- Healy, D. (2002). *The Creation of Psychopharmacology*. (pp. 77-96). Cambridge MA, London: Harvard University Press.
- Jones, P.B., Barnes, T.R.E., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K.P., Murray, R.M., Markwick, A. y Lewis, S.W. (2006). Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of General Psychiatry*, 63, 1079-1087.
- Kane, J.M. (1996). Factors which can make patients difficult to treat. *British Journal of Psychiatry*, 31, 10-14.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. y Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789-796.
- Kurz, M., Hummer, M., Oberbauer, H. y Fleischhacker, W.W. (1995). Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 118(1), 52-56.
- Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J. y Kissling, W. (2003). New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361, 1581-1589.
- Lewander, T. (1992). Differential development of therapeutic drugs for psychosis. *Clinical Neuropharmacology*, 15 (Sup. A), 654A-655A.
- Lieberman, J.A. (2004). Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Primary Care Companion: Journal of Clinical Psychiatry*, 6 (sup. 2), 8-13.
- Lieberman, J.A. (2006). Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. A commentary on CUtLASS 1 and CATIE. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1069-1072.
- Lieberman, J.A., Stroup, S., McEvoy, J., Schwartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J. y Hsiao, J.K. (2005). Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.
- May, P.R., Tuma, A.H., Dixon, W.J., Yale, C., Thiele, D.A. y Krause, W.H. (1981). Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. *Archives of General Psychiatry*, 38, 776-784.
- McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., Stroup, T.S., Davis, S.M., Meltzer, H.Y., Rosenheck, R.A., Swartz, M.S., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, C.E., Severe, J. y Hsiao, J.K. (2006). Effectiveness of clozapine vs olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*, 163, 600-610.
- Meyer, J.S. y Quenzer, L.F. (2005). *Psychopharmacology: Drugs, The Brain, and Behavior*. (pp. 450-451). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.
- Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E. y Lieberman, J.A. (2005). Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10, 79-104.
- Nasrallah, H.A. (2006). CATIE's surprises. In antipsychotic's square-off, were there winners or losers? *Current Psychiatry*, 5(2), 49-65.
- Prien, R.F. y Cole, J.O. (1968). High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia: report of the National Institute of Mental Health- psychopharmacology research branch collaborative study group. *Archives of General Psychiatry* 18, 482-495.
- Schneider, L.S., Tariot, P.N., Dagerman, K.S., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Ismail, M.S., Lebowitz, B.D., Lyketsos, C.G., Ryan, J.M., Stroup, T.S., Sultzer, D.L., Weintraub, D. y Lieberman, J.A. (2006). Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer disease. *New England Journal of Medicine*, 355(15), 1525-1538.
- Swartz, M.S., Perkins, D.O., Stroup, T.S., Davis, S.M., Capuano, G., Rosenheck, R.A., Reimherr, F., McGee, M.F., Keefe, R.S.E., McEvoy, J.P., Hsiao, J.K. y Lieberman, J.A. (2007). Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *American Journal of Psychiatry*, 164, 428-436.
- Van Putten, T. (1974). Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Archives of General Psychiatry*, 31(1), 67-72.