

A E N

Asociación Española de Neuropsiquiatría

El uso de antipsicóticos en la psicosis. Alcance, limitaciones y alternativas



A E N

Asociación Española de Neuropsiquiatría

El uso de antipsicóticos en la psicosis. Alcance, limitaciones y alternativas

José A. Inchauspe Aróstegui^a y Miguel A Valverde Eizaguirre^b

^a Psiquiatra, Director del Centro de Salud Mental de San Juan.
Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea. Pamplona, España.

^b Psicólogo Clínico, Unidad de Hospitalización Psiquiátrica Sección A.
Complejo Hospitalario de Navarra. Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea.
Pamplona, España.



Edición: Asociación Española de Neuropsiquiatría
Magallanes, 1, Sótano 2, Local 4.
28015 Madrid, España.
Tel. 636725599. Fax 918473182.

ISBN: 978-84-95287-81-6
Maquetación: Gráficas Marí Montañana
Av. Blasco Ibáñez, 22. 46132 Almàssera (Valencia)



ÍNDICE

Resumen.....	7
Introducción	9
1.- Eficacia de los antipsicóticos.....	11
1.a.- Resultados y comparativa entre antipsicóticos.....	11
1.b. Estudios transculturales	17
1.c. Historiografía	17
1.c.a. Comparativa entre diversas épocas históricas.....	17
1.c.b. Antipsicóticos y desinstitucionalización.....	18
2.- Hábitos actuales en el uso de los antipsicóticos	21
3.- Antipsicóticos a largo plazo.....	29
4.- Antipsicóticos y sintomatología negativa	33
5.- Antipsicóticos y consentimiento de los pacientes.....	35
6.- Factores predictivos de la recuperación y antipsicóticos.....	37
7.- Suicidio y antipsicóticos.....	39
8.- Bases biológicas que pueden explicar el empeoramiento durante el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos	43
9.- Disminución de las dosis e interrupción de la toma de antipsicóticos.....	45
10.- Tratamiento de primeros episodios psicóticos sin antipsicóticos o con uso reducido de los mismos	49
11.- Alternativas a los antipsicóticos. Psicoterapia y otros tratamientos no medicamentosos	53
12.- ¿Por qué están tan sobrevalorados los antipsicóticos?	57
13.- Conclusión	61
Bibliografía	63

Resumen

Resumen: *Tras sesenta años tratando la esquizofrenia con antipsicóticos existe un reconocimiento amplio de la gravedad de sus efectos adversos, sin que su extenso uso se haya modificado, sino que se ha ampliado a otras indicaciones, en su mayor parte off-label, manteniéndose una creencia arraigada en su efectividad que los haría necesarios e imprescindibles en el tratamiento de las psicosis. Sin embargo hay un cuerpo de evidencias y áreas de incertidumbre respecto a su uso y resultados que interpelan a profundizar en un debate, ya existente, sobre el balance riesgo-beneficio de su uso, siendo este el objeto de esta revisión bibliográfica.*

Metodología: *Se recogen diversas áreas del sistema de creencias actual sobre los antipsicóticos, acudiendo a las evidencias citadas en el debate, guías y algoritmos, y ampliándolas tras consultar la base de datos PUBMED.*

Resultados: *Existe un amplio y constante desfase entre las evidencias científicas y las creencias de prescriptores y gestores de los servicios, y una práctica clínica que sobrevalora la efectividad de los antipsicóticos. Se requieren nuevas líneas de investigación y cambios profundos en la práctica clínica y la organización asistencial. La revisión apela a un uso mínimo de los antipsicóticos en las psicosis y fuera de ellas, y al desarrollo e implementación de alternativas.*

Palabras clave: *antipsicóticos; esquizofrenia; psicosis; resultados; relación riesgo-beneficio; alternativas*

Introducción

El descubrimiento de la clorpromazina –la primera de las moléculas conocidas inicialmente como neurolépticos– en 1951 para tratar las psicosis se ha considerado uno de los “12 momentos definitivos de la historia de la medicina en el siglo XX” comparable al descubrimiento de la penicilina (Le Fanu, 2012). Rápidamente se informó que la clorpromazina calmaba los pabellones psiquiátricos de agitados (Elkes y Elkes, 1954), que gracias a su uso disminuyó la población psiquiátrica en Nueva York (Brill y Patton, 1959, 1962), y que lo mismo ocurría en otras partes del país americano (Warner, 2004, cap. 4), fenómeno conceptualizado años más tarde como el inicio de la era de la desinstitucionalización (Davis, 1981), como se recoge en tratados de psiquiatría (Silver y Yudofsky, 1989; García-Ribera, Rojas y Rodríguez, 2005; Sussman, 2009) e historias de la psicofarmacología (Bhatara, 2006), siendo una creencia aún en vigor (Gutiérrez Fraile, 2016). Se ha lamentado que sus descubridores no hubieran obtenido el premio Nobel (Rouleau y Laborit, 1982). Se han emitido reparos éticos y propuesto cautelas que han limitado los ensayos que los comparan con placebo, dada la gravedad de las psicosis y la efectividad atribuida a los antipsicóticos (Carpenter, Appelbaum y Levine, 2003). Cuando se confirmaron con evidencias rotundas los daños estructurales en el cerebro asociados a su uso, no se informó a los medios hasta pasados dos años y se pospuso su publicación en revistas científicas otros tres por temor a que “la gente que necesita estos medicamentos deje de tomarlos” (Dreifus, 2008; Valverde, 2010; Ho, Andreasen, Ziebell, Pierson y Magnotta, 2011). Los efectos adversos de los antipsicóticos son tantos y tan graves, incluyendo, entre otros, los extrapiramidales (Miller, Caroff, Davis, Rosenheck, McEvoy, Saltz *et al.*, 2008), cardiovasculares (Osborn, Levy, Nazareth, Petersen, Islam y King, 2007; Foley y Morley, 2011) y metabólicos (*American Diabetes Association*, 2004; Bobo, Cooper, Stein, Olfson, Graham, Daugherty *et al.*, 2013), déficits cognitivos y motivacionales (Artaloytia, Arango, Lahti, Sanz, Pascual, Cubero *et al.*, 2006), y daños en la propia estructura cerebral (Moncrieff y Leo, 2010; Ho *et al.*, 2011; Veijola, Guo, Moilanen, Jääskeläinen, Miettunen, Kyllönen *et al.*, 2014; Torres, Duran, Schaufelberger, Crippa, Louzâ, Sallet *et al.*, 2016), con repercusión sobre la calidad de vida (Loga-Zec y Loga, 2010) y la disminución de la esperanza de vida de sus usuarios (Joukamaa, Heliövaara, Nekt, Aromaa, Raitasalo y Lehtinen, 2006; Saha, Chant y McGrath, 2007; Thornicroft, 2011; Correll, Detraux, De Lepeleire y De Hert, 2015), que propiciaron un editorial de la revista *Lancet* en 2011 señalando que “en cualquier otro escenario, la respuesta del médico sería buscar otra alternativa” (Lancet, 2011), sin que su uso en psiquiatría haya disminuido. Son el único tipo de psicofármacos que un juez puede condenar a usarlos contra la voluntad del sujeto (Pol, 2015 b), como ya se hace en diversos países y programas (Kisely y Campbell, 2014).

Todo esto nos demanda interrogarnos sobre la eficacia y el uso de los antipsicóticos. 60 años después de su introducción, el debate actual refleja una preocupación genuina acerca del balance riesgo/beneficio de su uso (Morrison, Hutton, Shiers y Turkington, 2012; Harrow y Jobe, 2013; Wunderink, Nieboer, Wiersma, Sytma y Nienhuis, 2013; McGorry, Álvarez-Jiménez y Killackey, 2013; Insel, 2013; Gøtzsche, Young y Crace, 2015; Sohler, Adams, Barnes, Cohen, Prins y Schwartz, 2015; Moncrieff, 2015; Aderhold y Statsny, 2016; Whitaker, 2016), con varias líneas de investigación sobre aspectos básicos aún sin dilucidar, a corto (Leucht, Winter-van Rossum, Heres, Arango, Fleischhacker, Glenthøj *et al.*, 2015; Heres, Cirjaliu, Dehelean, Matei, Podea Sima *et al.*, 2016) y largo plazo (Moncrieff, 2016).

Esta revisión bibliográfica selecciona 11 áreas del debate sobre el uso actual de antipsicóticos y las pruebas asociadas: 1) Su eficacia, 2) Hábitos actuales en su uso, 3) Antipsicóticos a largo plazo, 4) Antipsicóticos y sintomatología negativa, 5) Antipsicóticos y consentimiento de los pacientes, 6) Factores predictivos de la recuperación y antipsicóticos, 7) Suicidio y antipsicóticos, 8) Bases biológicas del empeoramiento durante el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, 9) Disminución de las dosis e interrupción de la toma de antipsicóticos, 10) Tratamiento de primeros episodios psicóticos sin antipsicóticos o mediante un uso reducido y 11) Alternativas a los antipsicóticos; psicoterapia y otros tratamientos no medicamentosos.

Se ha acudido a las fuentes citadas en el debate, guías y algoritmos, y se han actualizado a fecha de Agosto de 2016 mediante consulta de la base de datos PUBMED, consulta renovada en Octubre 2016 y Marzo 2017 en lo que se refiere a los estudios en curso y a los programas de intervención precoz en primeros episodios psicóticos.

1.- Eficacia de los antipsicóticos

1.a. RESULTADOS Y COMPARATIVA ENTRE ANTIPSICÓTICOS

Hoy se reconoce que los antipsicóticos no son curativos, aunque se defiende que “mejoran la calidad de vida de muchos pacientes y les permiten ser productivos y vivir en la comunidad” (Sussman, 2009, p. 2.966). Se ha estimado que los “antipsicóticos convencionales” hacen que un 70% de los pacientes mejoren de sus síntomas psicóticos positivos de la fase aguda de la enfermedad y que su mantenimiento reduce el riesgo de reingreso en un plazo de un año (Dixon, Lehman y Levine, 1995). La irrupción de los antipsicóticos de segunda generación en los años 90 vino con promesas de mayor efectividad y menores efectos secundarios (Kendall, 2011).

El primer estudio metodológicamente riguroso –ECA, multicéntrico, amplio y de financiación pública– se publicó en 1964. Mostró que si bien la respuesta a corto plazo –seis semanas– con fenotiazinas era positiva y superior al placebo para disminuir la sintomatología global (Cole, 1964) al año tras el alta hospitalaria, únicamente un tercio de los pacientes llevaba una vida que consideraban normal, y solo un 11% comparable a la de un ciudadano ordinario desde la consideración de un trabajador social (Schooler, Goldberg, Boothe y Cole, 1967). Los tratados con placebo tuvieron una hospitalización más larga, pero al alta su riesgo de rehospitalización fue menor que los tratados con fenotiazinas, un hallazgo sorprendente para los autores del estudio que le dedican todo un apartado de análisis *post-hoc*, especulando que, al romperse el doble ciego, el staff facilitaba mejor soporte y cuidados a quienes era manifiesto que no estaban tomando un medicamento activo (Schooler *et al.*, 1967, p. 994).

Una revisión sistemática de 2011 de 120 ensayos controlados con antipsicóticos de primera y segunda generación, incluida la clozapina, de entre 6 y 24 semanas, muestra que los resultados “mínimamente favorables” según las escalas que miden la sintomatología –*PANSS* y *BPRS*– son “decepcionantemente limitados” (Lepping, Sambhi, Whittington, Lane y Poole, 2011 p. 344), cuando se trasladan a escalas que miden la severidad clínica y los cambios obtenidos –*CGI-S* y *CGI-C*. Es un punto crucial porque, como señalan los autores, los resultados en este tipo de escalas constituyen el “corpus principal de evidencia científica que utilizan las guías clínicas para sus consejos de prescripción y la industria farmacéutica para publicitar la utilidad de sus productos” (p. 341). Aunque los autores piden cautela antes de trasladar estos hallazgos a la práctica clínica, también reconocen que sus datos coinciden con los grandes estudios recientes de financiación pública.

Una revisión Cochrane recién publicada que compara la risperidona con el placebo confirma las conclusiones de otra anterior del mismo equipo (Ratthalli,

Jayaram y Smith, 2010). Basándose en los abandonos del tratamiento, lo reducido del tamaño del efecto y su escasa significación clínica, afirma que existe una gran incertidumbre respecto a su eficacia a corto, medio y largo plazo, y muchas dudas respecto a que los beneficios compensen los daños de este “popular tratamiento” (Ratthalli, Zhao, Li, Jayaram, Xia y Sampson, 2016).

Sorprende al examinar los ensayos clínicos la gran proporción de pacientes que abandonan el tratamiento, un indicador de falta de tolerabilidad-eficacia, y la de aquellos a los que les va mal tomando antipsicóticos. En la primera fase del estudio CATIE, realizado entre 2001 y 2004, que compara diversos antipsicóticos de segunda generación y uno de primera, el 74% interrumpió su tratamiento antes de los 18 meses por malos resultados o efectos adversos, lo que indica “una limitación sustancial en la efectividad de estos medicamentos” (Lieberman, Stroup, McEvoy, Swartz, Rosenheck, Perkins *et al.*, 2005 p.1215). Entre todos los pacientes solo un 18,9% mostró una marcada mejoría, el 69,2% mostró un ligero deterioro, y el 11,9% un deterioro marcado. Entre quienes completan el estudio de 18 meses se observa un empeoramiento de los síntomas en el 68,5% de pacientes según transcurre el tiempo (Levine, Rabinowitz, Faries, Lawson y Ascher-Svanum, 2012). Esta heterogeneidad de resultados, que incluye abandonos y trayectorias de empeoramiento de un porcentaje importante de pacientes, se ha replicado en otros estudios, como el de Levine y Rabinowitz (2010) a 24 semanas.

En el estudio europeo de primeros episodios psicóticos, *EUFEST* (2002-2007), con financiación de la industria, el 42% interrumpió el tratamiento al cabo de un año, en general por falta de resultados. Los autores deducen, dado que hubo menos abandonos que en otros estudios similares, que un tratamiento con resultados clínicamente significativos con antipsicóticos “es realizable, al menos durante un año” (sic) (Kahn, Fleischhacker, Boter, Davidson, Vergouwe, Keet *et al.*, 2008, p. 1085).

En el estudio *TEOSS* (2002-2006), con adolescentes, menos de la mitad respondieron a los antipsicóticos. Solo 70 de los 116 pacientes que iniciaron el ensayo completaron las 8 semanas de tratamiento (Sikich, Frazier, McClellan, Findling, Vitiello, Ritz *et al.*, 2008). De ellos 54 fueron incluidos en un ensayo de mantenimiento de 44 semanas que solo 14 completaron, siendo la causa de los abandonos en igual medida los efectos adversos y la falta de eficacia (Findling, Johnson, McClellan, Frazier, Vitiello, Hamer *et al.*, 2010).

Cifras similares se hallan en meta-análisis posteriores, del 33% al 44% de abandonos (Leucht, Tardy, Komossa, Heres, Kissling, Salanti *et al.*, 2012; Leucht, Cipriani, Spineli, Mavridis, Orey, Richter *et al.*, 2013a).

Parte de los estudios citados se diseñaron para comparar la efectividad entre diversos antipsicóticos y proponer cambios de unos a otros en caso de ineficacia o efectos adversos: en la fase 2E del ensayo *CATIE* sólo un 27% de los pacientes que interrumpieron la fase 1 por falta de eficacia aceptó probar con otra medicación. Este estudio mostró resultados de superioridad de la clozapina sobre los antipsicóticos de segunda generación que los autores presentan con cautela, debido a la naturaleza de ensayo abierto de la rama de la clozapina (McEvoy, Lieberman, Stroup, Davis, Meltzer, Rosenheck *et al.*, 2006). El *CUtLASS 1* (1999-2002), un ensayo de cambio de medicación en pacientes no respondedores, no encuentra diferencias significativas entre los antipsicóticos de primera y segunda generación (Jones *et al.*, 2006). El *CUtLASS 2*, que incorpora la clozapina, también en un ensayo abierto, encuentra ventajas a la clozapina para algún aspecto, pero no en la principal medida de resultados del ensayo a un año, la escala que mide la calidad de vida, que los autores consideran el principal objetivo clínico a largo plazo (Lewis, Barnes, Davies, Murray, Dunn, Hayhurst *et al.*, 2006).

Partiendo del resultado de estos y otros estudios se han elaborado algoritmos de uso y cambios de un antipsicótico por otro (IPAP, 2006; Argo, Crismon, Miller, Moore, Bendele y Suehs –*Texas Medication Algorithm*–, 2008; Taylor, Paton, y Kapur –*Maudsley Prescribing Guidelines*–, 2015) que recuerdan a los utilizados con otros psicótopos, los antidepresivos, en los que los resultados son a menudo decepcionantes (Pigott, 2015). A veces, los estudios comparativos parecen establecer un ranking jerárquico en el que las diferencias entre unos antipsicóticos y otros son muy pequeñas en eficacia y más significativas en intensidad y naturaleza de los efectos adversos, aunque los autores defiendan que, dada las diferencias de “mediano rango” entre los antipsicóticos y el placebo, las pequeñas diferencias en efectividad pueden tener significación clínica (Leucht *et al.*, 2013a). La elección entre un antipsicótico u otro como primera opción en primeros episodios psicóticos suele establecerse entre un listado de antipsicóticos considerados igualmente eficaces, según efectos adversos y preferencias del clínico y del usuario (NICE, 2014; Navigate, 2014; Taylor *et al.*, 2015).

Los cambios de un antipsicótico a otro son extremadamente frecuentes tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales, en muchas ocasiones más de una vez en un periodo breve de 2 años (Covell, Jackson, Evans y Essock, 2002) para volver con frecuencia al antipsicótico previo (Leslie y Rosenheck, 2002), lo que pone de manifiesto “lo limitado que es el éxito” de estas estrategias (Bernardo, Vieta, Saiz Ruiz, Rico-Villademoros, Álamo y Bobes, 2011). Los

motivos para el cambio incluyen falta de resultados, una remisión parcial, falta de adherencia, recaídas, efectos adversos, comorbilidad psiquiátrica –depresión, otra sintomatología psiquiátrica– y condiciones generales de salud (Burns, Chabannes y Demyttenaere, 2002). Hoy no existe evidencia científica sobre cómo y cuándo realizar el cambio de un antipsicótico a otro por falta de eficacia (Leucht *et al.*, 2015) de ahí que haya que apelar a la “experiencia clínica” (Bernardo *et al.*, 2011).

Se anuncian más estudios al respecto. El grupo de ensayos europeos *OPTiMiSE* indaga la utilidad del cambio rápido de un antipsicótico por otro de perfil diferente en su impacto sobre los neurotransmisores –amisulpride, específico D2/D3 por olanzapina, múltiples receptores- y la introducción temprana de clozapina si no hay respuesta –a las diez semanas– (Leucht *et al.*, 2015). El *SWITCH* compara dos ramas de tratamiento, con amisulpride y olanzapina, durante ocho semanas, y en caso de no respuesta, aleatorización a una rama de cambio de un antipsicótico por otro o a otra de mantenimiento del mismo antipsicótico durante seis semanas. (Heres *et al.*, 2016). Hay que recordar la existencia de tradiciones regionales muy diferentes. Estos dos estudios se basan en el europeo *EUFEST* para la elección de antipsicóticos de primera línea, en particular el amisulpride, no disponible en otros lugares, p.ej. Estados Unidos (Navigate, 2014).

Los resultados mediocres de los antipsicóticos y la ausencia de líneas de investigación para nuevas moléculas, llevaron a finales de los ochenta a reintroducir la clozapina, un antipsicótico con un perfil de menos efectos secundarios extrapiramidales, retirado del mercado a mediados de los setenta por riesgo de efectos adversos graves –agranulocitosis– esta vez para el tratamiento de las esquizofrenias resistentes, al considerar que el riesgo/beneficio era asumible en estas últimas (Meltzer, 1997). El estudio pivotal de Kane, Honigfeld, Singer y Meltzer (1988), multicéntrico, doble ciego y de financiación mixta, obtuvo resultados favorables a la clozapina en esquizofrenias resistentes respecto a la clorpromazina en un ensayo de seis semanas –30% respondieron a la clozapina por un 4% a la clorpromazina-. Este estudio sirvió para reintroducir este antipsicótico y es la base fundamental de la unanimidad que goza en guías clínicas y algoritmos para las esquizofrenias resistentes al tratamiento (Taylor *et al.*, 2015; *NICE*, 2014). Si bien es cierto que nuevos estudios y meta-análisis reprodujeron datos favorables a la clozapina tanto en esquizofrenias ordinarias como en resistentes al tratamiento (Wahlbeck, Cheine, Essali y Adams, 1999; Essali, Al-Haj Haasan, Li y Rathbone, 2009; Leucht *et al.*, 2013a) ninguno consiguió replicar un tamaño del efecto que se acercara al estudio de Kane *et al.* (1988) que, junto con otros antiguos comparativos con antipsicóticos de primera generación, parecen lastrar

los meta-análisis posteriores (Leucht *et al.*, 2013a; Samara, Dold, Gianatsi, Nikolakopoulou, Helfer, Salanti *et al.*, 2016). Incluso un meta-análisis Cochrane de 2010 no encontró diferencias entre la clozapina y otros antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia ordinaria (Asenjo Lobos, Komossa, Rummel-Kluge, Hunger, Schmid, Schwarz *et al.*, 2010).

En 2016 se han publicado 2 meta-análisis y una revisión bibliográfica sistemática respecto al uso de antipsicóticos en esquizofrenias resistentes. El meta-análisis de Siskind, McCartney, Goldschlager y Kisely (2016) recoge 25 ensayos doble y simple ciego, y halla superior la clozapina a otros antipsicóticos –salvo la risperidona– a corto plazo (NNT=9), pero no más allá de tres meses. El de Samara *et al.*, (2016) con 40 ensayos doble ciego, duración media de 11 semanas, no muestra ningún antipsicótico, tampoco la clozapina, que sea claramente más eficaz que los demás para las esquizofrenias “resistentes al tratamiento”. Este meta-análisis no recoge estudios observacionales y en espejo (Kane y Correll, 2016 b) o no cegados como los citados antes (McEvoy *et al.*, 2006; Lewis *et al.*, 2006) y alguno más (Essock, Frisman, Covelly Hargreaves, 2000) cuyos resultados favorables es necesario considerar con cautela (McEvoy *et al.*, 2006; Samara *et al.*, 2016). Según la revisión bibliográfica del equipo de Molins –el *m-RESIST Group*– la clozapina no ha demostrado superioridad en términos de respuesta sobre los antipsicóticos de segunda generación en estudios aleatorizados a doble ciego. Concluye diciendo que “En resumen, conocemos sorprendentemente poco acerca del tratamiento antipsicótico óptimo de las esquizofrenias resistentes al tratamiento” (Molins, Roldán, Corripio, Isohanni, Miettunen, Seppälä *et al.*, 2016, p. 4).

Defender como criterio de calidad cierto porcentaje de uso de la clozapina (NICE, 2015) o impulsar estrategias para aumentar su uso dada una supuesta infrautilización (Bogers, Schulte, Van Dijk, Bakker y Cohen, 2016) tiene una base científica endeble y además subestima riesgos.

En su estudio sobre la clozapina, Kane *et al.* (1988) consideraron que la reducción del 20% en el *BPRS* era una respuesta positiva al tratamiento. Posteriormente este umbral se ha aplicado a las escalas *PANSS* y *BPRS* en numerosos ensayos clínicos, muchos patrocinados por la industria, para establecer la respuesta positiva a los antipsicóticos. Un 20% en el *PANSS* o en el *BPRS* supone una mejoría clínica y funcional mínima, aunque la industria utiliza diferencias mucho menores para promocionar un antipsicótico frente a sus competidores o solicitar la autorización de una indicación clínica a las agencias regulatorias (Ross, 2004; Khin, Chen, Yang, Yang, Laughren *et al.*, 2012). El equipo de Leucht (Leucht, Kane, Kissling, Hamann, Etschel y Engel, 2005a; Leucht, Kane, Kissling

y Etschel, 2005b) propuso como mejoría clínicamente significativa para las escalas *PANSS* y *BPRS* un umbral del 50% para los episodios agudos, aceptando como mejoría clínica un 20-25% para pacientes “refractarios al tratamiento”.

Más allá de la definición de manual de pacientes resistentes al tratamiento –quienes no responden a un uso secuencial de dos antipsicóticos, uno de ellos de segunda generación, en dosis y tiempo suficientes (*NICE*, 2014)– el porcentaje de pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistentes al tratamiento con antipsicóticos depende del umbral de no respuesta que se elija, y se estima actualmente entre el 33% al 60% del total (Samara *et al.*, 2016; Kennedy, Altar, Taylor, Degtiar y Hornberger, 2014). Si se aplicara un concepto más pragmático que los resultados de algunas escalas, como la recuperación a medio y largo plazo (Oda, Kanahara e Iyo, 2015), el porcentaje de “esquizofrenias resistentes” sería mayor. En el programa danés *OPUS* de primeros episodios psicóticos sólo el 18% de los pacientes podían considerarse recuperados a los 5 años, sin síntomas positivos o negativos y viviendo de forma independiente (Bertelsen, Jeppesen, Petersen, Thorup, Øhlenschlaeger, Le Quach *et al.*, 2009). El interés de delimitar el subgrupo de los respondedores a los antipsicóticos tantas veces invocado (Moilanen, Haapea, Jääskeläinen, Veijola, Isohanni, Koponen *et al.*, 2016) y aún sin identificar, se confronta al hecho de que a medio plazo son pocos los diagnosticados de esquizofrenia que responden satisfactoriamente a los mismos.

El meta-análisis de Jääskeläinen, Juola, Hirvonen, McGrath, Saha, Isohanni *et al.* (2013) sobre estudios observacionales, donde se considera la vertiente clínica y social durante un periodo de al menos dos años, muestra que las tasas de recuperación de pacientes esquizofrénicos son extremadamente bajas, 13,5 % de mediana de los estudios analizados. La recuperación anual estimada fue del 1,4%. Es decir, por cada 100 personas diagnosticadas de esquizofrenia, 1 o 2 al año cumplen criterios de recuperación y se estima que cerca del 14% lo estén a los 10 años.

En resumen, los hallazgos sobre la pobre respuesta funcional en quienes toman antipsicóticos se han ido repitiendo a lo largo de los 50 años de su uso, siendo la tónica general de la trayectoria de estos pacientes la cronicidad, las recaídas frecuentes, las puertas giratorias, la sintomatología más o menos residual, los déficits funcionales y la incapacidad. Todo ello conlleva un gran impacto sobre el paciente, su familia y la sociedad en general (Rössler, Salize, van Os y Riecher-Rössler, 2005; Kennedy *et al.*, 2014). La cronicidad está tan asumida hoy en día que conceptualmente se ha sustituido el constructo de psicosis aguda transitoria por el de “primer episodio psicótico” (Valdecasas, 2012).

1.b. ESTUDIOS TRANSCULTURALES

Una investigación epidemiológica transcultural de la OMS en los años 60, *International Study of Schizophrenia (IPSS)*, mostró algo inesperado: en los países en desarrollo las psicosis duraban menos y la recuperación era mucho más frecuente que en los desarrollados (Leff, Sartorius, Korten y Ernberg, 1992). Dada la sorpresa, a finales de los setenta la OMS decidió repetir el estudio, esta vez con un diseño dirigido concretamente a comparar los resultados del tratamiento de la esquizofrenia en diversas partes del mundo (*Determinants of Outcome of Severe Mental Disorder*). Los resultados fueron similares señalando los autores que, además de diferencias de tipo social y cultural, “a los pacientes en los países desarrollados se les prescribieron antipsicóticos en periodos de tiempo más largos que en los países en desarrollo” (Jablensky, Sartorius, Ernberg, Anker, Korten, Cooper *et al.*, 1992, p. 93). Un seguimiento posterior, 1997, de las cohortes implicadas en los dos estudios anteriores mostró que las diferencias en favor de los países en desarrollo continuaban tras 13 años de evolución (Hopper y Wanderling, 2000).

Richard Warner (2004, cap 7) afirmó que “no existe información de que en ningún país del tercer mundo los resultados sean peores que en Occidente”.

Con posterioridad sí se han publicado resultados peores en países en desarrollo (Teferra, Shibre, Fekadu, Medhin, Wakwoya, Alem *et al.*, 2012) y revisiones que apuntan a diferencias importantes según los países, incluso en Europa, aunque en general siguen encontrándose mejores resultados en países de ingresos económicos medios o bajos (Haro, Novick, Bertsch, Karagianis, Dossenbach y Jones, 2011; Jääskeläinen *et al.*, 2013). Quizás la conclusión más inquietante de estos estudios sea, en palabras de Jablenski y Sartorius (2008, p. 254), la “experiencia aleccionadora de las altas tasas de discapacidad y dependencia asociadas a la esquizofrenia en los países desarrollados, a pesar del acceso a costosos tratamientos biomédicos, lo que sugiere que algo esencial para la recuperación falla en el tejido social”.

1.c. HISTORIOGRAFÍA

1.c.a. Comparativa entre diversas épocas históricas

En su revisión bibliográfica Sohler *et al.* (2015) identifican cuatro estudios observacionales “pre-post” que comparan resultados antes y después de la introducción de la clorpromazina en los mismos hospitales. Sólo uno de ellos

registra resultados funcionales, favorables a la era pre-clorpromazina (Bockoven y Solomon, 1977) y el resto apunta a que la tasa de recaídas y rehospitalizaciones aumenta tras la introducción de los antipsicóticos. El de Odegard señala un periodo de marcada mejoría de resultados entre 1936 y 1950, anterior a la introducción de los antipsicóticos, que el autor atribuye a la caída del paro a partir de 1945 en Noruega (Odegard, 1964).

Existen estudios comparativos sobre resultados del tratamiento de la esquizofrenia en el mundo occidental a lo largo de amplios periodos históricos, antes y después de la introducción de los antipsicóticos. Hegarty, Baldessarini, Tohen, Waternaux y Oepen (1994) en su meta-análisis sobre resultados del tratamiento de la esquizofrenia entre 1895 y 1992 encuentran pruebas de una modesta mejoría de resultados entre mediados del siglo veinte y los primeros 80, con un empeoramiento en la última década, llegando a cifras similares a la era pre-neuroléptica. Lo relacionan con cambios en los hábitos diagnósticos. Warner (2004, capítulo 3) analizando 114 estudios de seguimiento de resultados del tratamiento de la esquizofrenia desde 1881 a 1995 no encuentra pruebas de que los resultados hayan mejorado desde la introducción de los antipsicóticos; en cambio halla indicios que relacionan situación económica y resultados del tratamiento. Jääskeläinen *et al.* (2013, pp. 1304) en su meta-análisis sobre las tasas de recuperación para la esquizofrenia, desde 1940 hasta la fecha, concluyen en que “es preocupante el hallazgo de que a pesar de los grandes cambios en la asistencia a las personas con esquizofrenia [...] el porcentaje de aquellos que cumplen criterios de recuperación no ha mejorado en el transcurso del tiempo”.

1.c.b. Antipsicóticos y desinstitutionalización

Quienes estudian la historia de los hospitales psiquiátricos califican de mito la correlación entre la introducción de los neurolépticos y la desinstitutionalización.

Además de los sesgos metodológicos de los informes de Brill y resultados muy diferentes según un estudio de cohortes (Epstein, Morgan y Reynolds, 1962) los hechos sencillamente no concuerdan. En USA se alcanzó un record histórico de pacientes hospitalizados en salud mental en 1955 en números absolutos, y en 1945 en tasas respecto a la población general. La cifra bajó ligeramente a partir de 1955 y en los seis años posteriores coincidiendo con la introducción de la clorpromazina, aunque la gran desinstitutionalización se produjo desde 1963 hasta finales de los setenta (Whitaker, 2008). El impacto de la introducción de los neurolépticos fue poco significativo según las tasas de altas hospitalarias antes y después de la

era neuroléptica (Gronfein, 1985; Pow, Baumeister, Hawkins, Cohen y Garand, 2015). La desinstitucionalización se produce en USA por cambios en políticas sociales y fiscales (Pow *et al.*, 2015) y el desarrollo de programas específicos con ese fin, que es lo que diferencia a los países donde tuvo lugar y donde no (Aviram, 1981). Las razones para poner en marcha estos programas fueron en gran medida económicas y políticas (Niles, 2013). Es cierto que a la hora de presentar y defender estos programas en USA, p.ej. el *National Program for Mental Health* de 1963, se utilizó en el argumentario para su implantación la eficacia de los nuevos medicamentos (Kennedy, 1963). De hecho, la desinstitucionalización se realizó en este país con un uso intensivo de psicofármacos (Warner, 2004, Cap. 4) y escaso soporte comunitario (Pow *et al.*, 2015). En Gran Bretaña y Países Escandinavos la introducción de los antipsicóticos tiene escaso efecto sobre las altas hospitalarias, el declive de la población hospitalizada se inició antes, se asocia al auge de la Psiquiatría Social, y continuó más tarde al mismo ritmo tras la introducción de los antipsicóticos (Whitaker, 2008; Warner, 2004, Cap. 4). En España, la disminución de la población psiquiátrica tiene lugar desde finales de los años 70 y su antecedente inmediato fue el auge de las ideas de la Psiquiatría Social y Comunitaria, así como movimientos de protesta de profesionales y pacientes (Aparicio y Sánchez, 1990).

Peter Stastny distingue varias fases en el Asilo/Hospital Psiquiátrico antes y después de la introducción de los neurolépticos, desde 1840 hasta la fecha, sustentadas en lo que él llama “filosofía del tratamiento”. La actual, desde los 90 hasta la fecha, sería la “era de los antipsicóticos atípicos” caracterizada por hospitalizaciones más breves, dosis más altas, cócteles medicamentosos, peor funcionalidad, síndrome metabólico y reducción de la esperanza de vida, y desarrollo de recursos residenciales comunitarios (Stastny, 2012).

2.- Hábitos actuales en uso de los antipsicóticos

Se sabe desde un principio, con Laborit y su uso en cirugía, que los antipsicóticos producían “distanciamiento e indiferencia, sin pérdida de conciencia” (Ban, 2007), y efectos ligados al desinterés e indiferencia emocional, en todo tipo de personas (Moncrieff, 2008; Moncrieff, Cohen y Mason, 2009b). Hoy asistimos al fenómeno de que su uso, en su mayor parte *off label*, crece en niños y adolescentes (Staller, Wade y Baker, 2005; Olfson, Blanco, Liu, Wang y Correll, 2012), personas mayores (Gareri, De Fazio, Manfredi y De Sarro, 2014) y discapacidad intelectual (Haw y Stubbs, 2005), llegando a ser mayor entre los no diagnosticados de psicosis que en los diagnosticados, mientras se sigue considerando imprescindible en estos últimos (Barnes, 2011a). Lo habitual es que una persona que ha sido diagnosticada de esquizofrenia sea inducida a tomar antipsicóticos a largo plazo mientras permanezca en el sistema sanitario (NAS, 2014).

Se propone actualmente la introducción temprana de estos fármacos en el contexto de los llamados Programas de Intervención Precoz o de Primeros Episodios Psicóticos, que muchos consideran “el mayor avance en las últimas décadas en el tratamiento de la esquizofrenia” (Albert, Melau, Jensen, Emborg, Jepsen, Fagerlund *et al.*, 2017).

Veinticinco años después de la introducción en Australia del programa *EPPIC* en 1992 (McGorry, Edwards, Mihalopoulos, Harrigan y Jackson, 1996), tras la amplia extensión a nivel internacional de intervenciones similares en los países desarrollados, se sigue considerando un modelo hipotético (Birchwood, 2014), basado en un constructo muy especulativo que a menudo sirve como justificación para implantar este tipo de programas.

Se trata de un constructo que integra conceptos o ideas diversas. Se postula un riesgo de deterioro dramático durante la fase precoz del trastorno, el llamado periodo crítico, durante los primeros cinco años tras la manifestación de los signos iniciales del trastorno (*International Early Psychosis Association Writing Group*, 2005). También se indica que después se alcanza una relativa estabilidad posterior, una fase de meseta en la que el deterioro se estabiliza – *plateau*, idea inicialmente propuesta por Bleuler y contrapuesta a la de deterioro continuo de Kraepelin– (Birchwood, McGorry y Jackson, 1997). Una hipótesis más es el carácter neurotóxico de la esquizofrenia –ya propuesto por Kraepelin– que en la era de los neurolépticos se atribuye generalmente a un proceso de sensibilización a la dopamina (Wyatt, 1991, 1997; Sheitman y Lieberman 1997) o alternativamente a otros mecanismos neurotóxicos (Anderson, Voineskos, Mulsant, George y McKenzie, 2014), con daños que empeoran con cada nueva crisis, descritos mediante un modelo *kindling* –modelo procedente de la

epilepsia e inicialmente propuesto en psiquiatría para el trastorno bipolar (Post, Rubinow y Ballenger, 1986)– según el cual la recuperación de cada crisis es más difícil y deja un nivel de deterioro superior (Wiersma, Nienhuis, Slooff y Giel, 1998). Finalmente, se defiende que la mayor duración de la psicosis no tratada (DUP) o de la enfermedad no tratada (DUI), que añade la fase prodrómica al DUP, se asocia a un peor pronóstico (Murru y Carpiniello, 2016). En realidad, esta es una idea presente en buena parte del campo de la medicina que afirma que un tratamiento precoz lleva a mejores resultados, desde el cáncer hasta las enfermedades coronarias (McKenzie, 2014), aunque no se aplica a todas las situaciones clínicas.

Lo peculiar de los programas de intervención precoz en primeros episodios psicóticos es el constructo referido (Mckenzie, 2014) y las especificidad de las intervenciones que postulan cuando se comparan con el tratamiento ordinario –*TAU, treatment as usual*. Lo que caracteriza a estos programas es una menor carga de casos para el equipo y una intervención multidisciplinar, en general a cargo de un equipo específico, con un paquete de intervenciones psicosociales que incluye algunas de tipo cognitivo-conductual, como las de afrontamiento al estrés, otras de tipo psico-educativo para el paciente y su familia, de apoyo a la familia, formación en habilidades sociales, intervenciones vocacionales, y una política de “bajas dosis de antipsicóticos” (Craig, Garety, Power, Rahaman, Colbert, Fornells-Ambrojo *et al.*, 2004; Kane, Robinson, Schooler, Mueser, Penn, Rosenheck *et al.*, 2016a). Todo ello durante el llamado “periodo crítico” –los primeros 2 a 5 años tras el inicio del trastorno (Bird, Premkumar, Kendall, Whittington, Mitchel y Kuipers, 2010)– en programas que buscan reducir el DUP tanto como sea posible. En definitiva es lo que se conoce como el tratamiento específico de la fase precoz de la psicosis (Marshall y Rathbone, 2011).

Existe una gran brecha entre los datos procedentes de la investigación y el constructo teórico referido, aunque esto no impide que se haya utilizado este último como argumento para justificar el tratamiento obligado con antipsicóticos y cambios legislativos que permitan el tratamiento involuntario mediante estos programas de primeros episodios (Anderson, Rodrigues, Mann, y Voineskos, 2015; Nielssen y Large, 2015).

Señala McGlashan que la hipótesis neurotóxica contiene una lógica interna claramente cuestionable. De ser cierta no tendría sentido el supuesto efecto meseta puesto que el deterioro debería continuar indefinidamente, como en las enfermedades neurodegenerativas. Además sería esperable que en personas con un DUP doble o triple que el de otras el deterioro fuera mucho mayor, dado el

tiempo en el que se ejerce el efecto neurotóxico sin freno, pero las diferencias halladas suelen ser mínimas. Si en el modelo *kindling* lo que caracteriza las crisis son los síntomas positivos, el deterioro no debería de empezar antes de su desarrollo y, lógicamente, el déficit funcional debería aumentar en proporción directa a la intensidad o “dosis” de los síntomas psicóticos, algo que no parece ocurrir de esa manera (McGlashan, 2006).

En realidad el constructo se opone a la heterogeneidad, bien conocida de antiguo, en las trayectorias de los pacientes esquizofrénicos a corto, medio y largo plazo, con o sin medicación, ya que hay pacientes con ninguna o muy pocas recaídas, con recuperación completa o muy escaso deterioro, mientras que otros cursan con sintomatología severa y persistente, junto a un deterioro muy significativo, habiendo también un grupo intermedio con recaídas agudas y un deterioro limitado (Curson, Barnes, Bamber, Platt, Hirsch y Duffy, 1985; Álvarez-Jiménez, Gleeson, Henry, Harrigan, Harris, Amminger *et al.*, 2011; Levine *et al.* 2012; Harrow, Jobe y Faull, 2014). Además ese constructo no cuenta con estudios longitudinales que establezcan claramente un empeoramiento en los resultados clínicos, alteraciones en estudios de imagen cerebral, y funcionamiento cognitivo (Zipursky, Reilly y Murray, 2013; Anderson *et al.*, 2015; Rund, 2014; Rund, Barder, Evensen, Haahr, ten Velden Hegelstad, Joa *et al.*, 2016; Anda, Brønnick, Johnsen, Kroken, Jørgensen y Løberg, 2016). También defiende que los antipsicóticos pueden estabilizar, ralentizar e incluso revertir estos daños cerebrales (Keshavan, Haas, Kahn, Aguilar, Dick, Schooler, *et al.*, 1998), cuando hoy se considera que los antipsicóticos no son en absoluto neuroprotectores (Moncrieff, 2011) sino que, al contrario, producen por sí mismos daño cerebral (Torres *et al.*, 2016).

Las últimas revisiones en torno a la asociación entre el DUP y peores resultados clínicos llegan a la conclusión de que esta es una correlación sutil y pequeña, siendo probable que a largo plazo existan otros factores más decisivos, como las características individuales y el tipo de tratamiento, y que no es posible establecer una relación causal debido al número de factores de confusión existentes (Pentilla, Jääskeläinen, Hirvonen, Isohanni y Miettunen, 2014; Murru y Carpinello, 2016; Souaiby, Gaillard y Krebs, 2016). Entre estos factores se puede considerar la alta carga de sintomatología negativa (Perkins, Gu, Boteva y Lieberman, 2005), muchas veces compleja y difícil de evaluar (Marder y Galderisi, 2017) y detectar en las fases iniciales, aunque es a su vez un fuerte predictor de malos resultados (Fervaha, Foussias, Agid, y Remington, 2014), los déficits cognitivos (Carbon y Correll, 2014), la falta de actividad y de apoyo social (Norman, 2005) y, en

general, el desarrollo insidioso y continuo del trastorno (Verdoux *et al.* 2001; Juola, Miettunen, Veijola, Isohanni y Jääskeläinen, 2013). Además pueden afectar tanto al DUP como a la adherencia al tratamiento aspectos diversos como rasgos de personalidad, temperamento, alianza terapéutica e incluso circunstancias socioeconómicas (Dassa, Boyer, Benoit, Bourcet, Raymondet y Bottai, 2010). En definitiva, es muy posible que la correlación entre el DUP y los resultados se asocie más con las características clínicas de la psicosis concreta y las personales del paciente, y no tanto con la duración del periodo sin tratamiento (Owens, Johnstone, Miller, Macmillan y Crow, 2010). Por todo ello, se ha criticado la hipótesis del DUP argumentando que se basa en una mala interpretación de los datos (Moncrieff, 2008) y un sesgo de selección (Warner, 2005) según el cual se reclutan para estos estudios los episodios psicóticos de aparición y desarrollo brusco y de breve duración, tal vez aquellos que menos necesitan la intervención farmacológica con antipsicóticos.

La fase prodrómica es metodológicamente realmente difícil de caracterizar, habiendo subgrupos de niveles muy heterogéneos de riesgo de paso a la psicosis (Fusar-Poli, Cappucciati, Borgwardt, Woods, Addington, Nelson, *et al.*, 2016) y las intervenciones en las mismas se ven comprometidas debido a los numerosos falsos positivos y su riesgo de estigmatización, y puede ser conveniente reservarlas solo para aquellas personas que estén buscando ayuda (Schultze-Lutter, Michel, Schmidt, Schimmelmann, Maric, Salokangas *et al.*, 2015; Souaiby *et al.*, 2016). Hoy no se aconseja el uso de antipsicóticos en estas fases prodrómicas (*International Early Psychosis Association Writing Group*, 2005; Fusar-Poli, Borgwardt, Bechdolf, Addington, Riecher-Rössler, Schultze-Lutter *et al.*, 2013; van der Gaag, Smit, Bechdolf, French, Linszen, Yung, *et al.*, 2013). Parecen más adecuadas intervenciones psicoterapéuticas y familiares (Stafford, Jackson, Mayo-Wilson, Morrison y Kendall, 2013) e incluso puede ser más recomendable el uso de antidepresivos antes que antipsicóticos (Fusar-Poli, Frascarelli, Valmaggia, Byrne, Stahl, Rocchetti *et al.*, 2015a). Estas personas se pueden identificar como pacientes cuando el nivel de síntomas psicóticos alcanza cierto umbral y entonces podrán ser captados por los programas de detección precoz (Larsen, McGlashan, Johannessen, Friis, Guldborg, Haahr *et al.*, 2001).

Una vez desarrollada la sintomatología psicótica, el uso de antipsicóticos en estos programas de intervención precoz suele ser la norma, con la excepción del programa *Open Dialogue* (Seikkula y Arnkil, 2016). En ocasiones se llega a definir el DUP como el intervalo entre el comienzo del trastorno psicótico y el primer tratamiento con antipsicóticos (Murru y Carpiniello, 2016; Souaby *et*

al., 2016). Alguno de estos programas, como el *OPUS* danés, se presentan como una variedad de programa asertivo comunitario (Nordentoft, Melau, Iversen, Petersen, Jeppesen, Thorup *et al.*, 2015a). Otros como el *EPICENTER* dejan la responsabilidad de la prescripción de antipsicóticos a la red ordinaria, facilitando solo aquellas intervenciones psicosociales no disponibles en aquella –intervención familiar, cognitivo conductual, psico-educación... (Breitborde, Bell, Dawley, Woolverton, Ceaser, Waters *et al.*, 2015).

La última revisión Cochrane de ECAs sobre programas de primeros episodios psicóticos comparados con el tratamiento ordinario, o de ausencia de tratamiento en los pacientes prodrómicos, es de 2011. Se recogen 6 ensayos para fases prodrómicas y 12 para primeros episodios psicóticos. La revisión concluye que no resulta claro que el tratar a pacientes prodrómicos tenga beneficios, lo que plantea algunas cuestiones éticas inquietantes puesto que muchas de estas personas no evolucionarán hacia la psicosis. Respecto a los programas de primeros episodios psicóticos no se encuentran evidencias de que haya beneficios asociados a la detección precoz de los pacientes en su primer episodio psicótico. En cambio existen indicios a favor de los programas de tratamiento de los primeros episodios psicóticos al ser comparados con el tratamiento usual (*TAU*), pero aún con todo no son evidencias sólidas al respecto. Los autores concluyen que, no obstante, “puesto que estas personas necesitan algún tipo de tratamiento y tampoco está probado que el ordinario sea mejor, las preocupaciones éticas son menores” (Marshall y Rathbone, 2011. p. 38).

Con posterioridad a esta revisión se han publicado resultados favorables de estos programas comparados con el *TAU* en un plazo de entre dos y cinco años, el americano *RAISE* (Kane *et al.*, 2016a) y el danés *OPUS I* (Nordentoft *et al.*, 2015). En general los estudios muestran que cuando hay beneficios, las diferencias van disminuyendo una vez que termina el programa y los pacientes pasan al tratamiento ordinario, perdiéndose buena parte de ellos para los cinco años (Gafoor, Nitsch, McCrone, Craig, Garety, Power *et al.*, 2010; Nordentoft, Rasmussen, Melau, Hjorthøj y Thorup, 2014; Nordentoft *et al.*, 2015; Sigrúnarson, Gråwe y Morken, 2013). A largo plazo, ocho años, las diferencias se desvanecen, hasta dejar de ser significativas a los diez años, como en el programa *OPUS*, preguntándose sus autores si no debería de alargarse la duración de ese tratamiento “no ordinario” (Secher, Hjorthøj, Austin, Thorup, Jeppesen, Mors *et al.*, 2015).

En ese sentido, en 2017 se han publicado los resultados del estudio *OPUS II*, un ECA que compara cinco años de tratamiento especializado (*OPUS*) de primeros episodios psicóticos con dos años de *OPUS* más tres de tratamiento ordinario.

Contrariamente a lo esperado, los resultados del tratamiento *OPUS* a cinco años no son mejores que los de dos. Tampoco se produce la recaída sintomática tras el paso de los pacientes al tratamiento ordinario. Los autores hipotetizan que una de las causas posibles de estos resultados inesperados es la “alta calidad del tratamiento ordinario en Dinamarca” donde muchos de los elementos de los programas de primeros episodios psicóticos, como las intervenciones familiares, la psico-educación y la gestión de casos, ya han sido incorporados al tratamiento ordinario (Albert *et al.*, 2017). Hay autores que apuntan que en realidad estos programas constituyen una “filosofía de cuidados” (Birchwood, 2014) y que lo único que demuestran estos estudios es que realizar una buena intervención clínica es bueno para los pacientes mientras dura o la necesiten (Castle, 2011).

Además de las dificultades prácticas para establecer programas comunitarios replicables que disminuyan el DUP (Connor, Birchwood, Freemantle, Palmer, Channa, Barker *et al.*, 2016), es obligatorio preguntarse por el efecto de los diversos componentes de las intervenciones (Bird *et al.*, 2010). Allá donde ha sido evaluado, el DUP en lo que se refiere al uso de antipsicóticos no se revela como factor predictivo de remisión sintomática y/o recuperación funcional a largo plazo, a partir de 18 meses hasta 7,5 años (Álvarez-Jiménez *et al.*, 2012) o a 10 años (Seikkula, Alakare y Aaltonen, 2011; Austin, Mors, Secher, Hjorthøj, Albert, Bertelsen *et al.*, 2013; Bergh, Hjorthøj, Sørensen, Fagerlund, Austin, Secher *et al.*, 2016). Se analizará en detalle en los apartados 6 y 9.

Se recomienda un uso de antipsicóticos en los programas de primeros episodios psicóticos con dosis bajas, en aumento muy prudente, y preferentemente con antipsicóticos de segunda generación (*International Early Psychosis Association Writing Group*, 2005; Crespo-Facorro, Pelayo-Teran y Mayoral-van Son, 2016), bajo la premisa de que una DUP más corta está asociada a una mejor respuesta al tratamiento antipsicótico (Perkins, 2005), que los pacientes “naives” son más sensibles tanto a efectos terapéuticos como a efectos secundarios, o simplemente por estrategia que apunta a una mejor adhesión al tratamiento si se padecen menores efectos secundarios (Iris, 2012; Navigate, 2014).

Este manejo de los antipsicóticos no es lo que caracteriza los tratamientos “ordinarios” (*TAU*), los que se suministran en el sistema sanitario actual de los Centros de Salud Mental y Unidades de Hospitalización Psiquiátrica, donde el uso de los antipsicóticos en episodios agudos suele hacerse con dosis de “sobresaturación” –*overshooting*– (Aderhold y Statsny, 2016), mayores que las necesarias para el bloqueo terapéuticamente significativo de los receptores 2D (Abi-Darghman y Laruelle, 2005), por encima del cual no mejoran los resultados

clínicos y aumentan los efectos adversos (Mizrahi, Rusjan, Agid, Graff, Mamo, Zipursky *et al.*, 2007), y superiores a las dosis mínimas consideradas eficaces u óptimas para los antipsicóticos, sean de primera o segunda generación, según ensayos clínicos (McEvoy, Hogarty y Steingard, 1991; Leucht, Samara, Heres, Patel, Woods y Davis, 2014). La fidelidad a las guías clínicas no es alta (Sernyak, Dausey, Desai y Rosenheck, 2003; Kadra, Stewart, Shetty, Downs, MacCabe, Taylor *et al.*, 2016) y resulta habitual el aumento rápido de las dosis buscando anular rápidamente los síntomas positivos sin respetar el tiempo necesario para una disminución significativa de los síntomas, muy variable según las personas (Emsley, Rabinowitz y Medori, 2006), el cambio rápido de un antipsicótico a otro (Hamman, Kissling y Leucht, 2007), y la prescripción de más de un antipsicótico en caso de falta de respuesta rápida (Faries, Ascher-Svanum, Zhu, Correll y Kane, 2005; Barnes y Paton, 2011b), en una proporción variable que puede llegar hasta el 70% de los casos (Maayan, Soares-Weiser, Xia y Adams, 2011).

La polifarmacia sigue siendo habitual (Suokas, Suvisaari, Haukka, Korhonen y Tiihonen, 2013), y sus antecedentes principales son el diagnóstico de esquizofrenia, la duración del trastorno, las hospitalizaciones, la frecuencia de contacto con los servicios de Salud Mental, la severidad de la sintomatología positiva, ciertos antipsicóticos previos –clozapina y antipsicóticos depot– y el tratamiento obligatorio (Ortiz, Hollen y Schacht, 2016; Kadra *et al.*, 2016). Según el observatorio del *Royal College of Psychiatrists* (2013) a un tercio se les prescribía una dosis diaria más alta que la máxima recomendada y el 43% tomaban más de un antipsicótico. Resulta muy habitual que el paciente tome además algún otro tipo de medicación (Ballon y Stroup, 2013), constituyendo un riesgo especial la habitual combinación con benzodiazepinas (Tiihonen, Suokas, Suvisaari, Haukka y Korhonen, 2012).

Ninguna de estas prácticas está sustentada científicamente, no mejoran los resultados, y pueden aumentar considerablemente los efectos adversos y el abandono del tratamiento (Barnes, 2011a; Barnes y Paton, 2011b; Donnely, Rathbone y Adams, 2013; Fleischhacker y Uchida, 2014; Aderhold y Statsny, 2016).

3.- Antipsicóticos a largo plazo

Apenas existen estudios rigurosos acerca de la efectividad a largo plazo de los antipsicóticos. En su revisión sistemática de estudios con un seguimiento mayor de dos años, Sohler *et al.* (2015) recogen 18 estudios, 4 retrospectivos en hospitales –antes y después de la introducción de antipsicóticos, siendo los resultados mejores antes–, 5 de retirada de antipsicóticos –mayor número de recaídas al estar sin antipsicóticos–, 2 de toma intermitente, uno de ellos con resultados similares entre la toma intermitente y la continua y otro con resultados favorables a la toma continua, 3 experimentales –dos (Rappaport, Hopkins, Hal, Belleza y Silverman, 1978; Mosher y Menn, 1978) favorables a no usar antipsicóticos, uno (May, Tuma, Dixon, Yale, Thiele y Kraude, 1981) con resultados sin grandes diferencias a largo plazo –cinco años– algo mejores para la rama de antipsicóticos– tres longitudinales (Harrow y Jobe, 2013; Wunderink *et al.*, 2013; Moilanen, Haapea, Miettunen, Jääskeläinen, Veijola, Isohanni *et al.*, 2013) desfavorables a los antipsicóticos, y uno de base de datos poblacional (Tiihonen, Wahlbeck, Lönnqvist, Klaukka, Ioannidis, Volavka *et al.*, 2006) muy favorable al uso de antipsicóticos.

Para solventar este problema se han utilizado diseños de estudios controlados y aleatorizados de retirada de medicación tras la estabilización de los síntomas, asignando aleatoriamente a los pacientes a una rama de mantenimiento y a otra de algún tipo de disminución, interrupción o toma intermitente de medicación antipsicótica. Son estudios con importantes problemas conceptuales y metodológicos –cf. Capítulo 8.

Estos estudios muestran que la toma de antipsicóticos disminuye el riesgo de recaída y hospitalización frente al placebo –de forma clara durante un año, y de forma menos patente en el segundo año– y que la interrupción de la medicación antipsicótica aumenta ambos riesgos, habiendo consenso al respecto (Leucht, Tardy, Komossa, Heres, Kissling, Salanti *et al.*, 2012; Wunderink *et al.*, 2013; Sohler *et al.*, 2015). Es posible que ambos hechos se asocien a la disminución de los síntomas positivos, anterior al habitual avance de los negativos en quienes toman antipsicóticos, y a su activación al interrumpirlos (Moncrieff, 2013b). Las recaídas tras la interrupción de la medicación antipsicótica y las dificultades terapéuticas para volver a la situación previa son los motivos que sustentan las recomendaciones de mantener la medicación antipsicótica, y promover estrategias que faciliten la adherencia a tomar antipsicóticos (Emsley, Chiliza, Asmal y Harvey, 2013a; Kane, Kishimoto y Correll, 2013).

A medio y largo plazo –más de dos años– las cosas cambian. Es conocido que según transcurre el tiempo disminuye la diferencia entre el placebo y los antipsicóticos en términos de recaídas (Leucht *et al.*, 2012). El ensayo de

Rappaport et al. (1978) que compara pacientes esquizofrénicos aleatoriamente tratados con antipsicóticos o placebo durante su hospitalización y su uso posterior al alta muestra que a medio plazo (3 años) hay pacientes que no necesitan un uso rutinario o continuado de fenotiazinas, y puede haber quienes no lo necesiten en absoluto (Bola y Mosher, 2003).

Aunque existen antecedentes, como un estudio de primeros episodios psicóticos con un seguimiento a dos años en el que la no toma de antipsicóticos se asociaba a un mayor riesgo de recaídas pero mejores resultados ocupacionales (Johnstone et al., 1990), el mundo de los antipsicóticos se ha visto agitado por la publicación en 2013 del estudio holandés de Wunderink et al. (2013). En este ensayo, tras 6 meses en remisión de un primer episodio psicótico los pacientes fueron asignados al azar a una estrategia DR (interrupción/disminución supervisada de antipsicóticos) o MT (mantenimiento) durante 18 meses. Después del ensayo, el tratamiento continuó según el criterio del clínico. A los 18 meses (dos años desde el inicio del estudio) la tasa de recaídas en el grupo DR resultó ser el doble (43% vs 21%), sin que nada apuntara claramente a mejores resultados funcionales con esa estrategia. A los siete años el panorama había cambiado radicalmente. Los pacientes asignados al grupo DR no manifestaron mayores tasas de recaída –el aumento se produjo durante los primeros 3 años– y mostraron un nivel de recuperación funcional dos veces mayor –el 40,4% vs 17,6%– que el de MT. Este estudio ha agitado el debate, aunque sin una repercusión práctica, por su rigor metodológico, duración del seguimiento –en cualquier caso inferior a la habitual en tratamientos antipsicóticos– y resultados, en editoriales (McGorry et al., 2013) y académicos de diversas tendencias (Moncrieff, 2013b; Insel, 2013).

Se acaba de anunciar el inicio del programa *RADAR (Research into Antipsychotic Discontinuation And Reduction)* de financiación pública, por el *NIHR* británico, con el objetivo de replicar el estudio de Wunderink et al. (2013), incluyendo a pacientes con más de un episodio psicótico. Será un estudio con asignación al azar a una rama de mantenimiento y a otra de retirada monitorizada del uso de antipsicóticos, contemplando un proceso de retirada de 6 a 18 meses. Tendrá un seguimiento mínimo de 2 años y el funcionamiento social será la medida principal de resultados. El estudio se basa en los trabajos de Wunderink et al. y Harrow et al., y en la demanda de pacientes y cuidadores pidiendo alternativas a la medicación. Además pretende poner a prueba las indicaciones de la guía *NICE* que acepta la discontinuidad en el primer episodio, pero no si se dan episodios repetidos, aconsejando en estos asegurar la adherencia. También se considerará el posible perjuicio asociado al uso continuado de antipsicóticos (Moncrieff, 2016).

Existe un único estudio longitudinal realmente a largo plazo, prospectivo de cohortes de Chicago, sobre 70 personas con diagnóstico de espectro esquizofrénico y un seguimiento a quince (n=64) y a veinte años (n=59), con cinco o seis puntos temporales de evaluación. Todos fueron tratados al principio con antipsicóticos pero para los 2 años el 70% los habían abandonado en contra del criterio médico. A los 2 años el 33% permanecían sin neurolépticos y a los 20 años el 38%. En el seguimiento –iniciado a los dos años– a partir de los 4,5 años y durante los siguientes 15 un porcentaje significativamente mayor de esquizofrénicos sin antipsicóticos experimentó periodos prolongados de recuperación con un funcionamiento laboral y social adecuados. En un análisis de subgrupos, se distinguieron el grupo 1 (el 34% de los pacientes) en el que se usaron antipsicóticos en todos los momentos del seguimiento, el grupo 2 (el 45%) en el que se prescribieron en alguno de los puntos de seguimiento, y el grupo 3 (21%) en el que no tomaron antipsicóticos en ninguno de los puntos de evaluación. No hubo diferencia alguna entre el grupo 1 y el grupo 3 durante los dos primeros años, y tampoco en la severidad de los síntomas en los tres grupos, pero a partir de ese momento se generó la diferencia y aumentó progresivamente asociada al diferente uso de antipsicóticos, haciéndose significativa hasta el decimoquinto año, disminuyendo algo pero siendo igualmente significativa en el vigésimo año. No parece por tanto que los resultados sean achacables a una autoselección de los pacientes menos graves (Aderhold y Statsny, 2016) dada la magnitud de las diferencias (Pol Yanguas, 2015b). Los pacientes mantenidos continuamente con antipsicóticos no mostraron reducción en la gravedad de los síntomas en la evaluación a los 20 años respecto a la evaluación a los 2 años. Los autores concluyen que la falta de adherencia a los antipsicóticos no es el principal factor relacionado con la peor evolución y que, al contrario, esta puede asociarse al propio uso de los antipsicóticos y su impacto en los receptores dopaminérgicos (Harrow y Jobe. 2007; Harrow, Jobe y Faull, 2012, 2014).

Metodológicamente muy diferente, un estudio naturalístico publicado en 2013 de personas diagnosticadas de trastorno del espectro esquizofrénico pertenecientes a una cohorte poblacional finlandesa, el *Northern Finland Birth Cohort 1966*, muestra que a los diez años las personas no medicadas (23%) tenían mejores resultados clínicos, que el tiempo libre de medicación se asociaba a un mayor volumen cerebral de materia gris, y que el uso de antipsicóticos estaba asociado a mayor sintomatología y más días de hospitalización (Moilanen *et al.*, 2013). Se acaba de publicar en 2016 un estudio de la misma cohorte (Moilanen *et al.*, 2016) que analiza el uso de antipsicóticos y la evolución a más largo plazo, 54 personas con un seguimiento medio de 18,6 años y mínimo de 10. Fueron

distribuidos según el uso continuado de la medicación en tres grupos – menos del 50%, entre el 50 y 95%, y más del 95% del tiempo–, considerando los periodos libres de medicación de al menos 30 días, la polifarmacia de antipsicóticos y las dosis. Los resultados muestran que se obtienen mejores resultados clínicos en el grupo de los que tomaron las dosis de antipsicóticos más bajas y durante menos del 50% del tiempo. La polifarmacia y la dosis acumulativa de antipsicóticos se asocian a peores resultados. Sin embargo, el no haber tenido periodos libres de medicación se asocia a un mejor funcionamiento social y ocupacional. Los autores señalan al respecto que a partir de los primeros 5 años de evolución son raros los periodos de interrupción de antipsicóticos en su muestra, muy cumplidora de las indicaciones de los prescriptores. Ignoran como se ha realizado la interrupción de psicofármacos en quienes los dejaron.

En conclusión, parece claro que existe un grupo de personas con diagnóstico de esquizofrenia que pueden mantenerse a largo plazo sin el uso continuado de medicamentos antipsicóticos y que no se sostiene la idea de un mismo modelo de tratamiento con antipsicóticos para todas las personas diagnosticadas de esquizofrenia (Harrow y Jobe, 2007, 2013; Moilanen *et al.*, 2013, 2016; Sohler *et al.*, 2015).

Sohler *et al.* (2015) opinan que quince años después sigue vigente la afirmación de McGorry, Yung y Phillips (2001, pp. 26) de que la directriz por la que un paciente en remisión de un episodio psicótico agudo debe tomar antipsicóticos en un periodo de entre dos y cinco años no pertenece a la medicina basada en la evidencia.

4.- Antipsicóticos y sintomatología negativa

El beneficio de los antipsicóticos en la mejora de la sintomatología negativa y funcionamiento cognitivo de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia es mínimo y cuando se produce en los episodios agudos está relacionado con una mejoría clínica general y la disminución de los síntomas agudos (Keefe y Harvey, 2012).

Un meta-análisis reciente de ECAs, antipsicóticos contra placebo, con una duración media de 12,4 semanas, redonda en la idea de que los posibles efectos beneficiosos sobre los síntomas cognitivos negativos no alcanzan significación estadística (Fusar-Poli, Papanastasiou, Stahl, Rocchetti, Carpenter, Shergill *et al.*, 2015b).

Por el contrario, se conoce desde un principio que los antipsicóticos producen efectos adversos cognitivos y motivacionales “difíciles de distinguir de los síntomas negativos de la esquizofrenia” también en individuos sanos (Jackson, 2005; Artaloytia *et al.*, 2006). Los antipsicóticos por sí mismos pueden producir un deterioro de la función cognitiva, de un modo dosis-dependiente que aumenta con el uso adicional de fármacos anticolinérgicos (Carpenter, y Gold, 2002) y es acumulativo en el tiempo (Husa, Rannikko, Moilanen, Haapea, Murray, Barnett *et al.*, 2014). Se ha señalado que la relación entre las dosis y el empeoramiento de la función neurocognitiva no es lineal y que, como en los efectos extrapiramidales, se acentúa a partir de cierto nivel de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 (Sakurai, Bies, Stroup, Keefe, Rajji, Suzuki *et al.*, 2013). Se ha demostrado que una disminución de los antipsicóticos en pacientes estables diagnosticados de esquizofrenia mejora la función cognitiva (Takeuchi, Suzuki, Uchida, Watanabe y Mimura, 2013).

A pesar de los esfuerzos de la industria farmacéutica para demostrar la superioridad de los antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera sobre la sintomatología negativa (Kendall, 2011; Aderhold y Statsny, 2016), de los constructos teóricos que lo justificarían (Stahl, 2013, cap. 5) y de la publicidad que siguen haciendo al respecto (Valverde e Inchauspe, 2013b) los ensayos clínicos no muestran ventajas en sintomatología negativa (Keefe, Bilder, Davis, Harvey, Palmer, Gold *et al.*, 2007; Davidson, Galderisi, Weiser, Werbeloff, Fleischhacker, Richard *et al.*, 2009; Leucht, Corves, Arbter, Engel, Li y Davis, 2009a). Tampoco lo hacen en otros resultados clínicos, en tolerabilidad (Lepping *et al.*, 2011; Leucht *et al.*, 2012) o en determinados sectores de la población (Kumar, Datta, Wright, Furtado y Russell, 2013), en calidad de vida, preferencias del paciente, y costes (Jones, 2006). En realidad habría que hablar del perfil de cada molécula sin hacer distingos entre grupos (Leucht, 2013a; Kumar, 2013).

Ninguno de los antipsicóticos, de primera o segunda generación, tampoco la clozapina (Siskind *et al.*, 2016), muestra resultados beneficiosos convincentes en lo que se refiere a sintomatología negativa y, en realidad, hay evidencias de que pueden empeorarla.

5.- Antipsicóticos y consentimiento de los pacientes

Desde el inicio de su uso, muchas veces sin consentimiento e incluso sin conocimiento de los pacientes (LaJeunesse, 2002), se sabe que a muchos pacientes no les agrada tomar antipsicóticos (LaJeunesse, 2002; Moncrieff *et al.*, 2009b). La consecuencia se observa en las tasas de abandono del tratamiento, también en los ensayos clínicos (Kahn *et al.*, 2008; Sikich *et al.*, 2008; Levine *et al.*, 2012). En condiciones naturales, se conoce que el 40% de las personas tratadas con antipsicóticos convencionales interrumpen su medicación al año y cerca del 75% a los dos años (Perkins, 1999), abandonos que aumentan a medida que se alarga el tratamiento (Chakrabarti, 2014). Entre los usuarios de servicios la adherencia a los antipsicóticos, es decir, el periodo de tiempo en el que realmente se toma la medicación prescrita, se estima en torno al 50% (Lacro, Dunn, Dolder, Leckband y Jeste, 2002; Haddad, Brain y Scott, 2014).

La diversidad de motivos que justifican el rechazo a los antipsicóticos (Lacro *et al.*, 2002; Haddad *et al.*, 2014), en particular, el balance entre la efectividad y los efectos secundarios (Perkins, 1999) suelen calificarse como el producto de la falta de conciencia de enfermedad (Valverde e Inchauspe, 2014), para lo que se ha pretendido buscar una solución en los antipsicóticos intramusculares de larga duración, LAI o depot (Valverde e Inchauspe, 2013b; Kane, 2006), que ni son más eficaces en ensayos clínicos (Kishimoto, Robenzadeh, Leucht, Leucht, Watanabe, Mimura *et al.*, 2014) ni tienen menos efectos secundarios que sus correspondientes orales (Misawa, Kishimoto, Hagi, Kane, y Correll, 2016), tal vez lo contrario (Gentile, 2013).

Se ha querido mostrar una mayor eficacia de los antipsicóticos de larga duración en estudios “naturalísticos en espejo” que comparan recaídas antes y después del uso del depot en el mismo paciente (Kishimoto, Nitta, Borenstein, Kane J.M. y Correll, 2013) metodológicamente criticables (Pol Yanguas, 2015b). El reciente estudio PROACTIVE de diseño mixto no encuentra ventajas funcionales y en la prevención de recaídas entre un antipsicótico depot y orales de segunda generación (Buckley, Schooler, Goff, Hsiao, Kopelowicz, Lauriello *et al.*, 2015). En la práctica su uso parece dirigirse a pacientes que no se adhieren al tratamiento oral (Leucht, Heres, Kane, Kissling, Davis y Leucht, 2011; Zhornistky y Stip, 2012; Marcus, Zummo, Pettit, Stoddard y Doshi, 2015). Suelen ser elemento nuclear en los tratamientos asertivo-comunitarios (Rosen, Mueser y Teesson, 2007) o simplemente obligatorios, conculcando frecuentemente el principio de autonomía de los pacientes (Kirk, Gomory y Cohen, 2013 pp. 97-107), sin que los resultados mejoren según los escasos estudios existentes (Kisely y Campbell, 2014).

6.- Factores predictivos de la recuperación y antipsicóticos

Es relevante detectar los factores que puedan inducir una mejor o peor evolución de las psicosis de registro esquizofrénico. Al estudiar la evolución a largo plazo de muestras amplias de pacientes diagnosticados de esquizofrenia se han propuesto variables muy generales como las sociolaborales y económicas – mejores resultados según pertenencia a clases favorecidas y a épocas de bonanza económica–, de género –mejores resultados para las mujeres–, de país de residencia –mejores resultados en países en desarrollo–, clínicas –mejores resultados en primeros episodios–, e incluso variables diagnósticas –mejores resultados para sistemas diagnósticos no kraepelinianos (Hegarty *et al.*, 1994; Warner, 2004; Jääskeläinen *et al.*, 2013).

Respecto a las dianas u objetivos del tratamiento, se sabe desde hace años que el control de la sintomatología positiva no asegura un buen funcionamiento en el mundo real de los pacientes psicóticos (Schooler *et al.*, 1967). Por ello se ha incluido la sintomatología negativa y el funcionamiento cognitivo en los criterios de remisión (Andreasen, Carpenter, Kane, Lasser, Marder y Weinberger, 2005). La remisión se entiende como una fase previa y necesaria para la recuperación, un concepto más complejo y difícil de medir (Leucht y Lasser, 2006) y que admite diferentes perspectivas, incluida la del movimiento de usuarios/consumidores que ha hecho de la recuperación su seña de identidad (Coles, Keenan y Diamond, 2013; Pilgrim y McCranie, 2013; Davidson, Rakfeldt y Strauss, 2015). En cualquier caso, parece necesario añadir a la remisión clínica, aunque sea parcial, un buen funcionamiento social durante cierto tiempo –al menos dos años (Jääskeläinen *et al.*, 2013).

Tradicionalmente la llamada sintomatología negativa y los déficits neurocognitivos (Green, 1996) se consideran claves para una recuperación significativa. La investigación reciente, a partir de datos de programas de intervención en primeros episodios psicóticos, parece confirmarlo.

Partiendo de los datos del pionero programa australiano *EPPIC* de primeros episodios psicóticos (McGorry *et al.*, 1996), un estudio de seguimiento a 7,5 años de una muestra epidemiológicamente representativa y varios puntos de evaluación, en particular a los 8 y 14 meses y a los 7,5 años, reveló que la remisión de la sintomatología psicótica positiva no servía como factor predictivo de recuperación funcional completa a los 7,5 años en ninguno de los puntos de evaluación considerados. Sí lo era la remisión de la sintomatología negativa a los 8 meses, relacionada con la recuperación funcional a los 14 meses y a los 7,5 años. Según los autores del estudio “un interesante hallazgo adicional fue que el 61% de los que alcanzaron una recuperación completa a los 7,5 años de seguimiento no tomaron medicación antipsicótica durante los dos años precedentes” (Álvarez-Jiménez, *et*

al., 2012, pp. 605) lo que está en línea con los resultados del estudio holandés a 7 años. Un programa de prevención de recaídas de pacientes procedentes del *EPPIC* mostró que a una mayor adherencia a la medicación –uno de los objetivos del programa– a los 18-24 meses, se asociaba a una disminución del funcionamiento social y un aumento de la sintomatología negativa a los 24-30 meses (Gleeson, Cotton, Álvarez-Jiménez, Wade, Gee, Crisp *et al.*, 2013, pp. 447).

Un estudio del programa danés *OPUS* de intervención precoz en primeros episodios psicóticos, con evaluaciones sobre sintomatología y funcionamiento al comienzo, 1, 2 y 5 años de seguimiento, y una muestra de 304 participantes, encuentra a los diez años de seguimiento como factor predictivo de la recuperación los bajos niveles de sintomatología negativa en la línea de base. “En una escala de 0 a 5 cada punto de aumento en la sintomatología negativa supone una reducción del 45% en la recuperación a los diez años” (Austin *et al.*, 2013). Un estudio de trayectorias de recuperación de participantes del programa británico *EDEN* identifica asimismo la sintomatología negativa como principal predictor clínico de la recuperación social (Hodgekins, Birchwood, Christopher, Marshall, Coker, Everard *et al.*, 2015).

Partiendo de los datos del programa *OPUS*, al evaluar la función cognitiva, los autores encuentran una relación más estrecha entre la sintomatología negativa y la función cognitiva que para cualquier otra dimensión psicopatológica (Bergh *et al.*, 2016).

Como señalan los autores del estudio danés “las intervenciones farmacológicas han fracasado hasta el presente en la mejora de la sintomatología negativa” (Austin *et al.*, 2013, pp. 167). Añadiremos que los antipsicóticos pueden causar por sí mismos síntomas negativos de forma dosis dependiente (Sakurai *et al.*, 2013).

7.- Suicidio y antipsicóticos

Se ha sostenido clásicamente que la principal causa de muerte prematura en pacientes esquizofrénicos es el suicidio (Hennen y Baldessarini, 2005), aunque estudios más recientes atribuyen la mayor parte del exceso de mortalidad a problemas físicos, acentuados por el uso de psicofármacos, en especial antipsicóticos (Correll *et al.*, 2015).

Hay consenso en que las tasas de suicidio en personas diagnosticadas de esquizofrenia son superiores a las de la población general. Tradicionalmente se estimó en un 10% su prevalencia a lo largo de la vida del paciente. Actualmente se defiende que la cifra real es más baja, cercana al 5%, con mayor riesgo en las fases iniciales del trastorno (Palmer, Pankratz y Bostwick, 2005; Hor y Taylor, 2010; Nordentoft, Madsen y Fedyszyn, 2015b).

Buena parte de estos suicidios tienen lugar durante el ingreso o en la primera semana tras el alta hospitalaria (Nordentoft *et al.*, 2015b). Se ha estimado que los pacientes atendidos en urgencias psiquiátricas e ingresados en psiquiatría, cualquiera que sea su diagnóstico, tienen un riesgo de suicidio 27,9 y 44,5 veces mayor respectivamente que la población general (Hjorthøj, Madsen, Agerbo y Nordentoft, 2014). La interpretación habitual de estos datos (Hjorthøj *et al.* 2014, Nordentoft *et al.*, 2015b) es que reflejan un proceso de selección en el que la gravedad y el riesgo de suicidio se traducen en un contacto más intenso con los servicios de salud mental. Pero partiendo del estudio de Hjorthøj *et al.*, (2014) dado que el formato de tratamiento es un indicador más potente que cualquier otro factor de riesgo identificado, de que actualmente no existen dudas acerca de la relación entre suicidio, trauma y estigma, y que el ingreso hospitalario, sobre todo el involuntario, extremadamente frecuente en la esquizofrenia (Ortiz *et al.*, 2016), es fuente tanto de trauma como de estigma (Tarrier, Khan, Cater y Picken, 2007), se defiende que estos suicidios durante la hospitalización y al alta deberían considerarse como nosocomiales (Large y Ryan, 2014). Teniendo en cuenta que para muchos pacientes del registro psicótico el ingreso y el tratamiento asociado resulta traumático en un alto porcentaje, hasta el 80%, llegando a cumplir criterios de Trastorno de Estrés Postraumático el 38%, y que el comportamiento suicida es mucho mayor en estos, reconsiderar las condiciones del ingreso puede ayudar a reducir el trauma y el suicidio (Tarrier *et al.*, 2007).

Además de la edad, el género y el nivel de educación, los factores clínicos de riesgo de suicidio habitualmente identificados en la esquizofrenia, suelen ser los intentos de suicidio previos, la depresión, el consumo de tóxicos, la presencia de sintomatología positiva, la conciencia de enfermedad, y los abusos en la infancia (Hor y Taylor, 2010; Fuller-Thomson y Hollister, 2016). Se concluye que la prevención debe basarse en identificar las personas en riesgo, tratar la depresión comórbida y el abuso de sustancias, así como proveer el mejor tratamiento posible

para la sintomatología psicótica (Hor y Taylor, 2010). En ese sentido los programas de intervención precoz de primeros episodios psicóticos suelen proponerse como la mejor alternativa de tratamiento (Nordentoft *et al.*, 2015 b). No obstante un estudio reciente no ha encontrado relación entre la duración del DUP y los intentos de suicidio (Togay, Noyan, Tasdelen y Ucok, 2015).

Se ha considerado que los antipsicóticos empeoran el riesgo de suicidio, al descubrir en un estudio de cohortes pre y post clorpromazina que el número de suicidios de pacientes diagnosticados de esquizofrenia se multiplicó 20 veces en el mismo hospital tras la introducción de los antipsicóticos (Healy, Harris, Tranter, Gutting, Austin, Jones-Edwards *et al.*, 2006) y se ha especulado acerca de posibles mecanismos de acción como puede ser el desarrollo de efectos secundarios como la acatisia (Hansen, 2001), la sintomatología extrapiramidal (Kasckow, Felmet y Zisook, 2011), y el impacto de los antipsicóticos sobre la sintomatología depresiva (Aguilar y Siris, 2007).

También existen estudios que apuntan a un efecto protector de los antipsicóticos sobre el riesgo de suicidio, los de segunda generación y en particular la clozapina, atribuyendo a esta última efectividad en los pacientes con depresión mayor y resistentes al tratamiento, y una disminución de la tasa de intentos de suicidio en esquizofrenias (Meltzer, 1997). En diciembre 2002, la FDA aprobó el uso de la clozapina para reducir el riesgo suicida en pacientes esquizofrénicos con tendencias suicidas, idea que sigue figurando en guías y algoritmos (Argo *et al.*, 2008; Wasserman, Rihmer, Rujescu, Sarchiapone, Sokolowski, Titelman *et al.*, 2012; Navigate, 2014). Las evidencias proceden de estudios naturalísticos en espejo (Meltzer, 1997; Modestin, Dal Pian y Agarwalla, 2005) y, sobre todo, del *InterSePT* un estudio a simple ciego comparativo con la olanzapina, con un pequeño tamaño del efecto reflejado en un número de pacientes a tratar de 12 a favor de la clozapina (Meltzer, Alphs, Green, Altamura, Anand, Bertoldi *et al.*, 2003). Los resultados son poco consistentes y los escasos estudios cegados no han aportado resultados favorables a la clozapina (Hennen, 2005). Una revisión bibliográfica indica que no se puede concluir que los antipsicóticos tengan un efecto claro sobre el suicidio en la esquizofrenia, y que no se ha establecido claramente la eficacia de la clozapina para reducir el riesgo de suicidio (Aguilar y Siris, 2007). Kasckow *et al.* (2011) proponen cautela a la hora de utilizar la clozapina y un abordaje específico de la sintomatología depresiva.

Mención aparte merecen los estudios que cruzan bases de datos poblacionales escandinavas del equipo de Tiihonen (Tiihonen *et al.*, 2006; Tiihonen, Lönnqvist, Wahlbeck, Klaukka, Niskanen, Tanskanen *et al.*, 2009) con resultados favorables

a los antipsicóticos, en particular a la clozapina, en mortalidad y suicidios. Se trata de estudios duramente criticados metodológicamente (De Hert, Correll y Cohen, 2010; Aderhold y Statsny, 2016; Whitaker, 2016), en absoluto fiables para algunos, pivotaes para otros (Gøtzsche, Young, y Crace, 2015). Se acaba de publicar un estudio similar (Tiihonen, Mittendorfer-Rutz, Torniainen, Alexanderson y Tanskanen, 2016) con resultados moderadamente favorables al uso acumulativo de antipsicóticos.

8.- Bases biológicas que pueden explicar el empeoramiento durante el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos

Las hipótesis biológicas de los trastornos psiquiátricos se han derivado del mecanismo de acción atribuido a los medicamentos (Moncrieff, 2013a), en el caso de los antipsicóticos su efecto de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2. La hipótesis dopaminérgica ha cumplido más de 50 años (Aderhold y Statsny, 2016) con diversas versiones y formulaciones hasta llegar a una “vía final fisiopatológica compartida” (Howes y Kapur, 2009) o a una sofisticada construcción teórica de desequilibrios entre neurotransmisores, vías y regiones cerebrales (Stahl, 2013, cap. 4). Esta hipótesis ha servido de base a otras de tipo psicopatológico como la asignación de relevancia aberrante (Kapur, 2003) o incluso del trastorno del *self* (Martínez-Pastor y Real, 2016). También ha sido fuertemente criticada por sus incongruencias con lo que se observa en la práctica (Healy, 1989) y carencia de evidencias (Moncrieff, 2009a). En cualquier caso, parece claro que los antipsicóticos no revierten las causas de la esquizofrenia (Pol Yanguas, 2015b) y tal vez ni siquiera la propia disfunción dopaminérgica, que podría ser de naturaleza presináptica (Bonoldi y Howes, 2014).

Hay mayor consenso al considerar su acción anti-dopaminérgica como la base de su modo de acción (Aderhold y Statsny, 2016; Stahl, 2013 cap. 5), en concreto el bloqueo de los receptores D2.

Se sabe que en los primeros episodios psicóticos, los pacientes “*naive*” que nunca han sido expuestos a los antipsicóticos necesitan dosis menores que las utilizadas con pacientes con multiepisodios o psicosis crónicas (McGorry *et al.*, 2011; Emsley, Oosthuizen, Koen, Niehaus y Martínez, 2013b; Remington, Agid, Foussias, Hahn, Rao y Sinyor, 2013). Se recoge en los manuales de uso de antipsicóticos en primeros episodios que estos pacientes tienen una mayor sensibilidad, tanto a los efectos clínicos como a los adversos (Navigate, 2014).

Lo cierto es que en todos los antipsicóticos se produce una pérdida de respuesta a lo largo del tratamiento, incluso a corto plazo –de 24 a 28 semanas (Stauffer, Ascher-Svanum, Liu, Ball y Conley, 2009). A medio y a largo plazo la tolerancia desarrollada a los antipsicóticos es mayor en buena parte de los pacientes, manifestándose en la necesidad de incrementar las dosis ante el aumento de sintomatología, más difícil de controlar incluso con altas dosis de antipsicóticos, en el aumento de recaídas, con o sin disminución de dosis de antipsicóticos, y en el correlato neurológico bajo la forma de discinesias tardías (Oda *et al.*, 2015; Suzuki, Kanahara, Yamanaka, Takase, Kimura, Watanabe *et al.*, 2015).

Son fenómenos atribuidos a la neuro-adaptación, es decir, a la respuesta biológica ante los cambios inducidos por los antipsicóticos en los receptores dopaminérgicos D2, en particular su multiplicación, sobrerregulación, y como

resultado su hipersensibilización con una mayor respuesta a la dopamina y menores efectos de los antipsicóticos (Aderhold y Statsny, 2016). Es la base biológica del constructo de psicosis por hipersensibilización que implica la paradoja de que los antipsicóticos que controlan a corto plazo la sintomatología psicótica pueden llevar a largo a su empeoramiento y contribuir al desarrollo de Esquizofrenias Resistentes al Tratamiento (Oda *et al.*, 2015; Suzuki *et al.*, 2015).

Las recaídas tras interrumpir la medicación están relacionadas con estas modificaciones de los receptores (Moncrief, 2006), aspecto crucial pues constituye un sesgo habitual de los ECA, donde el grupo placebo está constituido en realidad por pacientes en los que se ha interrumpido, en general bruscamente, la toma de medicación (Moncrieff, 2008) y por su importancia en la clínica –pacientes que abandonan la medicación sin supervisión y recaen.

9.- Disminución de las dosis e interrupción de la toma de antipsicóticos

Ya se ha citado que la toma de antipsicóticos no resulta agradable y que existe una proporción importante de pacientes que interrumpen la medicación, tanto en los estudios controlados como en condiciones naturales –Cf. capítulo 1 y el 5. Incluso en programas de primeros episodios psicóticos, con un uso moderado de antipsicóticos y un diseño que potencia la adherencia al tratamiento, se produce un porcentaje importante de abandono y rechazo a la medicación. En un estudio *EPPIC*, durante un periodo de tratamiento de 18 meses, solo el 33,7% de los pacientes se adhirieron completamente a los antipsicóticos, el 47,4% presentaron al menos un periodo de no adhesión, y el 18,8% los rechazó durante todo el ensayo (Lambert, Conus, Cotton, Robinson, McGorry y Schimmelmann, 2010). En la práctica son muy frecuentes los intentos de disminución/interrupción de la toma de antipsicóticos realizados a iniciativa propia por los pacientes y, como consecuencia, la aparición de síntomas de discontinuidad (Salomon y Hamilton, 2013).

Desde el inicio del uso de los antipsicóticos de primera generación, también los prescriptores se han preocupado por los riesgos asociados a la toma de antipsicóticos, sobre todo por las discinesias tardías que se identificaban con daños cerebrales, proponiendo estrategias para la interrupción de su toma o, al menos, una disminución de las dosis (Bellak, 1962, p. 543-4; Prien, Levine y Switalski, 1971; Davis y Cole, 1982). De hecho, la primera comercialización de la clozapina en 1972 vino acompañada del anuncio de una menor frecuencia de discinesias tardías atribuibles a este fármaco (Griffith y Saameli, 1975). En la era de los antipsicóticos de segunda generación se considera que siguen existiendo fuertes motivos para disminuir e interrumpir la toma de antipsicóticos, algo que reclaman a menudo los pacientes y que está lejos de ser una demanda irracional (Morrison *et al.*, 2012), más aun teniendo en cuenta la dimensión dosis dependiente (Takeuchi *et al.*, 2013) y dosis acumulativa (Bobo *et al.*, 2013) de sus efectos adversos para la salud.

Existe consenso respecto a que la interrupción en la toma de antipsicóticos supone un riesgo importante de recaída –cf. capítulo 3. No obstante, dada la importancia de los efectos secundarios, se han ensayado procedimientos que buscan reducir el tiempo de exposición a los antipsicóticos en personas que permanecen en tratamiento de mantenimiento, pero intentando también limitar el riesgo de recaídas, como con las llamadas técnicas intermitentes en la prescripción de antipsicóticos. Una revisión Cochrane de 2013 de ECAs compara diversas técnicas –el uso de antipsicóticos prodrómico ante signos precoces de recaída, la utilización de antipsicóticos en la crisis de un episodio agudo con una interrupción posterior, los periodos libres de toma de antipsicóticos cada vez más amplios y las vacaciones terapéuticas con la toma de antipsicóticos en días alternos, o una

vez a la semana, o en intervalos de semanas...– con la terapia de mantenimiento estándar (17 ensayos desde 1961 a 2011; con un seguimiento de entre 6 semanas a 2 años). Esta revisión halla que las recaídas y las hospitalizaciones son mayores en cualquiera de los modelos de uso intermitente de antipsicóticos comparados con el tratamiento de mantenimiento estándar y no detecta beneficios respecto a la aparición de discinesias tardías (Sampson, Mansour, Maayan, Soares-Weiser y Adams, 2013). Una revisión y meta-análisis posterior, de 2015, replica estos resultados, apuntando a un riesgo de recaída de 3 a 6 veces mayor en pacientes que han interrumpido durante al menos seis meses la toma de antipsicóticos, respecto al tratamiento de mantenimiento. Aunque en las conclusiones se reconoce el escaso número de estudios controlados y aleatorizados al respecto, la discusión del informe es mucho más amplia y recoge toda la literatura favorable al uso de antipsicóticos, incluidos los modelos teóricos más especulativos (De Hert, Sermon, Geerts, Vansteelandt, Peuskens, Detraux, 2015).

La casuística a la hora de interrumpir los antipsicóticos parece muy heterogénea. Se sabe de antiguo que el riesgo de recaída tras interrumpir o disminuir los antipsicóticos tiene que ver con las dosis utilizadas y que es mayor cuanto mayor sea la dosis de antipsicóticos utilizados (Prien, Levine y Switalski 1971). Se conoce que la desescalada lenta y gradual de los antipsicóticos reduce el riesgo de recaída asociado a su interrupción (Viguera, Baldessarini, Hegarty, van Kammen y Tohen, 1997). Aunque el metanálisis de Leucht *et al.* (2012) no confirma estos datos, los ensayos que recoge aplican una media de 4 semanas para la desescalada, a veces interrumpiendo simplemente la administración de la medicación depot, lo que no puede considerarse propiamente como una interrupción gradual (Moncrieff, 2015; Aderhold y Statsny, 2016). A señalar que en el estudio holandés a 7 años los antipsicóticos se retiraron a partir de los 6 meses de remisión sintomática, progresivamente durante los 18 meses de seguimiento con una supervisión estrecha, reintroduciéndolos o reajustando la dosis al alza en caso de aparecer signos precoces de alarma o sintomatología positiva, según una estrategia muy conservadora (Wunderink, Nienhuis, Sytma, Slooff, Knegetering y Wiersma, 2007). La duración de la toma de los antipsicóticos también influye (*Icarus Project*, 2012) probablemente por la neuro-adaptación y los cambios estructurales que producen –cf. Capítulo 8.

No se suele acceder a la solicitud de supervisar la disminución/interrupción de los antipsicóticos. Entre catorce guías y algoritmos publicados desde 2000, once de las catorce se refieren a la discontinuidad del tratamiento con antipsicóticos en la fase de mantenimiento y diez de ellas no la recomiendan en un periodo de

cinco años. Se exceptúa el primer episodio psicótico, donde seis guías, entre ellas la *NICE*, aceptan la interrupción tras un periodo de tratamiento de 1 a 2 años. El tratamiento intermitente –uso de la medicación antipsicótica solo durante periodos de inicio de recaída o exacerbación de síntomas en vez de continuamente– se recoge en nueve guías y lo contraindican todas. La disminución de las dosis, en relación a la utilizada en la fase aguda, y la búsqueda de una dosis mínima de mantenimiento, se recoge en once guías, con posturas diversas que en general tienden a ser conservadoras. Menos desfavorables cuando se trata de antipsicóticos típicos, tienden a no recomendarla cuando se trata de antipsicóticos atípicos (Takeuchi, Suzuki, Uchida, Watanabe y Mimura, 2012).

Los programas de primeros episodios psicóticos que defienden “bajas dosis de antipsicóticos” no recomiendan la disminución de las dosis que fueron eficaces en el episodio agudo durante el periodo de mantenimiento, aconsejando incluso el uso de medicación depot u otras estrategias asertivas para aumentar la adherencia a la medicación desde el inicio del episodio (Navigate, 2014).

Quien desee una guía para la reducción/interrupción de antipsicóticos deberá acudir a fuentes relacionadas con el movimiento de usuarios (Icarus Project, 2012) o desarrollar su propia experiencia profesional con todo tipo de incidencias (Steingard, 2014). Se aconseja en general un apoyo y soporte terapéutico intenso tanto profesional como de la propia red social personal, incluir el diseño de un plan de crisis, y una reducción muy cautelosa, más prudente cuanto más tiempo se haya estado tomando antipsicóticos. A título orientativo, se propone la regla del 10% –reducciones del 10% de la dosis, incluso menos en la última fase de la retirada, cada 4-6 semanas, dándose un periodo de 2 años o más de retirada cuando se haya estado tomando antipsicóticos durante 5 años– (Aderhold y Statsny, 2016) o reducciones del 20% de la dosis inicial cada 3-6 meses (Steingard, 2014), sin que el objetivo final sea la interrupción, sino la búsqueda de una dosis lo más baja posible (Wunderink *et al.*, 2013; Steingard, 2014; Aderhold y Statsny, 2016; Moncrieff, 2016).

Rechazar el deseo de interrumpir los antipsicóticos del paciente puede llevar a retiradas precipitadas sin supervisión, con recaídas, y pérdida de contacto con los servicios sanitarios y sociales. Es necesario considerarlo, aunque sea simplemente desde una perspectiva de reducción de daños (Aldridge, 2012).

Dado que la neuro-adaptación y buena parte de los efectos adversos pueden producirse desde fases tempranas del tratamiento antipsicótico, en realidad la estrategia más práctica para un uso mínimo de los antipsicóticos es no introducirlos, al menos inmediatamente y en escalada rápida (Aderhold y Statsny, 2016).

10.- Tratamiento de primeros episodios psicóticos sin antipsicóticos o con uso reducido de los mismos

El que un porcentaje importante de personas con primeros y segundos episodios psicóticos puede ser tratado sin antipsicóticos o con un uso muy reducido al inicio y durante un periodo de tiempo de al menos dos años ha sido demostrado en entornos residenciales alternativos al hospital e intervenciones comunitarias.

Una revisión de estudios aleatorizados y cuasi-experimentales de 5 modelos de intervención psicoterapéuticos y psicosociales pilotos (*Agnews State Hospital* de Rappaport, *Soteria* San Francisco, *Soteria* Berna, *Parachute* en Suecia y *Tratamiento Adaptado a las Necesidades* en Finlandia) describe las intervenciones realizadas y sus resultados, y muestra que es factible el posponer el inicio del tratamiento con antipsicóticos y limitar su uso, y además obtener a largo plazo mejores resultados que con el tratamiento ordinario con antipsicóticos (Bola, Lehtinen, Cullberg y Ciompi, 2009).

En *Soteria* San Francisco (1971-1983) el 42% de los pacientes diagnosticados permaneció sin antipsicóticos durante dos años, el 39% los usó de forma breve, y solo el 19% hizo un uso continuado, consiguiendo mejores resultados que en el tratamiento habitual tanto en psicopatología como en funcionamiento social y laboral (Bola y Mosher, 2003). Los autores se preguntan por un modelo predictivo que sirva para caracterizar este amplio subgrupo de respondedores sin antipsicóticos, puesto que, en su ausencia, la práctica habitual es la de medicar a todo el mundo, incluso a quienes podrían prescindir de los antipsicóticos, que llegan a alcanzar en este estudio un 42% del total. Apuntan a que podría relacionarse con una mayor edad del comienzo del trastorno, con menos síntomas característicos de esquizofrenia, y a una mayor puntuación en una escala de competencia social de adolescentes (Bola y Mosher, 2002).

Un estudio multicéntrico finlandés presenta los resultados a dos años de dos grupos de pacientes tratados mediante el *Tratamiento Adaptado a las Necesidades*, un modelo de intervención psicosocial intensivo, comparando un grupo experimental con un uso mínimo de antipsicóticos que demora el inicio de su uso hasta tres semanas (un porcentaje similar al de *Soteria*, el 42,9% de pacientes, no recibió antipsicóticos durante los dos años de seguimiento) con otro control con dosis habituales de antipsicóticos. Los resultados fueron mejores en el grupo experimental. Los autores subrayan que en el grupo experimental la intervención familiar fue más intensiva y que tal vez fuera eso, y no el menor uso de antipsicóticos lo que explique los mejores resultados. Los autores lamentan no disponer de indicios que les permitan identificar desde el inicio el subgrupo de respondedores sin fármacos. Señalan, en cualquier caso, que el uso rutinario de antipsicóticos no es esencial en los primeros episodios psicóticos y que no

solo es posible sino deseable aplazar su introducción (Lehtinen, Aaltonen, Koffert, Rökköläinen y Syvälahti, 2000).

Un estudio del programa de primeros episodios australiano *EPPIC*, de 786 pacientes que fueron atendidos entre 1998 y 2000 señala que un 17,9% de pacientes rechazaron tomar antipsicóticos a lo largo de todo el tratamiento. Entre ellos, el 41% obtuvo una remisión sintomática y el 33% una recuperación funcional. A pesar de la limitación que supone que la no exposición a antipsicóticos se circunscribiera a quienes los rechazaron, los autores concluyen indicando que hay un subgrupo de pacientes con buena evolución a corto plazo sin tratamiento antipsicótico. Como Bola y Mosher (2002), los autores se preguntan por los predictores de buena evolución sin usar antipsicóticos. En su estudio, los predictores de la remisión sintomática fueron el mejor funcionamiento premórbido, un alto nivel educativo y tener empleo. Los predictores de la recuperación funcional fueron una fase prodrómica más corta, una psicopatología menos grave, y un menor consumo de cannabis (Conus, Cotton, Francey, O'Donoghue, Schimmelmann, McGorry *et al.*, 2017).

La experiencia actual con mayor eco es seguramente la finlandesa del *Diálogo Abierto*, heredera en muchos aspectos del *Tratamiento Adaptado a las Necesidades* potenciado por Yrjö Alanen (2003). El *Diálogo Abierto* incorpora las características principales de un Programa de Intervención Precoz de Primeros Episodios Psicóticos como son la base poblacional, el equipo multidisciplinar con intervenciones psicosociales, la integración en el sistema social y sanitario y la continuidad de cuidados, una intervención comunitaria y proactiva que busca reducir el DUP, y la evaluación del programa. Lo que diferencia el *Diálogo Abierto* de los programas al uso es el estilo colaborativo y participativo que se deriva de la práctica del dialogismo con intervenciones psicosociales que huyen de forzar la adhesión a determinado modelo explicativo y prestan la voz al sujeto y su entorno (Seikkula y Arnkil, 2016). Los resultados publicados son espectaculares: a los cinco años el 86% de los pacientes se han reincorporado a sus estudios o a un empleo a tiempo completo y solo el 14% cobran algún tipo de pensión por discapacidad (Seikkula, Aaltonen, Alakare, Haarakangas, Keränen y Lehtinen, 2006). Aquí intervención precoz no significa iniciar un tratamiento antipsicótico tan pronto como sea posible. En el *Diálogo Abierto* se ha llegado a reducir el DUP a una media de 3 semanas (Seikkula, Alakare y Aaltonen, 2011) muy por debajo de lo habitual en otros programas (Connor *et al.*, 2016), y el uso de antipsicóticos se pospone, y en caso de utilizarse se usan durante breve tiempo y a dosis mínimas: a los cinco años solo el 29% de los paciente han tomado antipsicóticos en algún

momento de su evolución (Seikkula *et al.*, 2006). Los resultados se mantienen estables a los 10 años (Seikkula *et al.*, 2011). Se asiste actualmente a una eclosión de modelos de intervención adaptados del Open Dialogue tanto en los países escandinavos (Buus, Bikic, Jacobsen, Müller-Nielsen, Aagaard y Rossen, 2017) como fuera de ellos (Lakeman, 2014; Kłapciński y Rymaszewska, 2015; Gordon, Gidugu, Rogers, DeRonck y Ziedonis, 2016).

11.- Alternativas a los antipsicóticos. Psicoterapia y otros tratamientos no medicamentosos

Previamente a que surgieran los antipsicóticos ya existía un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que se recuperaban sin medicación. Como se ha visto, las grandes series históricas no muestran mejores resultados tras su introducción (Jääkeläinen et al., 2013) y desde los primeros estudios sobre su efectividad se alude a la “atención y cuidados” de los equipos sanitarios como explicación de la buena evolución de los pacientes que no los toman (Schooler *et al.*, 1967).

El primer estudio de financiación pública, *NIMH*, que compara un programa que enfatiza el componente psicosocial limitando el uso de medicamentos versus el tratamiento habitual solamente con antipsicóticos data de la segunda mitad de los 70 y muestra buenos resultados para el grupo experimental (Carpenter, McGlashan, y Strauss, 1977).

Hoy en día todos los programas de intervención precoz incorporan un paquete de intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas, en general intervenciones de tipo cognitivo-conductual y familiar (Craig *et al.*, 2004; Kane *et al.*, 2016a). En el contexto de estos programas, no se ha podido establecer que la introducción temprana de los antipsicóticos constituya un componente esencial para un tratamiento efectivo en todos los casos de primeros episodios psicóticos (Francey, Nelson, Thompson, Parker, Kerr, Macneil *et al.*, 2010) y en el modelo más exitoso de los conocidos hasta hoy, las intervenciones psicoterapéuticas constituyen el núcleo mismo de la intervención (Seikkula y Arnkil, 2016), siendo el uso de antipsicóticos coadyuvante y secundario.

Existen muchos ensayos que muestran que la terapia cognitivo conductual tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia cuando se añade al tratamiento habitual (*TAU*) con antipsicóticos (Wykes, Steel, Everitt y Tarrrier 2008; Tarrrier, 2010). Se ha demostrado que se trata de procedimientos que pueden implementarse en las rutinas de los servicios y que sus beneficios respecto a los síntomas positivos, depresión y ansiedad, bienestar general y satisfacción, se mantienen a medio plazo –al menos durante un año (Peters, Crombie, Agbedjro, Johns, Stahl, Greenwood *et al.*, 2015).

Un meta-análisis de 2014 muestra que la Terapia Cognitivo Conductual (*TCC*) es efectiva en el manejo de sintomatología positiva persistente en pacientes resistentes al tratamiento antipsicótico, que se benefician más de este abordaje que del de añadir más medicación a la que ya están tomando (Burns, Erickson y Brenner, 2014).

En 2014 se publicó un primer estudio, multicéntrico, controlado y aleatorio en pacientes de espectro esquizofrénico que no toman antipsicóticos. Muestra que la *TCC* mejora significativamente la sintomatología psiquiátrica, constituyendo una

alternativa segura y aceptable para personas que eligen no tomar antipsicóticos, con un tamaño de efecto similar a la media del atribuido a los antipsicóticos en el meta-análisis de Leucht *et al.* en 2013 (Morrison *et al.*, 2014). Los autores no defienden que aquellos que tomen antipsicóticos y estimen que les resultan beneficiosos interrumpan su toma, sino que hay una alternativa basada en la evidencia para quienes, por razones que tienen que ver con los efectos secundarios o ineficacia percibida, opten por no tomar antipsicóticos, algo que puede alcanzar al 50% o más de usuarios de servicios (Lacro *et al.*, 2002). Es un punto crucial, porque el rechazo a la medicación no es sinónimo de falta de conciencia de sufrimiento (Moncrieff, 2013a).

Cuando se analizan las prioridades y preferencias de los usuarios respecto al tratamiento de la psicosis emerge en los primeros lugares la toma de decisiones colaborativa y la elección del tipo de tratamiento, lo que apunta a la insatisfacción actual de los usuarios en esos puntos (Byrne y Morrison, 2014; Cooke, 2015). Es un hecho que existen alternativas a los antipsicóticos que van más allá de una estrategia de minimización de daños.

La investigación de las intervenciones psicoterapéuticas en las psicosis es un área actualmente en eclosión –de los 12 meta-análisis recogidos por Peters *et al.* (2015) 5 son del año anterior– que plantea complejos problemas metodológicos como el cegamiento, la heterogeneidad de las técnicas utilizadas, la heterogeneidad de las dianas propuestas, la selección de los resultados que se examinan y el tamaño del efecto obtenido, el efecto de los diversos componentes específicos del tratamiento o, al contrario, el de los aspectos no específicos, el formato de grupo versus el individual, e incluso si su diana es la presencia o frecuencia de la sintomatología o el impacto emocional de la misma (Morrison *et al.*, 2014; Peters *et al.*, 2015; Thomas, 2015). Una limitación posible para su implementación viene dada por la necesidad de una formación específica de los terapeutas en la técnica concreta como prerequisite básico (Thomas, 2015). Se trata en cualquier caso de un área en desarrollo creciente, tanto en lo que se refiere a la investigación como en su inclusión como buena práctica en guías clínicas y en las rutinas de los servicios (NICE, 2014; Peters *et al.*, 2015).

Aunque gran parte de los estudios se refieren a la terapia cognitivo conductual, hay evidencia de efectos beneficiosos equiparables de otro tipo de psicoterapias (Jones, Hacker, Cormac, Meaden e Irving, 2012; Balter, 2014). Además irrumpen nuevos desarrollos que resultan prometedores como la Terapia de Aceptación y Compromiso (Morris, Johns y Oliver, 2013), el entrenamiento meta-cognitivo (Vitzthum, Veckenstedt y Moritz, 2014), intervención sobre el trauma (Ross y

Halpern, 2009; Boon, Steele y van Der Hart, 2011), etc. y se reclaman más fondos para evaluar las psicoterapias (*Nature*, 2012). Recientemente se ha publicado un modelo de intervención psicoterapéutico en esquizofrenias, para casos muy graves, refractarios al tratamiento con antipsicóticos, que permite integrar distintas intervenciones, como las TCC, dinámicas, familiares y de abordaje del trauma, según una estrategia a medida del paciente y adaptada a su situación (Fuller, 2015).

Recientemente se ha puesto en marcha el estudio británico de financiación pública *COMPARE–Cognitive Therapy or Medication for Psychosis: A Randomised Evaluation*– de tres ramas, Terapia Cognitivo Conductual, Antipsicóticos y una combinación de ambos procedimientos (Morrison, 2016), y funciona actualmente el australiano STAGES de primeros episodios psicóticos –un ensayo aleatorizado de tratamiento psicosocial intensivo más medicación antipsicótica o placebo en primeros episodios con bajo riesgo de agresión o de dañarse a si mismos (McGorry, 2016).

Entre los tratamientos no farmacológicos no hay que olvidar que las terapias artísticas y creativas pueden tener un efecto importante sobre la sintomatología negativa (*NICE*, 2014; Mössler, Chen, Heldal y Gold, 2011).

12.- ¿Por qué están tan sobrevalorados los antipsicóticos?

El desfase entre la evidencia y la práctica de los antipsicóticos es tan manifiesto (Pol Yanguas, 2015a, 2015b; Sohler *et al.*, 2015; Aderhold y Statsny, 2016; Whitaker, 2016) que requiere una reflexión en profundidad.

El impacto de la crisis y el desarrollo psicótico en la persona y el entorno puede resultar tan dramático que cualquier acción que lo limite o controle puede parecer adecuada, lo que ha contribuido a que históricamente en la asistencia a estas personas se hayan ensayado acciones extremas, incluidos procedimientos biológicos muy traumáticos (Whitaker, 2002, cap. 5; Valenstein, 1986). El uso de antipsicóticos no parece un recurso tan extremo y su eficacia rápida ante los síntomas positivos justifica su uso de forma amplia, ante la creencia de que no hay alternativa posible.

La rapidez con la que se extendió el uso de los antipsicóticos y su omnipresencia durante años en la clínica es una de las razones que explica un sistema de creencias alejado de los datos científicos (Sohler *et al.*, 2015). Sorprende la fuerza y vigencia de estas creencias en torno a los antipsicóticos, tanto sobre la clínica como sobre la ciencia, y cómo ha limitado la investigación, por ejemplo para compararlos con el placebo, las benzodiazepinas (Dold, Li, Tardy, Khorsand, Gillies y Leucht, 2012) y los procedimientos no farmacológicos (Bola, Kao y Soydan, 2012). Desde el estudio seminal de Cole *et al.* (1964) se sabe que hay pacientes respondedores al placebo, una constante en estudios posteriores, con la particularidad de que con el tiempo se ha visto una progresiva disminución de la diferencia de eficacia entre placebo y antipsicóticos (Leucht, Arbter, Engel, Kissling y Davis, 2009b; Agid, Siu, Potkin, Kapur, Watsky, Vanderburg *et al.*, 2013). La conclusión apunta a que ha habido una sobrevaloración de los efectos de los antipsicóticos (Leucht *et al.*, 2009b, pp. 440). El efecto placebo aumenta a lo largo de una serie histórica que va de 1970 a 2010 junto a la mejora de la calidad de los estudios, según el meta-análisis de Agid *et al.* (2013). Este aumento se acompaña de la disminución del efecto de los medicamentos (Rutherford, Pott, Tandler, Wall, Roosem y Lieberman, 2014). La creencia en la gran efectividad de los antipsicóticos ha llevado históricamente a introducir cautelas éticas extremas a la hora de incluir un brazo placebo o a asegurarse de retirar del ensayo a pacientes no respondedores e instaurar en ellos un tratamiento antipsicótico rápidamente (Carpenter *et al.*, 2003). Actualmente se considera un imperativo el realizar ensayos controlados con placebo, como editorializan Leucht, Heres y Davis (2013b) a propósito de la publicación de Agid *et al.* (2013).

Son conocidos los múltiples sesgos de los ensayos clínicos, su diseño a corto plazo, alejados del uso real de los antipsicóticos (Leucht, Heres, Hamann y Kane, 2008), entre otras cuestiones problemáticas, lo que ha sido objeto de

un editorial reciente en *Lancet* (2016). Esos inconvenientes se usan como un argumento para quitar hierro a los malos resultados de los ensayos clínicos, alegando que la práctica y los estudios naturalísticos muestran otra cosa. Sin embargo, al estudiar muestras más “reales” –comorbilidad, consumo de tóxicos, ideación suicida, pacientes que declinan participar– los resultados de los estudios son similares (Pol Yanguas, 2015b). Es hoy muy frecuente apelar a estudios naturalísticos y observacionales como pertenecientes al “mundo real”, aunque los resultados no difieran significativamente de los ECAs (Vanasse, Blais, Courteau, Cohen, Roberge, Larouche *et al.*, 2016). En otras ocasiones parecen servir para corregir al alza los tamaños de efecto de los ECAs (Kishimoto *et al.*, 2013; Kane *et al.*, 2016a), olvidando el carácter básico de estos en la medicina basada en la evidencia (*Lancet*, 2016), y soslayando que el mayor tamaño del efecto es lo habitual en este tipo de estudios no controlados (Benson y Hartz, 2000), siendo además metodológicamente más complejos (Vandenbroucke, von Elm, Altman, Gøtzsche, Mulrow, Pocock *et al.*, 2014).

Sorprende la extrema cautela que solicitan los autores de estudios que muestran tanto los mediocres resultados del uso de antipsicóticos como la gravedad de sus efectos adversos (Schooler *et al.*, 1967; Lepping *et al.*, 2011; Dreifus, 2008; Jääskeläinen *et al.*, 2013; Kane y Correll, 2016b) para no trasladar sus conclusiones a la práctica clínica. En ocasiones, llegan a justificarse ante las críticas, proclamando “creer” en la eficacia de determinada molécula y prescribirla, a pesar de los resultados contrarios de sus meta-análisis (Samara y Leucht, 2016). Contrasta con la facilidad con la que se aprueba la comercialización y se usan nuevos psicofármacos partiendo de escasos ensayos clínicos metodológicamente sesgados y con resultados poco significativos (Cosgrove, Vannoy, Mintzes y Shaughnessy, 2016).

La investigación actual sobre la esquizofrenia se traduce en un bombardeo constante de publicaciones de ensayos clínicos, más de 600 al año, el 80% sobre antipsicóticos, habitualmente de escasa calidad metodológica (Miyar y Adams, 2013) y cuya pertinencia en términos de funcionalidad y relevancia para el paciente es prácticamente nula (Moncrieff, 2008; Lepping *et al.*, 2011). Se establecen debates vehementes en torno a pequeñas diferencias de tamaño de efecto y resultados a corto plazo (Samara *et al.*, 2016; Kane y Correll, 2016b; Mustafa, 2016), preocupaciones que parecen seguir guiando algunas de las líneas de investigación actuales (Leucht *et al.*, 2015; Heres *et al.*, 2016).

Los meta-análisis se resienten de áreas claves de investigación que permanecen sin explorar porque caen fuera del sistema de creencias actuales sobre los antipsicóticos y para las que no se destinan fondos. Muchos de estos meta-

análisis acaban lastrados por el peso específico de estudios antiguos, a veces con un tamaño de efecto dramático que no se ha vuelto a replicar y gran impacto sobre los resultados finales. Esto parece suceder con la clozapina y los estudios pivotaes de Kane *et al.* (1988) que afectan a los meta-análisis posteriores, incluyendo al más reciente (Samara *et al.*, 2016). Las guías clínicas aconsejan según estos datos. La guías se elaboran por consenso, son extremadamente conservadoras, y a menudo simplemente no recogen datos que contradigan las creencias dominantes (Takeuchi *et al.*, 2012). Con frecuencia están sesgadas por los conflictos de intereses de sus autores (Whitaker y Cosgrove, 2015).

La actividad de la industria farmacéutica se halla presente en todo el proceso, incluyendo la obtención de datos y los ensayos clínicos, en la formación a los clínicos, en las guías clínicas, congresos y revistas científicas, e incluso en las agencias regulatorias (Cosgrove *et al.*, 2016), llevando la información a usuarios, prescriptores y sociedad, y sesgándola a favor de sus intereses que consisten en vender sus productos (Whitaker y Cosgrove, 2015). El de los antipsicóticos es un mercado de miles de millones de dólares en crecimiento continuo (Lindsley, 2012) en el que la industria, a falta de moléculas originales, sustituye los antiguos fármacos más baratos por otros más caros y no más eficaces, mediante desabastecimiento de los antiguos, o moléculas derivadas de las anteriores patentadas como nuevas (Valverde, 2013a). En USA se vale de la publicidad directa a los consumidores. En Europa, donde eso no es posible, han encontrado un nicho de promoción en las páginas Web de ayuda a los usuarios y familiares (Valverde e Inchauspe, 2013b). Esto genera una situación en la que tanto los prescriptores como los pacientes, o sus familiares, se encuentran formateados por una cultura generalizada favorable al uso de los medicamentos más modernos y más publicitados (Pérez Álvarez, 2013).

No hay que olvidar el estatus del prescriptor y los dilemas asociados a la prescripción (Light, 2010). El uso de los psicofármacos es una de las bases fundamentales de la conceptualización del psiquiatra como “internista de la mente” (Bentall, 2011) en especial en trastornos tan graves como los del registro psicótico. La llegada de la clorpromazina tuvo lugar en un momento crítico de la historia de la psiquiatría y sirvió para relanzar la figura del psiquiatra como médico (Ban, 2007) con el apoyo entusiasta de la industria farmacéutica (Pol Yanguas, 2015b) que no ha cejado hasta la fecha.

Parece clave la organización actual fragmentada de los servicios sanitarios en los que los ingresos se realizan en unidades en hospitalización general, en los que la brevedad del ingreso es un imperativo de la organización, y por tanto el objetivo

es el control inmediato de la sintomatología sin consideraciones a largo plazo y sin respetar los tiempos del paciente y del tratamiento. El tratamiento posterior está a cargo de equipos diferentes, en condiciones de tiempo y recursos muy limitados. No son las mejores condiciones para que tengan lugar cambios sustanciales en las prácticas de prescripción (Aderhold y Statsny, 2016). Tampoco lo es el recurso por parte de los gestores al *benchmarking*, o mejores prácticas, que tiene como consecuencia la homogeneización de los tratamientos como criterio de calidad (Leslie y Rosenheck, 2003; *Mental Health & Integration*, 2014).

En cualquier caso, las razones de mantener el sistema asistencial actual no parecen económicas o de necesidad de más recursos, en contra de lo que en ocasiones se da a entender (*Mental Health & Integration*, 2014).

13.- Conclusión

Se ha procurado hacer un retrato del estado actual del conocimiento acerca del uso de los antipsicóticos en la psicosis. Abundan desde hace años los datos que muestran que el uso de los antipsicóticos no ha supuesto ninguna mejora clave de los resultados en el tratamiento de la psicosis, no son beneficiosos ni imprescindibles para muchos pacientes y existen alternativas que están mostrándose tanto o más exitosas.

En su conjunto, tanto la investigación acerca del uso de antipsicóticos a largo plazo como los resultados de otro tipo de abordajes nos orientan a introducir cambios radicales en el abordaje de las psicosis. Será necesario para ello deshacerse de un conjunto de mitos e ideas recibidas carentes de base científica. No resulta conveniente redoblar esfuerzos para hacer “más de lo mismo”, implementando estrategias para aumentar la detección de pacientes y su incorporación al tratamiento habitual, prescripción precoz, adherencia a la medicación utilizando *depots*, mantenimiento a largo plazo etc. Hoy por hoy y parafraseando a Whitaker (2013) afirmaremos que avanzar hacia un uso mínimo de los antipsicóticos es un imperativo basado en la evidencia y en la perspectiva ética que sustenta la práctica sanitaria.

Desde un punto de vista práctico, además de abrir y desarrollar líneas de investigación de estudios a largo plazo, comparativos de antipsicóticos con placebo y con tratamientos psicosociales, investigación sobre psicoterapias y psicosis... existe a fecha de hoy un corpus científico suficiente como para aconsejar:

1. A gestores y responsables de sistemas sanitarios el desarrollo de programas piloto con alternativas a la hospitalización en Unidades de Hospitalización Psiquiátrica en Hospital General, y Programas de Atención a Primeros Episodios Psicóticos comunitarios que hagan hincapié en intervenciones colaborativas, psicoterapéuticas y familiares, posponiendo el inicio de tratamientos con antipsicóticos. Los servicios asistenciales deben esforzarse en evitar intervenciones directa o indirectamente coercitivas que apunten a reforzar la adhesión a un modelo único de tratamiento, que puede ser traumático para las personas más vulnerables con mayores dificultades para confiar en otros, desarrollando en su lugar diversos abordajes alternativos que tengan en cuenta las necesidades y preferencias de los usuarios.
2. A los prescriptores un uso mínimo de antipsicóticos, evitando las prescripciones “*off label*”, posponiendo su utilización, haciendo un uso prudente en dosis y en tiempos necesarios para obtener respuesta, y considerando sistemáticamente una disminución/ desescalada a corto y medio plazo, realizada en un entorno de apoyo seguro para la persona desde su propia perspectiva.

3. Reconocer a los usuarios y familiares lo bien fundado de sus demandas de hacerse oír y tener en cuenta sus opiniones, también en el uso/interrupción de medicación antipsicótica, y de que los terapeutas y sistemas sanitarios ofrezcan alternativas al uso de antipsicóticos.
4. A todos los intervinientes que pongan el foco en la recuperación y funcionalidad social de las personas, más que en la desaparición de la sintomatología positiva.

Bibliografía

- ABI-DARGHAM A. Y LARUELLE M. (2005). Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry*. Jan;20(1):15-27.
- ADERHOLD V. Y STATSNY P. (2016). *Guía para utilizar los neurolépticos a dosis mínimas, por qué y cómo*. MIAH, 2016. [Consultado 11-03-2017] Disponible en: <http://madinamerica-hispanohablante.org/guia-para-utilizar-los-neurolepticos-a-dosis-minimas-por-que-y-como/>
- AGID O, SIU C.O., POTKIN S.G., KAPUR S., WATSKY E., VANDERBURG D. ET AL. (2013). Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry*. Nov;170(11):1335-44.
- AGUILAR E.J. Y SIRIS S.G. (2007). Do antipsychotic drugs influence suicidal behavior in schizophrenia? *Psychopharmacol Bull*. 40(3):128-42.
- ALANEN Y. (2003). *La esquizofrenia. Sus orígenes y su tratamiento adaptado a las necesidades del paciente*. Madrid: Fundación para la investigación y el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis.
- ALBERT N., MELAU M., JENSEN H., EMBORG C., JEPSEN J.R., FAGERLUND B., ET AL. (2017). Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ*. Jan 12;356:i6681
- ALDRIDGE M.A. (2012). Addressing non-adherence to antipsychotic medication: a harm-reduction approach. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. Feb;19(1):85-96.
- ÁLVAREZ-JIMÉNEZ M., GLEESON J.F., HENRY L.P., HARRIGAN S.M., HARRIS M.G., AMMINGER G.P., ET AL. (2011). Prediction of a single psychotic episode: a 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. *Schizophr Res*. Feb;125(2-3):236-46.
- ÁLVAREZ-JIMÉNEZ M., GLEESON J.F., HENRY L.P., HARRIGAN, S.M., HARRIS, M.G., KILLACKY E. ET AL. (2012). Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first episode psychosis over 7,5 years. *Psychol Med*. Mar;42(3):595-606.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004). American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, y North American Association for the Study of Obesity. American Diabetes Association Consensus Development. Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. Feb;27(2):596-601.
- ANDA L., BRÖNNICK K.S., JOHNSEN E., KROKEN RA, JØRGENSEN H, Y LØBERG E.M. (2016). The Course of Neurocognitive Changes in Acute Psychosis: Relation to Symptomatic Improvement. *PLoS One*. 2016 Dec 15;11(12):e0167390
- ANDERSON K.K., VOINESKOS A., MULSANT B.H., GEORGE T.P. Y MCKENZIE K.J. (2014). The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*. Oct;59(10):513-7.
- ANDERSON K.K., RODRIGUES M, MANN K, VOINESKOS A, MULSANT B.H., GEORGE T.P. ET AL. (2015). Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: a systematic review *Schizophr Res*. Mar;162(1-3):222-33
- ANDREASEN N.C., CARPENTER W.T.JR., KANE J.M., LASSER R.A., MARDER S.R. Y WEINBERGER D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. Mar;162(3):441-9.

- APARICIO V. Y SANCHEZ A.E. (1990). Desinstitucionalización y cronicidad: Un futuro incierto. *R. AEN* Vol. X. No 34.
- ARGO T.R., CRISMON M.L., MILLER A.L., MOORE T.A., BENDELE S.E. Y SUEHS B. (2008). Texas Medication Algorithm Procedure Manual. Schizophrenia Treatment Algorithms. Texas: Department of State Health Services, *Updatet* April 2008.
- ARTALOYTIA J.F., ARANGO C., LAHTI A., SANZ J., PASCUAL A., CUBERO P. ET AL. (2006). Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. Mar;163(3):488-93.
- ASENJO LOBOS C., KOMOSSA K., RUMMEL-KLUGE C., HUNGER H., SCHMID F., SCHWARZ S. ET AL. (2010). Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD006633.
- AUSTIN S.F., MORS O., SECHER R.G., HJORTHØJ C.R., ALBERT N., BERTELSEN M. ET AL. (2013). Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res*. Oct;150(1):163-8.
- AVIRAM U. (1981). Facilitating Deinstitutionalization: a Comparative Analysis. *Int J Soc Psychiatry* April, vol.27, n.1:23-32.
- BALLON J. Y STROUP T.S. (2013). Polypharmacy for Schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. March ; 26(2): 208–213.
- BALTER M. (2014). Talking Back to Madness. *Science*. Mar.14;343(6176):1190-3.
- BAN T.A. (2007). Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Aug;3(4):495–500.
- BARNES T.R. (2011a). Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. May;25(5):567-620.
- BARNES T.R. Y PATON C. (2011b). Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs*. May;25(5):383-99.
- BELLAK, L. (1962). *Esquizofrenia. Revisión del síndrome*. Barcelona: Herder.
- BENTALL R.P. (2011). *Medicalizar la mente*. Barcelona: Herder.
- BENSON K. Y HARTZ, A.J. (2000). A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 342:1878-86.
- BERGH S., HJORTHØJ C., SØRENSEN H.J., FAGERLUND B., AUSTIN S., SECHER R.G. ET AL. (2016). Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophr Res*. Aug;175 (1-3):57-63.
- BERNARDO M., VIETA E., SAIZ RUIZ J., RICO-VILLADEMOROS F., ÁLAMO C. Y BOBES J. (2011). Grupo RECA. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Rev Psiquiatr Salud Ment* (Barc.). 4(3):150-168.
- BERTELSEN M., JEPPESEN P., PETERSEN L., THORUP A., ØHLENSCHLAEGER J., LE QUACH P. ET AL. (2009). Course of illness in a sample of 265 patients with first-episode psychosis-five-year follow-up of the Danish OPUS trial. *Schizophr Res*. Feb;107(2-3):173-8.

- BHATARA V.S. (2006) Los orígenes de la era antipsicótica, en López-Muñoz F. y Alamo C. (Eds.) *Historia de la Psicofarmacología*. Tomo II. (pp. 599-630) Buenos Aires-Madrid: Panamericana.
- BIRCHWOOD M., MCGORRY P., JACKSON H. (1997). Early intervention in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997 Jan;170:2-5.
- BIRCHWOOD M. (2014). Intervention in psychosis services: the next generation. *Early Interv Psychiatry*. Feb;8(1):1-2.
- BIRD V., PREMKUMAR P., KENDALL, T., WHITTINGTON C., MITCHEL J., KUIPERS E. (2010). Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. Nov;197(5):350-6.
- BOBO W.V., COOPER W.O., STEIN C.M., OLDFSON M., GRAHAM D., DAUGHERTY J. ET AL. (2013). Antipsychotics and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Youth. *JAMA Psychiatry*. Oct;70(10):1067-75.
- BOCKOVEN J. Y SOLOMON H.C. (1975). Comparison of two five-year follow-up studies: 1948 to 1952 and 1967 to 1972. *Am J Psychiatry*, Aug;132(8):796-801.
- BOGERS J.P., SCHULTE P.F., VAN DIJK D., BAKKER B., COHEN, D. (2016). Clozapine Underutilization in the Treatment of Schizophrenia: How Can Clozapine Prescription Rates Be Improved? *J Clin Psychopharmacol*. Apr;36(2):109-11.
- BOLA J.R. Y MOSHER L.R. (2002) At issue: predicting drug-free treatment response in acute psychosis from the Soteria project *Schizophr Bull*. 28(4):559-75.
- BOLA J.R. Y MOSHER L.R. (2003). Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project. *J Nerv Ment Dis*. Apr;191(4):219-29.
- BOLA J.R., LEHTINEN K., CULLBERG K. Y CIOMPI L. (2009). Psychosocial treatment, antipsychotic postponement, and low-dose medication strategies in first-episode psychosis: A review of the literature. *Psychosis* Vol.I,n.I,February:4-18.
- BOLA J.R., KAO D.T. Y SOYDAN H. (2012). Antipsychotic medication for early-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. Jan;38(1):23-5.
- BONOLDI I. Y HOWES O.D. (2014). Presynaptic dopaminergic function: implications for understanding treatment response in psychosis. *CNS Drugs*. Jul;28(7):649-63
- BOON S., STEELE K. Y VAN DER HART O. (2011). *Coping with trauma-related dissociation: Skills training for patients and therapists*. New York: W.W. Norton & Company.
- BREITBORDE N.J., BELL E.K., DAWLEY D., WOOLVERTON C., CEASER A., WATERS A.C. ET AL. (2015). The Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER): development and six-month outcomes of an American first-episode psychosis clinical service. *BMC Psychiatry*. Oct 28;15:266.
- BRILL H. Y PATTON R.E. (1959). Analysis of population reduction in New York State mental hospitals during the first four years of large-scale therapy with psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*. 116:495-509.
- BRILL H. Y PATTON R.E. (1962). Clinical-statistical analysis of population changes in New York State mental hospitals since introduction of psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*. 119:20-35.

- BUCKLEY P.F., SCHOOLER N.R., GOFF D.C., HSIAO J., KOPELOWICZ A., LAURIELLO J. *ET AL.* (2015). Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: the PROACTIVE study. *Schizophr Bull.* Mar;41(2):449-59.
- BURNS A.M., ERICKSON D.H. Y BRENNER C.A. (2013). Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv.* Jul;65(7):874-80.
- BURNS T., CHABANNES J.P. Y DEMYTTENAERE K. (2002). Switching antipsychotic medications: general recommendations and switching to amisulpride. *Curr Med Res Opin.* 18(4):201-8.
- BUUS N., BIKIC A., JACOBSEN E.K., MÜLLER-NIELSEN K., AAGAARD J. Y ROSSEN C.B. (2017). Adapting and Implementing Open Dialogue in the Scandinavian Countries: A Scoping Review. *Issues Ment Health Nurs.* Feb 6:1-11.
- BYRNE R. Y MORRISON A.P. (2014). Service users' priorities and preferences for treatment of psychosis: a user-led Delphi study. *Psychiatr Serv.* Sep;1;65(9):1167-9.
- CARBON M. Y CORRELL C.U. (2014). Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr.* Dec;19 Suppl 1:38-52; quiz 35-7, 53.
- CARPENTER W.T., MCGLASHAN T.H. Y STRAUSS J.S. (1977). The treatment of acute schizophrenia without drugs: an investigation of some current assumptions. *Am J Psychiatry.* Jan;134(1):14-20.
- CARPENTER W.T. Y GOLD J.M. (2002). Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* Jun 15;51(12):969-71.
- CARPENTER W.T. JR., APPELBAUM P.S. Y LEVINE R.J. (2003). The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* Feb;160(2):356-62.
- CASTLE D.J. (2011). Should early psychosis intervention be the focus for mental health services? *Adv Psychiatr Treat* 17 (6): 398–400
- CHAKRABARTI S. (2014). What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World J Psychiatry.* 2014 Jun 22; 4(2): 30–36.
- COLE J.O. (1964). The national Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine Treatment in Acute Schizophrenia Effectiveness. *Arch Gen Psychiatry.* 10(3):246-261.
- COLES S., KEENAN S. Y DIAMOND B. (Eds.) (2013). *Madness Contested: Power and Practice.* Monmouth, UK: PCCS Books.
- CONNOR C., BIRCHWOOD M., FREEMANTLE N., PALMER C., CHANNA S., BARKER C. *ET AL.* (2016). Don't turn your back on the symptoms of psychosis: the results of a proof-of-principle, quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis. *BMC Psychiatry.* 2016 May 4;16(1):127.
- CONUS P., COTTON S.M., FRANCEY S.M., O'DONOGHUE B., SCHIMMELMANN B.G., MCGORRY P.D. *ET AL.* (2017). Predictors of favourable outcome in young people with a first episode psychosis without antipsychotic medication. *Schizophr Res.* Jan 5. pii: S0920-9964(16)30605-3.

- COOKE A. (Ed.) (2015). *Comprender la psicosis y la esquizofrenia. Un informe de la Division of Clinical Psychology* (The British Psychological Society). [Consultado 11-03-2017] Disponible en: <http://www.infocop.es/pdf/comprenderpsicosis.pdf>
- CORRELL C.U., DETRAUX J., DE LEPELEIRE J. Y DE HERT M. (2015) Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):119-36.
- COSGROVE L., VANNOY S, MINTZES B. Y SHAUGHNESSY A.F. (2016). Under the Influence: The Interplay among Industry, Publishing, and Drug Regulation. *Account Res*. 23(5):257-79.
- COVELL N.H., JACKSON C.T., EVANS A.C. Y ESSOCK S.M. (2002). Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 28(1):17-29.
- CRAIG T.K., GARETY P., POWER P., RAHAMAN N., COLBERT, S, FORNELLS-AMBROJO, M, ET AL. (2004). The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*. Nov 6;329(7474):1067.
- CRESPO-FACORRO B., PELAYO-TERAN J.M. Y MAYORAL-VAN SON J. (2016). Current Data on and Clinical Insights into the Treatment of First Episode Nonaffective Psychosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*. Dec;5(2):105-130.
- CURSON D.A., BARNES T.R., BAMBER R.W, PLATT S.D, HIRSCH S.R. Y DUFFY J.C. (1985). Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. III. Relapse postponement or relapse prevention? The implications for long-term outcome. *Br J Psychiatry*. May;146:474-80.
- DASSA D., BOYER L., BENOIT M., BOURCET S., RAYMONDET P. Y BOTTAI T. (2010). Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system. *Aust N Z J Psychiatry*. Oct;44 (10):921-8.
- DAVIDSON L., RAKFELDT J. Y STRAUSS J. (2015). *Las raíces del movimiento de recuperación en psiquiatría. Lecciones aprendidas*. Madrid: Fundación para la investigación y el tratamiento de la esquizofrenia y la psicosis.
- DAVIDSON M., GALDERISI S., WEISER M., WERBELOFF N., FLEISCHACKER S., RICHARD W. ET AL. (2009). Cognitive Effects of Antipsychotic Drugs in First-Episode Schizophrenia and Schizophreniform Disorder: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. Jun;166(6):675-82.
- DAVIS J.M. (1981). Organic therapies, en Kaplan H.I., Freedman A.M. y Sadock B.J. (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (pp. 2257-89). Baltimore: Williams & Wilkins.
- DAVIS, J.M. Y COLE, J.O. (1982). Fármacos antipsicóticos, en Freedman A.M., Kaplan H.L. y Sadock B.J. (Eds.) *Tratado de Psiquiatría* Tomo II. (p. 2112-35). Barcelona: Salvat.
- DE HERT M., CORRELL C.U. Y COHEN D. (2010). Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res*. 2010 Mar;117(1):68-74.

- DE HERT M., SERMON J., GEERTS P., VANSTEELANDT K., PEUSKENS J. Y DETRAUX J. (2015). The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics. *CNS Drugs*. Aug;29(8):637-58.
- DIXON L.B., LEHMAN A.F. Y LEVINE J. (1995). Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull*.21(4):567-77.
- DOLD M., LI C., TARDY M., KHORSAND V., GILLIES D. Y LEUCHT S. (2002). Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012,Nov 14;11: CD006391.
- DONNELLY L., RATHBONE J. Y ADAMS, C.E. (2013). Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 28;(8):CD001951.
- DREIFUS C. (2008). A conversation with Nancy Andreasen. *New York Times*, 16 de septiembre de 2008. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: http://www.nytimes.com/2008/09/16/health/research/16conv.html?_r=0
- ELKES J. Y ELKES C. (1954). Effect of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients. *BMJ* 2:560-5.
- EMSLEY R., RABINOWITZ J. Y MEDORI R. (2006). Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Apr;163(4):743-5.
- EMSLEY R., CHILIZA B., ASMAL L. Y HARVEY B.H. (2013a). The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. Feb 8;13:50.
- EMSLEY R., OOSTHUIZEN P., KOEN L., NIEHAUS D. Y MARTINEZ L. (2013b). Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Feb;33(1):80-3.
- EPSTEIN L.J., MORGAN R.D. Y REYNOLDS L. (1962). An approach to the effect of ataraxic drugs on hospital release rates. *Am J Psychiatry*. Jul;119:36-47.
- ESSALI A., AL-HAJ HAASAN N., LI C. Y RATHBONE, J. (2009). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD000059.
- ESSOCK S.M., FRISMAN L.K., COVELL N.H. Y HARGREAVES W.A. (2000). Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):987-94.
- FARIES D., ASCHER-SVANUM H., ZHU B., CORRELL C. Y KANE J. (2005). Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2005; 5: 26.
- FERVAHA G., FOUSSIAS G., AGID O., REMINGTON G. (2014). Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia Eur Psychiatry. Sep;29(7):449-55.
- FINDLING R.L., JOHNSON J.L., MCCLELLAN J., FRAZIER J.A., VITIELLO B., HAMER R.M. ET AL. (2010). Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jun;49(6):583-94; quiz 632.
- FLEISCHACKER W.W. Y UCHIDA H. (2014). Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. Jul;17(7):1083-93.

- FOLEY D.L. Y MORLEY K.I. (2011). Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. Jun;68(6):609-16.
- FRANCEY S.M., NELSON B., THOMPSON A., PARKER A.G., KERR M., MACNEIL C. ET AL. (2010). Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res*. Jun;119(1-3):1-10
- FULLER P.R. (2015). *Sobrevivir, existir, vivir. La terapia en cada fase de la psicosis grave*. Barcelona: Herder.
- FULLER-THOMSON E. Y HOLLISTER B. (2016). Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample. *Schizophr Res Treatment*. Volume 2016, Article ID 3165243.
- FUSAR-POLI P., BORGDWARDT S., BECHDOLF, A., ADDINGTON J., RIECHER-RÖSSLER A., SCHULTZE-LUTTER, F. ET AL. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. Jan;70(1):107-20.
- FUSAR-POLI P., FRASCARELLI M., VALMAGGIA L., BYRNE M., STAHL D., ROCCHETTI M., ET AL. (2015a). Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med*. Apr;45(6):1327-39.
- FUSAR-POLI P., PAPANASTASIOU E., STAHL D., ROCCHETTI M., CARPENTER W., SHERGILL S. ET AL. (2015b). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. Jul;41(4):892-9.
- FUSAR-POLI, P., CAPPUCCIATI M., BORGDWARDT S., WOODS S.W., ADDINGTON J., NELSON B. ET AL. (2016). Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification *JAMA Psychiatry*. Feb;73(2):113-20.
- GAFOOR R., NITSCH D., MCCRONE P., CRAIG T.K., GARETY P.A., POWER P., ET AL. (2010). Effect of early intervention on 5-year outcome in non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. May;196(5):372-6.
- GARCÍA-RIBERA G., ROJAS A. Y RODRÍGUEZ A.J. (2005). Antipsicóticos, en Vallejo J. y Leal C. (Eds.) *Tratado de Psiquiatría Vol. 2*. (Cap.114) Barcelona. Ars Medica.
- GARERI P., DE FAZIO P., MANFREDI V.G. Y DE SARRO G. (2014). Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):109-23.
- GENTILE S. (2013). Adverse Effects Associated with Second-Generation Antipsychotic Long-Acting Injection Treatment: A Comprehensive Systematic Review. *Pharmacotherapy*. Oct;33(10):1087-106.
- GLEESON J.F., COTTON S.M., ALVAREZ-JIMENEZ M., WADE D., GEE D., CRISP K. ET AL. (2013). A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophr Bull*. Mar;39(2):436-48.
- GORDON C., GIDUGU V., ROGERS ES., DE RONCK J., ZIEDONIS D. (2016). Adapting Open Dialogue for Early-Onset Psychosis Into the U.S. Health Care Environment: A Feasibility Study. *Psychiatr Serv*. Nov 1;67(11):1166-1168.

- GØTZSCHE P., YOUNG A.H. Y CRACE J. (2015). Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ*. May 12;350:h2435.
- GREEN M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. Mar;153(3):321-30.
- GRIFFITH R.W. Y SAAMELI K. (1975) Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet*. Oct 4;2(7936):657.
- GRONFEIN W. (1985). Psychotropic drugs and the origins of deinstitutionalization. *Social Problems*, Vol. 32, No. 5, June 1985.
- GUTIÉRREZ FRAILE M. (2016). Psiquiatría sí, naturalmente. 12 Febrero 2016 *El País*. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: http://elpais.com/elpais/2016/02/12/ciencia/1455282293_839103.html
- HADDAD P.M., BRAIN C. Y SCOTT J. (2014). Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. Jun 23;5:43-62.
- HAMANN J., KISSLING W. Y LEUCHT S. (2007). How long do psychiatrists wait for response before they switch to another antipsychotic? *Psychopharmacol Bull*.40(3): 149-54.
- HANSEN L. (2001). A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Hum Psychopharmacol*. Oct;16(7):495-505.
- HARO J.M., NOVICK D., BERTSCH J., KARAGIANIS J., DOSSENBACH M. Y JONES P.B. (2011). Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *Br J Psychiatry*. Sep;199 (3):194-201.
- HARROW M. Y JOBE T.H. (2007). Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis*.May;195(5):406-14.
- HARROW M., JOBE T.H. Y FAULL R.N. (2012). Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med*. Oct;42(10):2145-55.
- HARROW M. Y JOBE T.H. (2013). Does Long-Term Treatment of Schizophrenia With Antipsychotic Medications Facilitate Recovery? *Schizophr Bull*. Sep;39(5):962-5.
- HARROW M., JOBE T.H. Y FAULL, R.N. (2014). Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychol Med*. Oct;44(14):3007-16.
- HAW C. Y STUBBS J. (2005). A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res*. Nov;49(Pt 11):858-64.
- HEALY D. (1989). Neuroleptics and psychic indifference: a review. *J R Soc Med*. Oct; 82 (10): 615-9.
- HEALY D., HARRIS M., TRANTER R., GUTTING P., AUSTIN R., JONES-EDWARDS G. ET AL. (2006). Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998 cohorts compared. *Br J Psychiatry*. Mar;188:223-8.
- HEGARTY J.D., BALDESSARINI R.J., TOHEN M., WATERNAUX C. Y OEPEN G. (1994). One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Outcome Literature. *Am J Psychiatry*. Oct;151(10):1409-16.

- HENNEN J. Y BALDESSARINI R.J. (2005). Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res.* Mar 1;73(2-3):139-45.
- HERES S., CIRJALIU D.M., DEHELEAN L., MATEI V.P., PODEA D.M., SIMA D. ET AL. (2016). The SWITCH study: rationale and design of the trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* Sep;266(6):513-21.
- HJORTHØJ C.R., MADSEN T., AGERBO E. Y NORDENTOFT M. (2014). Risk of suicide according to level of psychiatric treatment: a nationwide nested case-control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* Sep;49(9):1357-65.
- HO B.C., ANDREASEN N.C., ZIEBELL S., PIERSON R. Y MAGNOTTA V. (2011). Long-term antipsychotic treatment and brain volumes. A longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* Feb;68(2):128-37.
- HODGKINS J., BIRCHWOOD M., CHRISTOPHER R., MARSHALL, M., COKER S., EVERARD L. ET AL. (2015). Investigating trajectories of social recovery in individuals with first-episode psychosis: a latent class growth analysis. *Br J Psychiatry.* Dec;207(6):536-43.
- HOPPER K. Y WANDERLING J. (2000). Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISOs, the WHO collaborative follow-up project. International Study of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 26(4):835-46.
- HOR K. Y TAYLOR M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol.* Nov;24(4 Suppl):81-90.
- HOWES O.D. Y KAPUR S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull.* May;35(3):549-62.
- HUSA A.P., RANNIKKO I., MOILANEN, J., HAAPEA M., MURRAY G.K., BARNETT J. ET AL. (2014). Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia. An observational 9-year follow-up study. *Schizophr Res.* Sep;158(1-3):134-41.
- Icarus Project y Freedom Center* (2012). Discontinuación del uso de drogas psiquiátricas: una guía basada en la reducción del daño. Segunda edición. [Consultado 11-03-2017] Disponible en: <http://willhall.net/files/GuiaReducciondelDanoDiscontinuaciondeDrogasPsiquiatricas2EdOnline.pdf>
- INSEL T. (2013). NIH Director's Blog: Antipsychotics: Taking the Long View August 28, 2013. [Consultado 11-03-2017] Disponible en: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/antipsychotics-taking-the-long-view.shtml>
- International Early Psychosis Association Writing Group.* (2005). International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* Aug;48:s120-4.
- IPAP (2007). *IPAP Schizophrenia Algorithm. Update* 2006-03-27. [Consultado 11-03-2017] Disponible en: http://www.ipap.org/pdf/schiz/IPAP_Schiz_flowchart20060327.pdf
- JÄÄSKELÄINEN E., JUOLA P., HIRVONEN N., McGRATH J.J., SAHA S., ISOHANNI M. ET AL. (2013). A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* Nov;39(6):1296-306.

- JABLENSKY A., SARTORIUS N., ERNBERG G., ANKER M., KORTEN A., COOPER J.E. *ET AL.* (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med. Monogr Suppl.* 1992;20:1-97.
- JABLENSKY A. Y SARTORIUS N. (2008)..What did the WHO studies really find? *Schizophr Bull.* Mar;34(2):253-5.
- JACKSON G.E. (2005). *Rethinking Psychiatric Drugs: A Guide for Informed Consent.* Bloodmington. USA: AuthorHouse.
- JOHNSTONE E.C., MACMILLAN J.F., FRITH C.D., BENN D.K. Y CROW, T.J. (1990) Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry.* Aug, 157 (2) 182-189
- JONES C., HACKER D., CORMAC I., MEADEN A. E IRVING C.B. (2012). Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD008712.
- JONES P.B., BARNES T.R., DAVIES L., DUNN G., LLOYD H., HAYHURST K.P. *ET AL.* (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). *Arch Gen Psychiatry.* Oct; 63(10):1079-87.
- JOUKAMAA M., HELIÖVAARA M., NEKT P., AROMAA, A., RAITASALO R. Y LEHTINEN V. (2006). Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br. J. Psychiatry.* Feb,188 (2):122-127.
- JUOLA P., MIETTUNEN J., VEIJOLA J., ISOHANNI M. Y JÄÄSKELÄINEN E. (2013). Predictors of short- and long-term clinical outcome in schizophrenic psychosis--the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry.* Jun;28(5):263-8.
- KADRA G., STEWART R., SHETTY H., DOWNS J., MACCABE J.H., TAYLOR D. *ET AL.* (2016). Predictors of long-term (≥6months) antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental healthcare. *Schizophr Res.* Jul;174(1-3):106-12.
- KAHN R.S., FLEISCHHACKER W.W., BOTER H., DAVIDSON M., VERGOUWE Y., KEET I.P. *ET AL.* (2008). EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* Mar,29;371(9618):1085-97.
- KANE J., HONIGFELD G., SINGER J. Y MELTZER H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* Sep;45(9):789-96.
- KANE J.M. (2006). Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 67,Suppl,5:9-14.
- KANE J.M., KISHIMOTO T. Y CORRELL C.U. (2013). Falta de adherencia al tratamiento en pacientes con trastornos psicóticos: epidemiología, factores contribuyentes y estrategias de tratamiento. *World Psychiatry.* 12:216–226.
- KANE J.M., ROBINSON D.G., SCHOOLER N.R., MUESER K.T., PENN D.L., ROSENHECK R.A. *ET AL.* (2016a). Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode

- Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. Apr;173(4):362-72.
- KANE J.M. Y CORRELL C.U. (2016b). The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. Mar;73(3):187-8.
- KAPUR S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Jan;160(1):13-23.
- KHIN N.A., CHEN Y.F., YANG Y., YANG P. Y LAUGHREN T.P. (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*. Jun;73(6):856-64.
- KŁAPCZIŃSKI M.M., RYMASZEWSKA J. (2015). Open Dialogue Approach - about the phenomenon of Scandinavian Psychiatry. *Psychiatr Pol*. 49(6):1179-90.
- KASCOW J., FELMET K. Y ZISOOK S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011 Feb;25(2):129-43.
- KESHAVAN M.S., HAAS G.L., KAHN C.E., AGUILAR E., DICK E.L., SCHOOLER N.R., ET AL. (1998). Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res*. May-Aug;32(3-4):161-7.
- KEEFE R.S., BILDER R.M., DAVIS S.M., HARVEY P.D., PALMER B.W., GOLD J.M. ET AL. (CATIE Investigators) (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jun;64(6): 633-47.
- KEEFE R.S. Y HARVEY P.D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. (213):11-37.
- KENDALL T. (2011) The rise and fall of the atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry*. Oct; 199(4):266-8.
- KENNEDY J.F. (1963). Special Message to the Congress on Mental Illness and Mental Retardation. February 5, 1963. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <http://www.presidency.ucsb.edu/ws/?pid=9546>
- KENNEDY J.L., ALTAR C.A., TAYLOR D.L., DEGTIAR I. Y HORNBERGER J.C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. Mar;29(2):63-76.
- KIRK S.A., GOMORY T. Y COHEN D. (2013). *Mad Science: Psychiatric Coercion, Diagnosis, and Drugs*. USA: Transaction Publishers.
- KISELY S.R. Y CAMPBELL L.A. (2014). Compulsory community and involuntary outpatient treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD004408.
- KISHIMOTO T., NITTA M., BORENSTEIN M., KANE J.M. Y CORRELL, C.U. (2013). Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. Oct;74(10):957-65.
- KISHIMOTO T., ROBENZADEH A., LEUCHT C., LEUCHT S., WATANABE K., MIMURA M. ET AL. (2014). Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. Jan;40(1):192-213.

- KUMAR A., DATTA S.S., WRIGHT S.D., FURTADO V.A. Y RUSSELL P.S. (2013). Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 15;10:CD009582.
- LACRO J.P., DUNN L.B., DOLDER C.R., LECKBAND S.G. Y JESTE D.V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. Oct;63(10):892-909.
- LAJEUNESSE R.A. (2002). *Political Asylums*. Alberta, Canada: The Muttart Foundation, March. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <https://www.muttart.org/wp-content/uploads/2014/12/Political-Asylums-Ronald-A.-LaJeunesse-2002.pdf>
- LAKEMAN R. (2014). The Finnish open dialogue approach to crisis intervention in psychosis: A review. *Psychoterapy in Australia* Vol 20 N° 3 May 28-35.
- LAMBERT M., CONUS P., COTTON S., ROBINSON J., MCGORRY P.D. Y SCHIMMELMANN B.G. (2010) Prevalence, predictors, and consequences of long-term refusal of antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. Oct;30(5):565-72.
- LANCET. (2011). No mental health without physical health [Editorial]. *Lancet*. Feb 19;377(9766):611.
- LANCET. (2016).. Signal to noise: the trouble with psychiatry trials [editorial]. *Lancet Psychiatry*. Apr;3(4):305.
- LARGE M.M. Y RYAN C.J. (2014). Disturbing findings about the risk of suicide and psychiatric hospitals [editorial]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014 Sep;49(9):1353-5.
- LARSEN T.K., MCGLASHAN T.H., JOHANNESSEN J.O., FRIIS S., GULDBERG C., HAAHR U. ET AL. (2001) Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry*. Nov;158(11):1917-9.
- LE FANU J. (2012). *The Rise and Fall of Modern Medicine*. Revised Edition. New York: Basic Books.
- LEFF J., SARTORIUS N., KORTEN A. Y ERNBERG G. (1992). The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med*. Feb;22(1):131-45.
- LEHTINEN V., AALTONEN J., KOFFERT T., RÄKKÖLÄINEN V. Y SYVÄLAHTI E. (2000). Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? *Eur Psychiatry*. Aug;15(5):312-20.
- LEPPING P., SAMBHI R.S., WHITTINGTON R., LANE S. Y POOLE R. (2011). Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *Br J Psychiatry*. May;198(5):341-5.
- LESLIE D.L. Y ROSENHECK R.A. (2002). From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*. Sep; 159(9):1534-40.
- LESLIE D.L. Y ROSENHECK R.A. (2003). Benchmarking the quality of schizophrenia pharmacotherapy: a comparison of the Department of Veterans Affairs and the private sector. *J Ment Health Policy Econ*. Sep;6(3):113-21.
- LEUCHT S., KANE J.M., KISSLING W., HAMANN J., ETSCHER E. Y ENGEL R. (2005a). What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. Nov 15;79(2-3):231-8.

- LEUCHT S., KANE J.M., KISSLING W. Y ETSCHER E. Y ENGEL, R. (2005b). Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. Oct;187:366-71.
- LEUCHT S. Y LASSER. R. (2006). The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. Sep;39(5):161-70.
- LEUCHT S., HERES S., HAMANN J. Y KANE J.M. (2008). Methodological Issues in Current Antipsychotic Drug Trials. *Schizophr Bull*. Mar;34(2):275-85.
- LEUCHT S., ARBTER D., ENGEL R.R., KISSLING W. Y DAVIS J.M. (2009). How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. Apr;14(4):429-47.
- LEUCHT S., CORVES C., ARBTER D., ENGEL R.R., LI C. Y DAVIS J.M. (2009a). Second-generation versus first generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. Jan 3;373(9657):31-41.
- LEUCHT C., HERES S., KANE J.M., KISSLING W., DAVIS J.M. Y LEUCHT S. (2011). Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia A critical systematic review and meta-analysis of randomised long term trials. *Schizophr Res*. Apr;127(1-3):83-92.
- LEUCHT S., TARDY M., KOMOSSA K., HERES S., KISSLING W., SALANTI G. ET AL. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Jun 2;379(9831):2063-71.
- LEUCHT S., CIPRIANI A., SPINELLI L., MAVRIDIS D., OREY D., RICHTER F. ET AL. (2013a). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. Sep 14;382(9896):951-62.
- LEUCHT S., HERES S. Y DAVIS J.M. (2013b). Increasing Placebo Response in Antipsychotic Drug Trials: Let's Stop the Vicious Circle. *Am J Psychiatry*. Nov;170 (11):1232-4.
- LEUCHT S., SAMARA M., HERES S., PATEL M.X., WOODS S.W. Y DAVIS J.M. (2014). Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull*. Mar;40(2):314-26.
- LEUCHT S., WINTER-VAN ROSSUM I., HERES S., ARANGO C., FLEISCHHACKER W.W., GLENTHØJ B. ET AL. (2015). The optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) trial: rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. *Schizophr Bull*. May;41(3):549-58.
- LEVINE S.Z. Y RABINOWITZ J. (2010). Trajectories and Antecedents of Treatment Response Over Time in Early-Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. May;36(3):624-32.
- LEVINE S.Z., RABINOWITZ J., FARIES D., LAWSON A.H. Y ASCHER-SVANUM H. (2012). Treatment response trajectories and antipsychotic medications: examination of up to 18 months of treatment in the CATIE chronic schizophrenia trial. *Schizophr Res*. May;137 (1-3):141-6.
- LEWIS S.W., BARNES T.R, DAVIES L, MURRAY R.M., DUNN G., HAYHURST K.P. ET AL. (2006). Randomized Controlled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull*. Oct;32(4):715-23.
- LIEBERMAN J.A., STROUP T.S., MCEVOY J.P., SWARTZ M.S., ROSENHECK R.A., PERKINS D.O. ET AL. (2005). Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

- (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia *N Engl J Med*. Sep 22;353(12):1209-23.
- LIGHT D.W. (Ed.). (2010). *The risks of prescription drugs*. New York: Columbia University Press.
- LINDSLEY C.W. (2012). The Top Prescription Drugs of 2011 in the United States: Antipsychotics and Antidepressants Once Again Lead CNS Therapeutics. [Editorial] *ACS Chem Neurosci*. Aug 15; 3(8): 630–631.
- LOGA-ZEC S. Y LOGA S. (2010). Antipsychotics and the quality of life of schizophrenic patients. *Psychiatr Danub*. 2010 Dec;22(4):495-7
- MAAYAN N., SOARES-WEISER K., XIA J. Y ADAMS C.E. (2011). Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD009005.
- MARCUS S.C., ZUMMO J., PETTIT A.R., STODDARD J. Y DOSHI J.A. (2015). Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *J Manag Care Spec Pharm*. Sep;21(9):754-68.
- MARDER S.R. Y GALDERISI S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. Feb;16(1):14-24.
- MARSHALL M. Y RATHBONE J. (2011). Early intervention for psychosis *Cochrane Database Syst Rev* Jun 15;(6):CD004718.
- MARTÍNEZ-PASTOR C.J. Y REAL V. (2015). Propuesta de un modelo de respuesta de los delirios esquizofrénicos a los antipsicóticos. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 36(129):15-28.
- MAY P.R., TUMA A.H., DIXON W.J., YALE C., THIELE D.A. Y KRAUDE W.H. (1981). Schizophrenia. A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Jul;38(7):776-84.
- McEVOY J.P., HOGARTY G.E. Y STEINGARD S. (1991). Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry*. Aug;48(8):739-45.
- McEVOY J.P., LIEBERMAN J.A., STROUP T.S., DAVIS S.M., MELTZER H.Y., ROSENHECK R.A. ET AL. (2006). CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. Apr;163(4):600-10.
- McGLASHAN T.H. (2006) Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull*. Oct;32(4):609-13
- McGORRY P.D., EDWARDS J., MIHALOPOULOS C., HARRIGAN, S.M. Y JACKSON, H.J. (1996). *EPPIC*: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull*. 22(2):305-26.
- McGORRY P.D., YUNG A. Y PHILLIPS L. (2001). Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res*. Aug 1;51(1):17-29.
- McGORRY P.D., COCKS J., POWER P., BURNETT P., HARRIGAN S. Y LAMBERT T. (2011). Very low-dose risperidone in first-episode psychosis: a safe and effective way to initiate treatment. *Schizophr Res Treatment*. 2011:631690.

- McGORRY P.D., ÁLVAREZ-JIMÉNEZ M. Y KILLACKEY E. (2013). Antipsychotic Medication During the Critical Period Following Remission From First-Episode Psychosis Less Is More (Editorial). *JAMA Psychiatry*. 70(9):898-900.
- McGORRY P. (2016). STAGES study: A randomised placebo controlled trial of intensive psychosocial treatment plus or minus anti-psychotic medication for first episode psychosis with low-risk of self-harm or aggression. Información disponible en <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=82439> [Consultado el 11-03-2017]
- MELTZER H.Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. *Curr Med Res Opin*. 14(1):1-20
- MELTZER H.Y., ALPHS L., GREEN A.I., ALTAMURA A.C., ANAND R., BERTOLDI A. ET AL. (2003). International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91.
- MENTAL HEALTH & INTEGRATION. (2014). The Economist Intelligence Unit. Mental Health and Integration. Provision for supporting people with mental illness: a comparison of 30 European countries. [Consultado 12-03-2016] Disponible en: http://mentalhealthintegration.com/media/whitepaper/eiu-janssen_mental_health.pdf
- MILLER D.D., CAROFF S.N., DAVIS S.M., ROSENHECK R.A., McEVOY J.P., SALTZ, B.L. ET AL. (2008). For the Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*. Oct;193(4):279-88.
- MISAWA F., KISHIMOTO T., HAGI K., KANE J.M. Y CORRELL C.U. (2016). Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res*. 2016 Aug 4.
- MİYAR J. Y ADAMS C.E. (2013). Content and quality of 10,000 controlled trials in schizophrenia over 60 years. *Schizophr Bull*. Jan;39(1):226-9.
- MIZRAHI R., RUSJAN P., AGID O., GRAFF A., MAMO D.C., ZIPURSKY R.B. ET AL. (2007). Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Apr;164(4): 630-7.
- MODESTIN J., DAL PIAN D. Y AGARWALLA P. (2005). Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry*. Apr;66(4): 534-8.
- MOILANEN J., HAAPEA M., MIETTUNEN J., JÄÄSKELÄINEN E., VEIJOLA J., ISOHANNI M. ET AL. (2013). Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication. A 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry*. Jan;28(1):53-8.
- MOILANEN J.M., HAAPEA M., JÄÄSKELÄINEN E., VEIJOLA J.M., ISOHANNI M.K., KOPONEN H.J. ET AL. (2016). Long-term antipsychotic use and its association with outcomes in schizophrenia. The Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Psychiatry*. 2016 Jun 13;36:7-14.
- MOLINS C., ROLDÁN A., CORRIPIO I., ISOHANNI M, MIETTUNEN J., SEPPÄLÄ J, ET AL. M-RESIST GROUP. (2016). Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: Conclusions based on systematic review. *Schizophr Res*. Dec;178(1-3):64-67.

- 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.* Jul;114(1):3-13.
- MONCRIEFF J. (2008). *The Myth of the Chemical Cure*. London: Palgrave Macmillan.
- MONCRIEFF J. (2009). A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry.* 17(3):214-25.
- MONCRIEFF J., COHEN D. Y MASON, J.P. (2009). The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatr Scand.* 120: 102–111.
- MONCRIEFF J. Y LEO J. (2010). A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med.* Sep;40(9):1409-22.
- MONCRIEFF J. (2011) Questioning the ‘neuroprotective’ hypothesis: does drug treatment prevent brain damage in early psychosis or schizophrenia? *Br J Psychiatry.* Feb;198(2):85-7.
- MONCRIEFF J. (2013a). *Hablando Claro. Una introducción a los fármacos psiquiátricos*. Barcelona: Herder.
- MONCRIEFF J. (2013b). Long-Term Antipsychotics: Making Sense of the Evidence in the Light of the Dutch Follow-Up Study. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <http://www.madinamerica.com/2013/08/long-term-antipsychotics-making-sense-of-the-evidence-in-the-light-of-the-dutch-follow-up-study/>
- MONCRIEFF J. (2015). Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Med.* Aug 4;12(8):e1001861.
- MONCRIEFF J. (2016). New Research into Antipsychotic Discontinuation And Reduction: the RADAR programme. *MIA* [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <http://www.madinamerica.com/2016/03/new-research-into-antipsychotic-discontinuation-and-reduction-the-radar-programme/>
- MORRIS E.M., JOHN, L.C. Y OLIVER J.E. (Eds). (2013). *Acceptance and Commitment Therapy and Mindfulness for Psychosis*. Chichester. UK: Wiley-Blackwell, 2013.
- MORRISON A.P., HUTTON P., SHIERS D. Y TURKINGTON D. (2012). Antipsychotics: is it time to introduce patient choice? (Editorial). *Br J Psychiatry.* Aug;201:83-4.
- MORRISON A.P., TURKINGTON D., PYLE M., SPENCER H., BRABBAN A., DUNN G, ET AL. (2014). Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* Apr 19;383(9926):1395-403.
- MORRISON A.P. (2016). Cognitive Therapy or Medication for Psychosis: A Randomised Evaluation. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <http://www.psychosisresearch.com/news/compare-end-recruitment/> y en <http://www.isrctn.com/ISRCTN06022197>
- MOSHER L.R. Y MENN A.Z. (1978) Community residential treatment for schizophrenia: two-year follow-up. *Hosp Community Psychiatry.* Nov;29(11):715-23.
- MÖSSLER K., CHEN X., HELDAL T.O. Y GOLD, C. (2011). Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* Dec 7; (12):CD004025.

- MURRU A. Y CARPINIELLO B. (2016). Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neurosci Lett*. 2016 Oct 4. pii: S0304-3940(16)30745-5.
- MUSTAFA F.A. (2016). Use of Clozapine in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. *JAMA Psychiatry*. Oct 1;73(10):1097
- NAS (2014). Royal College of Psychiatrists. *Report of the Second Round of the National Audit of Schizophrenia (NAS)*. London: Healthcare Quality Improvement Partnership, 2014.
- NATURE (2012). Therapy deficit. Studies to enhance psychological treatments are scandalously under-supported. [Editorial]. *Nature*, 27 sept, 2012, Vol. 489, p. 473-474
- NAVIGATE. (2014). *Raise-ETP Study Navigate Psychopharmacological Treatment Manual Version 4-1-2014*. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <https://raiseetp.org/studymanuals/Psychopharmacology%20Manual.pdf>
- NICE. (2014). *National Institute for Health and Care Excellence Psychosis and schizophrenia in adults Treatment and management*. Updated Edition 2014. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
- NICE. (2015). *National Institute for Health and Care Excellence Psychosis and schizophrenia in adults* Quality statement 4: Treatment with clozapine in Quality standard Published: 12 February 2015. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs80>
- NIELSEN O.B. Y LARGE M.M. (2015). Mental Health Laws Influence the Duration of Untreated Psychosis. *Psychiatr Serv*. Nov;66(11):1254
- NILES C. (2013). Examining the Deinstitutionalization Movement in North America. *Health Tomorrow*, Vol. 1(2013) p. 54-83.
- NORDENTOFT M., RASMUSSEN J.O., MELAU M., HJORTHØJ C.R. Y THORUP A.A. (2014). How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Curr Opin Psychiatry*. May;27(3):167-72
- NORDENTOFT M., MELAU M., IVERSEN T., PETERSEN L., JEPPESEN P., THORUP A. ET AL. (2015a). From research to practice: how OPUS treatment was accepted and implemented throughout Denmark. *Early Interv Psychiatry*. Apr;9(2):156-62.
- NORDENTOFT M., MADSEN T. Y FEDYSZYN I. (2015b). Suicidal behavior and mortality in first-episode psychosis. *J Nerv Ment Dis*. May;203(5):387-92.
- NORMAN R.M., MALLA A.K., MANCHANDA R., HARRICHARAN R., TAKHAR J. Y NORTHCOTT S. (2005). Social support and three-year symptom and admission outcomes for first episode psychosis. *Schizophr Res*. Dec 15;80(2-3):227-34
- ODA J., KANAHARA N. E IYO M. (2015). Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor-Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16(12), 30144-30163.
- ODEGARD O. (1964). Pattern of discharge from Norwegian psychiatric hospitals before and after the introduction of the psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*. Feb;120:772-8.

- OLFSO M., BLANCO C., LIU S.M., WANG S. Y CORRELL C.U. (2012). National trends in the office-based treatment of children adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. Dec;69(12):1247-56.
- ORTIZ G., HOLLEN V. Y SCHACHT L. (2016). Antipsychotic Medication Prescribing Practices Among Adult Patients Discharged From State Psychiatric Inpatient Hospitals. *J Psychiatr Pract*. Jul;22(4):283-97.
- OSBORN D.P., LEVY G., NAZARETH I., PETERSEN I., ISLAM A. Y KING MB. (2007). Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. Feb;64(2):242-9.
- OWENS D.C., JOHNSTONE E.C., MILLER P., MACMILLAN J.F. Y CROW T.J. (2010). Duration of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk. *Br J Psychiatry*. Apr;196(4):296-301.
- PALMER B.A., PANKRATZ V.S. Y BOSTWICK J.M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. Mar;62(3):247-53.
- PENTTILÄ M., JÄÄSKELÄINEN E., HIRVONEN N., ISOHANNI M. Y MIETTUNEN J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Aug;205(2):88-94.
- PÉREZ ÁLVAREZ M. (2013). Alternativas a las clasificaciones diagnósticas no faltan. *Infocop*. Diciembre 2013. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: http://www.infocop.es/view_article.asp?id=4884
- PERKINS D.O. (1999). Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 60 Suppl 21:25-30.
- PERKINS D.O., GU H., BOTEVA K. Y LIEBERMAN J.A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. Oct;162(10):1785-804.
- PETERS E., CROMBIE T., AGBEDIRO, D., JOHNS L.C., STAHL, D., GREENWOOD. K. ET AL. (2015). The long-term effectiveness of cognitive behavior therapy for psychosis within a routine psychological therapies service. *Front Psychol*. Oct 29;6:1658.
- PIGOTT H.E. (2015). The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry*. Jan; 60(1): 9–13.
- PILGRIM D. Y MCCRANIE A. (2013). *Recovery and Mental Health: A Critical Sociological Account*. UK: Palgrave Macmillan.
- POL YANGUAS E. (2015a). Antipsicóticos para la esquizofrenia: paradigma de los medicamentos psiquiátricos. *Salud Colectiva* 11(1):115-128.
- POL YANGUAS E. (2015b). Los medicamentos en psiquiatría: antipsicóticos. [Consultado 13-01-2017] Disponible en: <http://postpsiquiatria.blogspot.com.es/2015/03/los-medicamentos-en-psiquiatria.html>
- POST R.M., RUBINOW D.R. Y BALLENGER J.C. (1986). Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *British Journal of Psychiatry*, 149:191-201, 1986.
- POW J.L., BAUMEISTER A.A., HAWKINS M.F., COHEN A.S. Y GARAND J.C. (2015). Deinstitutionalization of American public hospitals for the mentally ill before and after

- the introduction of antipsychotic medications. *Harv Rev Psychiatry*. May-Jun;23(3) 176-87.
- PRIEN R.F., LEVINE J. Y SWITALSKI R.W. (1971). Discontinuation of chemotherapy for chronic schizophrenics. *Hosp Community Psychiatry*. Jan;22(1):4-7.
- RAPPAPORT M., HOPKINS H.K., HAL K., BELLEZA T. Y SILVERMAN, J. (1978). Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *Int Pharmacopsychiatry*. 13(2):100-11.
- RATTEHALLI RD, JAYARAM MB, SMITH M. (2010). Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (1) Art. No.: CD006918. doi: 10.1002/14651858.CD006918.pub2.
- RATTEHALLI R.D., ZHAO S., LI B.G., JAYARAM M.B., XIA J., SAMPSON S. (2016). Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec 15;12:CD006918.
- REMINGTON G., AGID, O., FOUSSIAS G., HAHN M., RAO N. Y SINYOR M. (2013). Clozapine's role in the treatment of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Feb; 170(2):146-51.
- ROSEN A., MUESER K.T. Y TEESON M. (2007). Assertive community treatment. Issues from scientific and clinical literature with implications for practice. *J Rehabil Res Dev*. 44(6):813-26.
- ROSS C.A. Y HALPERN N. (2009). *Trauma model therapy: A treatment approach for trauma, dissociation and complex comorbidity*. Richardson, USA: Manitou Communications Inc.
- ROSS C.A. (2004). *Schizophrenia. Innovations in diagnosis and treatment*. (Cap. 5) New York: Routledge.
- RÖSSLER W., SALIZE H.J., VAN OS J. Y RIECHER-RÖSSLER A. (2005). Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. Aug;15(4):399-409.
- ROULEAU F. Y LABORIT H. (1982) *L'alchimie de la Découverte*. Paris: Grasset.
- ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS. (2013). *What is POMH-UK?* [Consultado el 13-03-2017] Disponible en: www.rcpsych.ac.uk/workinpsychiatry/qualityimprovement/nationalclinicalaudits/prescribingpomh/prescribingobservatorypomh.aspx
- RUND B.R. (2014). Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hipótesis. *Psychol Med*. Jun;44(8):1577-90.
- RUND B.R., BARDER H.E., EVENSEN J., HAAHR U., TEN VELDEN HEGELSTAD W., JOA I, ET AL. (2016). Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophr Bull*. Jan;42(1):87-95.
- RUTHERFORD B.R., POTT E., TANDLER J.M., WALL M.M., ROOSEM S.P. Y LIEBERMAN J.A. (2014). Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Dec 1;71(12):1409-21.
- SAHA S., CHANT D. Y McGRATH J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. Oct;64(10):1123-31.

- SAKURAI H., BIES R.R., STROUP S.T., KEEFE R.S., RAJI T.K., SUZUKI T. *ET AL.* (2013). Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophr Bull.* May;39(3):564-74.
- SALOMON C. Y HAMILTON B. (2013). All Roads Lead to Medication? Qualitative Responses From an Australian First-Person Survey of Antipsychotic Discontinuation. *Psychiatr Rehabil J.* Sep;36(3):160-5.
- SAMARA M.T. Y LEUCHT S. (2016). Use of Clozapine in Schizophrenia-Reply. *JAMA Psychiatry.* Oct1;73(10):1098-1099
- SAMARA M.T., DOLD M., GIANATSI M., NIKOLAKOPOULOU A., HELFER B., SALANTI G. *ET AL.* (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* Mar 1;73(3): 199-210.
- SAMPSON S., MANSOUR M., MAAYAN N., SOARES-WEISER K. Y ADAMS C. (2013). Intermittent drug techniques for schizophrenia *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 20;(7):CD006196
- SCHOOLER N.R., GOLDBERG S.C., BOOTHE H. Y COLE J.O. (1967). One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* Feb;123 (8):986-95.
- SCHULTZE-LUTTER F., MICHEL C., SCHMIDT S.J., SCHIMMELMANN B.G., MARIC N.P., SALOKANGAS R.K. *ET AL.* (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses *Eur Psychiatry.* Mar;30(3):405-16.
- SECHER R.G., HJORTHØJ C.R., AUSTIN S.F., THORUP A., JEPPESEN P., MORS O. *ET AL.* (2015). Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull.* May;41(3):617-26.
- SEIKKULA J., AALTONEN J., ALAKARE B., HAARAKANGAS K., KERÄNEN J. Y LEHTINEN K. (2006). Five-year experience of first-episode non affective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy Research,* March;16(2): 214-228.
- SEIKKULA J., ALAKARE B. Y AALTONEN J. (2011). The Comprehensive Open-Dialogue Approach in Western Lapland: II. Long-term stability of acute psychosis outcomes in advanced community care. *Psychosis,* Volume 3, Issue 3, 1–13.
- SEIKKULA J. Y ARNKIL T. (2016). *Diálogos Terapéuticos en la Red Social.* Barcelona: Herder.
- SERNYAK M.J., DAUSEY D., DESAI R. Y ROSENHECK R. (2003). Prescribers' nonadherence to treatment guidelines for schizophrenia when prescribing neuroleptics. *Psychiatr Serv.* Feb;54(2):246-8.
- SHEITMAN B.B. Y LIEBERMAN J.A. (1998). The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res.* May-Aug;32(3-4):143-50.
- SIGRÚNARSON V., GRÄWE R.W. Y MORKEN G. (2013). Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12 year follow-up on a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry,* 13:200 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/200>.
- SIKICH L., FRAZIER J.A., MCCLELLAN J., FINDLING R.L., VITIELLO B., RITZ L. *ET AL.* (2008). Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry.* Nov;165(11):1420-31.

- SILVER J.M. Y YUDOFKY S.C. (1989). Psicofarmacología y terapia electroconvulsiva, en Talbott, J.A., Hales, R.E. y Yudofsky, S.C. (Eds.). *Tratado de Psiquiatria*. Barcelona: Ancora.
- SISKIND D., MCCARTNEY L., GOLDSCHLAGER R. Y KISELY S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Jul 7.
- SOHLER N., ADAMS B.G., BARNES D.M., COHEN G.H., PRINS S.J. Y SCHWARTZ S. (2015), Weighing the Evidence for Harm From Long-Term Treatment With Antipsychotic Medications: A Systematic Review. *Am J Orthopsychiatry*. Dec 14.
- SOUAIBY L., GAILLARD R. Y KREBS M.O. (2016). Durée de psychose non traitée: état des lieux et analyse critique. *Encephale*. Aug;42(4):361-366.
- STAFFORD M.R., JACKSON H., MAYO-WILSON E., MORRISON A.P. Y KENDALL T. (2013). Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis *BMJ*. 2013 Jan 18;346:f185
- STAHL, S.M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application*. Fourth Edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- STALLER J.A., WADE M.J. Y BAKER M. (2005), Current prescribing patterns in outpatient child and adolescent psychiatric practice in central New York. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Feb;15(1):57-61.
- STASTNY P. (2012). First breaks across time and place: How treatment philosophy impacts outcome. [Consultado 13-01-2017] Disponible en: <http://www.nyaprs.org/conferences/executive-seminars/executive-seminar-2012/documents/PeterStastnyFirstBreakAcrossTimeSpace.pdf>
- STAUFFER V., ASCHER-SVANUM H., LIU L., BALL T. Y CONLEY R. (2009). Maintenance of response with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a post-hoc analysis of 5 double-blind, randomized clinical trials. *BMC Psychiatry*. Mar 31;9:13. doi: 10.1186/1471-244X-9-13.
- STEINGARD S. (2014). Tapering Neuroleptics: Three Year Outcomes. *MIA*. [Consultado 12-03-2017] Disponible en español en: <http://madinamerica-hispanohablante.org/diminuir-los-neurolepticos-resultados-a-los-tres-anos-sandra-steingard/>
- SUOKAS J.T., SUVISAARI J.M., HAUKKA J., KORHONEN P. Y TIIHONEN J. (2013). Description of long-term polypharmacy among schizophrenia outpatients. *Soc Psychiatry Epidemiol*. Apr;48(4):631-8.
- SUSSMAN N. (2009). Biological Therapies. General Principles of Psychopharmacology, en Sadock, B.J., Sadock, V.A. y Ruiz, P. (Eds.) *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th Edition. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- SUZUKI T., KANAHARA N., YAMANAKA H., TAKASE M., KIMURA H., WATANABE H. ET AL. (2015). Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*. Jun 30;227(2-3):278-82.
- TAKEUCHI H., SUZUKI T., UCHIDA H., WATANABE K. Y MIMURA M. (2012). Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. Feb; 134(2-3):219-25.

- TAKEUCHI H., SUZUKI T., REMINGTON G., ROBERT R., BIES R.R., ABE T. *ET AL.* (2013). Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: An open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull.* Sep;39(5):993-8.
- TARRIER N. (2010). Cognitive behavior therapy for schizophrenia and psychosis: current status and future directions. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* Oct;4(3):176-84.
- TARRIER N., KHAN S., CATER J. Y PICKEN A. (2007). The subjective consequences of suffering a first episode psychosis: trauma and suicide behaviour. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* Jan;42(1):29-35.
- TAYLOR D., PATON C. Y KAPUR S. (2015). *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 12th Edition. Chichester. UK: Wiley-Blackwell, 2015.
- TEFERRA S., SHIBRE T., FEKADU A., MEDHIN G., WAKWOYA A., ALEM A. *ET AL.* (2012). Five-year clinical course and outcome of schizophrenia in Ethiopia. *Schizophr Res.* Apr; 136(1-3):137-42.
- THOMAS N. (2015). What's really wrong with cognitive behavioral therapy for psychosis? *Front Psychol.* Mar 27;6:323.
- THORNICROFT G. (2011). Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality (Editorial). *Br J Psychiatry.* 2011 Dec;199(6):441-2.
- TIIHONEN J., WAHLBECK K., LÖNNQVIST J., KLAUKKA T., IOANNIDIS J.P., VOLAVKA J. *ET AL.* (2006). Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* Jul 29;333(7561):224.
- TIIHONEN J., LÖNNQVIST J., WAHLBECK K., KLAUKKA T., NISKANEN L., TANSKANEN A. *ET AL.* (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* Aug 22;374(9690):620-7.
- TIIHONEN J., SUOKAS J.T., SUVISAARI J.M., HAUKKA J. Y KORHONEN P. (2012). Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 69(5):476-483.
- TIIHONEN J., MITTENDORFER-RUTZ E., TORNIAINEN M., ALEXANDERSON K. Y TANSKANEN A. (2016). Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry.* Jun 1;173(6):600-6.
- TOGAY B., NOYAN H., TASDELEN R Y UCOK A. (2015). Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. *Psychiatry Res.* Sep 30;229(1-2):252-6
- TORRES U.S., DURAN F.L., SCHAUFELBERGER M.S., CRIPPA J.A., LOUZÁ M.R., SALLET P.C. *ET AL.* (2016). Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin.* Jun 3;12:1-15
- VALDECASAS J. (2012). Psicosis Agudas vs. Primeros Episodios Psicóticos o del riesgo de cronificar desde el diagnóstico (Simposio XXV Congreso Nacional AEN) Junio

2012. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <http://postpsiquiatria.blogspot.com.es/2012/06/psicosis-agudas-vs-primeros-episodios.html>
- VALVERDE M.A. (2010). Un dilema bioético a propósito de los antipsicóticos. *Revista de Bioética y Derecho*. 2010;20:4-10.
- VALVERDE M.A. (2013a). Curar con lo último: el palmitato de paliperidona. *Norte de salud mental* vol. XI, nº 46: 59-74
- VALVERDE M.A. E INCHAUSPE J.A. (2013b). Acerca del sitio web www.esquizofrenia24x7.com y el folleto “Afrontando la Esquizofrenia”. [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <https://amsm.es/2014/01/05/informacion-sobre-la-esquizofrenia-campana-antiestigma-y-marketing-encubierto-acerca-de-la-web-esquizofrenia24x7/>
- VALVERDE M.A. E INCHAUSPE J.A. (2014). ¿Hay lugar para el consentimiento informado en los tratamientos de las personas con psicosis? Una reflexión sobre el tratamiento de las psicosis. *Revista de Bioética y Derecho*, núm. 30, enero 2014, p. 40-65
- VANASSE A., BLAIS L., COURTEAU J., COHEN A.A., ROBERGE P., LAROUCHE A. ET AL. (2016). Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand*. Nov;134(5):374-384.
- VAN DER GAAG M., SMIT F., BECHDOLF A., FRENCH P., LINSZEN D.H., YUNG A.R. ET AL. (2013) Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups Schizophr Res. Sep;149(1-3):56-62.
- VALENSTEIN E. (1986). *Great and desperate cures: the rise and decline of psychosurgery & other radical treatments for mental illness*. New York; Basic Books.
- VANDENBROUCKE J.P., VON ELM E., ALTMAN D.G., GÖTZSCHE P.C., MULROW C.D., POCKOCK S.J. ET AL. (2014). STROBE Initiative Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg*. Dec;12(12):1500-24. doi: 10.1016/j.ijisu.2014.07.014. Epub 2014 Jul 18.
- VEIJOLA J., GUO J.Y., MOILANEN J.S., JÄÄSKELÄINEN E., MIETTUNEN J., KYLLÖNEN, M. ET AL. (2014). Longitudinal Changes in Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication. *PLoS One*. Jul 18;9(7): e101689.
- VERDOUX H., LIRAUD F., BERGEY C., ASSENS F., ABALAN F. Y VAN OS J. (2001). Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res*. Apr 30;49(3):231-41.
- VIGUERA A.C., BALDESSARINI R.J., HEGARTY J.D., VAN KAMMEN D.P., TOHEN M. (1997). Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Jan;54(1):49-55.
- VITZTHUM F.B., VECKENSTEDT R. Y MORITZ, S. (2014). Individualized metacognitive therapy program for patients with psychosis (MCT+): introduction of a novel approach for psychotic symptoms. *Behav Cogn Psychother*. 2014 Jan;42(1):105-10.
- WAHLBECK K., CHEINE M., ESSALI A. Y ADAMS C. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. Jul;156(7):990-9.

- WARNER R. (2004). *Psychiatry and Political Economy*. Third Edition. New York: Brunner-Routledge.
- WARNER R. (2005). Problems with early and very early intervention in psychosis. *Br J Psychiatry*. Suppl. Aug;48:s104-7.
- WASSERMAN D., RIHMER Z., RUJESCU D., SARCHIAPONE M., SOKOLOWSKI M., TITELMAN D. ET AL. (2012). European Psychiatric Association The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. Feb; 27(2):129-41.
- WHITAKER R. (2002). *Mad in America: Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally*. III Revised ed. New York: Basic Books.
- WHITAKER R. (2008). Desinstitucionalización y neurolépticos: El mito y la realidad, en Alanen Y, Gonzalez de Chavez M, Silver AL S, Martindale B. (Eds.). *Abordajes psicoterapéuticos de las psicosis esquizofrénicas. Historia, desarrollo y perspectivas*. Madrid: Fundación para la Investigación y Tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis.
- WHITAKER R. (2013). Harrow + Wunderink + Open Dialogue: An Evidence-based Mandate for A New Standard of Care. *MIA* [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <http://www.madinamerica.com/2013/07/harrow-wunkerlink-open-dialogue-an-evidence-based-mandate-for-a-new-standard-of-care/>
- WHITAKER R. Y COSGROVE L. (2015). *Psychiatry Under the Influence. Institutional Corruption, Social Injury, and Prescriptions for Reform*. New York: Palgrave MacMillan.
- WHITAKER R. (2016). *The Case Against Antipsychotics A Review of Their Long-term Effects*. *MIA* [Consultado 12-03-2017] Disponible en: <https://www.madinamerica.com/2016/07/the-case-against-antipsychotics/>
- WIERSMA D., NIENHUIS F., SLOOFF C.J. Y GIEL R. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*. 24(1):75-85.
- WUNDERINK L., NIENHUIS F.J., SYTEMA S., SLOOFF C.J., KNEGTERING R. Y WIERSMA D. (2007). Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry*. May;68(5):654-61.
- WUNDERINK L., NIEBOER R.M., WIERSMA D., SYTEMA S. Y 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*. Sep;70(9):913-20.
- WYATT RJ. (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325-51.
- WYATT RJ. (1995). Risks of withdrawing antipsychotic medications *Arch Gen Psychiatry*. Mar;52(3):205-8.
- WYKES T., STEEL C., EVERITT B. Y TARRIER N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull*. May;34(3):523-37.

- ZHORNITSKY S. Y STIP E. (2012). Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. *Schizophr Res Treatment*. Article ID 407171, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/407171>.
- ZIPURSKY R.B., REILLY T.J. Y MURRAY R.M. (2013). The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull*. Nov;39(6):1363-72.

