

Psicofarmacología de la Psicosis: Elección del Fármaco, Adherencia al Tratamiento y Nuevos Horizontes

Psychopharmacology of Psychosis: Choice of Drug, Treatment Adherence and New Horizons

Adela Pérez Escudero, Santiago Gil Molina, Laura Pina Camacho e Ignacio García-Cabeza
HGU Gregorio Marañón-España

Resumen. Los autores presentan una actualización del tratamiento antipsicótico de la psicosis, centrándose en tres aspectos: la elección del fármaco antipsicótico, el problema de la adherencia y los tratamientos aún en fase de investigación. El antipsicótico a elegir en el tratamiento debe tener en cuenta tanto características individuales de cada paciente, preferencias, como características clínicas de la enfermedad. Se revisan las principales guías de tratamiento para hacer una buena elección del fármaco atendiendo al mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios, respuesta clínica, fase de la enfermedad, pacientes resistentes, etc. Uno de los grandes problemas del tratamiento farmacológico en la psicosis es conseguir una buena tasa de adherencia al mismo, para ello se revisan las estrategias psicofarmacológicas, psicoterapéuticas y psicosociales que puedan favorecerla. La investigación actual se centra en la búsqueda de nuevos fármacos con características de atipicidad similar a los ya existentes (bloqueo de múltiples receptores, agonismo parcial dopaminérgico), fármacos atípicos ya conocidos con nuevas presentaciones, principalmente de acción retardada que puede favorecer la adherencia y nuevas dianas, especialmente la acción sobre la vía glutamatérgica.

Palabras clave: psicosis, antipsicóticos clásicos, antipsicóticos atípicos, adherencia.

Abstract. The authors present an update on the antipsychotic treatment of psychosis, focusing on 3 aspects: choice of antipsychotic drugs, the problem of adherence and treatments still being investigated. The antipsychotic drug chosen in the treatment should take into consideration the individual characteristics of each patient, patients' preferences and the clinical characteristics of the disease. The principal treatment guidelines in order to make an adequate choice of drug, considering the action mechanism and secondary effects profile, clinical response, disease phase, resistant patients, and so on, are reviewed. One of the most important problems of drug treatment in psychosis is to achieve a good adherence rate. Thus, the psychopharmacological, psychotherapeutic and psychosocial strategies that may favor this are reviewed. Current research focuses on the search for new drugs with atypicality characteristics similar to those that already exist (blockage of multiple receptors, partial dopamine agonism), already known atypical drugs with new presentations, mostly delayed action drugs that may favor adherence, and new targets, especially action on the glutamatergic pathway.

Key words: psychosis, classic antipsychotics, atypical antipsychotics, adherence.

La correspondencia sobre este artículo dirigirla a Ignacio García Cabeza. Servicio de Psiquiatría I. HGU Gregorio Marañón. C/ Ibiza 43. 28009-Madrid. e-mail: igcabeza@ya.com

Introducción

La instauración de un tratamiento precoz y el mantenimiento de la adherencia son factores decisivos para mejorar el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia. El principal reto al inicio del tratamiento es el establecimiento de una relación terapéutica empática y de apoyo tanto con el paciente como con sus familiares. Una vez creada, se debe realizar un plan individualizado teniendo en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos, familiares y sociales (Alberdi, Castro y Vázquez, 2005).

Los cuatro objetivos fundamentales del tratamiento de la esquizofrenia son el control de los síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de los episodios psicóticos, mejorar la calidad de vida y facilitar la integración socio-laboral y familiar del paciente esquizofrénico (Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia, 2000).

El abordaje terapéutico del trastorno psicótico exige una elección cuidadosa de los diferentes tipos de intervenciones disponibles, incluyendo intervenciones farmacológicas, psicosociales así como estrategias de promoción de la adherencia (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fórum de Salud Mental, 2009). A continuación, intentaremos resumir las estrategias actuales de intervención psicofarmacológica así como aquellas encaminadas a la promoción de la adherencia. Por último, realizaremos una revisión de las nuevas estrategias biológicas para el tratamiento de la esquizofrenia.

Intervenciones psicofarmacológicas en la esquizofrenia

Introducción

Tras la aparición de la clorpromazina en 1952 (Delay, Deniker y Harl, 1952), el uso de antipsicóticos revoluciona el tratamiento de la esquizofrenia, disminuyendo la frecuencia de aparición y la gravedad de los brotes psicóticos, mejorando el curso clínico de la enfermedad y permitiendo una mayor

integración del paciente dentro del medio familiar y social. Desde entonces han aparecido numerosos medicamentos que podemos agrupar en dos categorías fundamentales: los antipsicóticos clásicos y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación.

Los primeros, denominados en la práctica antipsicóticos clásicos, típicos o de primera generación, son eficaces en el alivio de los síntomas positivos o productivos de la enfermedad, pero presentan efectos secundarios graves y molestos (extrapiramidalismo, sedación excesiva, discinesias tardías, etc.). Además del perfil de efectos indeseables las limitaciones de este grupo de fármacos incluyen la falta de respuesta de síntomas distintos de los positivos, como los negativos, cognitivos y afectivos. Todo ello deriva en la aparición de nuevas líneas de investigación dirigidas a la búsqueda de antipsicóticos con mayor eficacia y seguridad (Alberdi et al., 2005).

Con la aparición de la sulprida en Francia hace más de 30 años, se empieza a hablar de antipsicóticos atípicos, aunque sin consenso sobre lo que esto significa, todas las definiciones coinciden en que son fármacos que producen un efecto antipsicótico en dosis que no causan efectos extrapiramidales significativos y una supuesta mayor eficacia (Jufe, 2002), que no ha podido ser demostrada en recientes estudios (Lieberman et al., 2005; Fleischhacker, Keet y Kahn, 2005; Jones et al., 2006).

Todos los antipsicóticos tienen la propiedad de bloquear receptores dopaminérgicos del subtipo D2, pero ambos grupos se diferencian en su perfil de afinidad por otros receptores (tabla 1). Los antipsicóticos clásicos, basándose en teorías hiperdopaminérgicas (Abi-Dargham, 2004), actúan bloqueando el receptor dopaminérgico D2 de la vía mesolímbica. El mayor conocimiento de la neuroquímica y fisiopatología cerebral ha implicado a nuevos receptores y, los fármacos atípicos principalmente añaden a su mecanismo de acción el bloqueo de la hiperactividad serotoninérgica (Alberdi et al., 2005), clasificándose según su perfil receptorial en bloqueantes del receptor D2 y 5HT (risperidona, paliperidona, sertindol, ziprasidona), bloqueantes de múltiples receptores (clozapina, olanzapina, quetiapina) y agonistas parciales de D2 (aripiprazol y amisulprida) (Stahl, 2010).

Tabla.1. Perfil receptorial de los principales fármacos antipsicóticos. Afinidad por receptores- *in vitro*: valores Ki (nM)

	D1	D2	D3	D4	5HT1A	5HT2A	5HT2C	5HT3	α1	α2	Musc	Hist H1
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS												
Hal	14.9	0.8	-	2.5	2548	28.3	1514	49495	7.3	1584	575	>750
Flu	0.7	0.5	-	-	1903	5.7	161	>5000	8.5	119	199	19.1
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS												
Clz	53.5	44.6	-	21.5	712	4.0	5.1	44.1	3.7	50.7	1.0	16.9
Ser	11.5	0.6	-	10.5	2152	0.2	0.5	9404	1.4	277	261	440
Ris	20.6	0.4	-	12.5	767	0.4	6.4	>10.000	0.7	1.8	679	88
Olz	10.3	2.1	-	16.5	1173	1.9	2.8	40.0	7.3	143	2.1	5.7
Zip	9.5	2.8	-	14.0	7.0	0.3	0.6	-	1.9	-	>10.000	47
Que	387	69	-	>500	1655	82	1514	9899	4.5	1108	1514	20.5
Ami	<	4.4	5.1	>	>	500	500	>	500	>	>	>
Ari	265	0.45	0.8	44	4.4	3.4	15	150	47	791	>	>
Pal	25	0.4	—	12.5	767	400	1.4	>10,000	7	5	600	10

Hal=haloperidol; Flu=flufenacina; Clz=clozapina; Ser=sertindole; Ris=risperidona; Olz=olanzapina; Zip=ziprasidona; Que=quetiapina; Ami=amisulpiride; Ar=aripiprazol; Pal=paliperidona

El bloqueo de dichos receptores sobre las diferentes vías del sistema nervioso central produce diferentes efectos, tanto en el plano terapéutico (efecto antipsicótico) como en forma de efectos adversos (tabla 2).

Ahora bien, como observábamos en la tabla 1, el mecanismo de acción de ambos grupos de fármacos incluye el bloqueo en mayor o menor medida de otros receptores a nivel del sistema nervioso central, lo cual, además de poder contribuir al efecto antipsicótico, genera en lo inmediato otros efectos adver-

sos. Por ejemplo, el bloqueo adrenérgico produce hipotensión ortostática y sedación; el bloqueo colinérgico-muscarínico, estreñimiento y sequedad de mucosas, y el histaminérgico, aumento de peso y sedación (Jufe, 2002). Además, en el caso de los antipsicóticos atípicos (principalmente con clozapina y olanzapina) aparece un elevado riesgo de producirse alteraciones del perfil glucémico y lipídico asociadas a la ganancia ponderal, pudiendo derivar en la aparición de un síndrome metabólico asociado (Buchanan et al., 2009).

Tabla 2. Consecuencias clínicas del bloqueo D2 +/- 5HT (modificada de Jufe)

Vía o estructura	Antipsicóticos clásicos		Antipsicóticos atípicos	
	Efecto terapéutico	Efectos adversos	Efecto terapéutico	Efectos adversos
Mesolímbica	Reduce síntomas positivos	Síndrome amotivacional Aplanamiento afectivo	Reduce síntomas positivos	—
Mesocortical	—	Empeoramiento de síntomas negativos cognitivos*	—	Menor empeoramiento de síntomas negativos cognitivos**
Nigro-estriada	—	Extrapiramidales	—	Menos efectos extrapiramidales***
Túbero-infundibular	—	Hiperprolactinemia	—	Menor o nula Hiperprolactinemia***

*En la vía mesocortical del lóbulo frontal, al ser una localización donde es probable que exista un déficit de dopamina, éste se agravará por el bloqueo D2, siendo uno de los mecanismos involucrados en el empeoramiento de los síntomas negativos de la enfermedad.

**En la vía mesocortical del lóbulo frontal, de nuevo el déficit de dopamina se agravará por el bloqueo D2, pero a su vez el bloqueo 5HT-2A implica una liberación de dopamina en esta región, por lo que no empeorarán tanto los síntomas negativos.

***La baja afinidad por los receptores D2 de estos fármacos (y/o su rápida disociación de los mismos) hace que sean menos intensos los efectos extrapiramidales y la elevación de la prolactina.

Uso de antipsicóticos en la práctica clínica

En los últimos años, la literatura médica internacional se ha ocupado de la evaluación de la eficacia, efectividad y efectos adversos de los fármacos antipsicóticos, tanto de cada uno de ellos por separado como de forma comparativa, con el fin de realizar recomendaciones para su uso, tanto con carácter general a la hora de prescribir un fármaco antipsicótico, como de forma particular en cada fase de la psicosis. Dichas recomendaciones están recogidas en numerosas Guías de práctica Clínica (*GPC*, *NICE*, *APA*) (Lehman et al., 2004).

En general, la elección de instaurar o no una medicación antipsicótica y de qué tipo debe guiarse por las características individuales de cada paciente, teniendo en cuenta aspectos transversales, como la edad, el estado clínico actual del paciente (a nivel psicopatológico y somático), las preferencias del paciente hacia un fármaco o presentación determinados; y longitudinales, como el curso clínico y la frecuencia, gravedad, consecuencias de los episodios anteriores, así como la eficacia sobre síntomas positivos y negativos, los efectos adversos de los tratamientos previos y el grado de adherencia del paciente en el pasado. Antes de introducir cualquier fármaco antipsicótico debe efectuarse una valoración médica incluyendo la petición de determinadas pruebas complementarias (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, 2009).

En pacientes que inician tratamiento por primera vez, la mayoría de guías clínicas recomiendan la elección de un antipsicótico atípico diferente a clozapina y olanzapina, por su mayor riesgo de síndrome metabólico (Buchanan et al., 2009), justificándolo por tener una mejor tolerancia y menor incidencia de discinesia tardía (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, 2009). Todo ello a pesar de que en tanto la mayoría de guías clínicas (Lehman et al., 2004; *NICE*, 2009) como estudios clínicos en muestras grandes (Lieberman et al., 2005; Jones et al., 2006) los antipsicóticos atípicos no han demostrado ser más efectivos que los clásicos. Clozapina debe

reservarse para casos de esquizofrenia resistente o para pacientes que presenten de inicio una conducta violenta, autoagresiva o ideas de suicidio persistentes (Buchanan et al., 2009).

En algunas ocasiones los antipsicóticos clásicos ofrecen ventajas, por ejemplo en aquellos casos en que lo prioritario sea un rápido inicio de acción (episodios muy agudos, tratamiento de la agitación psicótica, etc.) o pacientes de edad avanzada o con comorbilidad orgánica, en los que se prefiere el uso de un antipsicótico clásico incisivo, como el haloperidol, dado el perfil desfavorable de efectos metabólicos, cognitivos y cardiovasculares de muchos antipsicóticos atípicos (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, 2009).

Debe considerarse una medicación alternativa cuando se aprecie ausencia de eficacia, nula o mínima respuesta terapéutica al fármaco tras un período mínimo de dos semanas (Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia, 2000). Así mismo, cuando aparezcan efectos adversos intolerables (extrapiramidalismo intenso) o que puedan poner en riesgo la futura adherencia al tratamiento (aumento de peso, galactorrea, etc.) (Buchanan et al., 2009). Dichos cambios deben ser siempre negociados entre el paciente y el psiquiatra prescriptor, teniendo siempre presente el balance beneficio-riesgo de este tipo de decisiones. En multitud de ocasiones prima la estabilidad clínica del paciente y la reducción de riesgos sobre la aparición de efectos adversos indeseables (que pueden solventarse en muchos casos con un ajuste de dosis, la adición de otros fármacos que reviertan dichos efectos, medidas dietéticas, etc.).

Intervención farmacológica en las diferentes fases de la esquizofrenia

Al considerar la historia natural y el curso de la esquizofrenia, debemos establecer una secuencia que va desde los momentos prodrómicos de la enfermedad hasta el establecimiento del trastorno esquizofrénico y su evolución ulterior. En esta línea se

consideran dos grandes momentos: el primero, que incluye las fases precoces de la psicosis (o psicosis incipiente) y, el segundo, las diferentes fases del trastorno esquizofrénico (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, 2009).

La intervención en las fases precoces va encaminada a la detección precoz del trastorno y la instauración del tratamiento más adecuado a cada situación, con el objetivo de evitar, retrasar o minimizar el riesgo de transición a psicosis. En la fase de psicosis incipiente se pueden diferenciar a su vez tres fases. En la primera, denominada *estado mental de alto riesgo*, no se debe prescribir medicación antipsicótica de forma habitual, salvo en aquellos casos en que exista un rápido deterioro del paciente o exista un alto riesgo de suicidio, de hostilidad y/o de agresión a terceros.

El tratamiento de las fases de *primer episodio psicótico y de recuperación o período crítico* es equiparable al de la fase aguda y de estabilización de la esquizofrenia respectivamente, con la única salvedad de que en estas fases precoces de la psicosis el diagnóstico de esquizofrenia no está aún instaurado. Así podemos definir tres periodos (agudo, estabilización y estable) que se fusionan unos con otros sin que existan unos límites claros y absolutos. El objetivo en la *fase aguda (o crisis)* es disminuir los síntomas psicóticos positivos graves; se sigue de una *fase de estabilización (o postcrisis)*, durante la cual se reduce la intensidad de los síntomas psicóticos positivos, pudiendo hacerse más evidentes los síntomas negativos. Según el criterio anglosajón, se debe mantener el tratamiento antipsicótico durante tres a seis meses, a la misma dosis que fue eficaz en la fase aguda. Por último, encontramos la *fase estable (o de mantenimiento)*, en la cual la sintomatología puede haber desaparecido o ser relativamente estable y, en el caso de que persista, casi siempre es menos grave que en la fase aguda. El objetivo en esta fase es continuar con poca o ninguna sintomatología, reducir el riesgo de recaídas y tratar de facilitar la rehabilitación y reinserción social del paciente. Es muy importante prestar atención a síntomas negativos, cognitivos y afectivos, así como a los efectos adversos a largo plazo de los antipsicóticos. La duración

del tratamiento en fase de mantenimiento se ha consensuado que debe prolongarse durante uno o dos años. A partir de un segundo episodio, el tratamiento de mantenimiento debe durar al menos cinco años, pudiéndose plantear una mayor duración si hay una elevada frecuencia de recaídas o episodios graves (que incluyan intentos de suicidio, grave desorganización, agresividad, etc.).

En cuanto a la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de los síntomas afectivos y cognitivos en esta fase, existen pocos estudios y la mayor parte de ellos se han realizado con antipsicóticos. En este sentido, un meta-análisis reciente no ha podido objetivar una mayor eficacia de los antipsicóticos atípicos respecto a los clásicos sobre los síntomas negativos (Leucht et al., 2009). Existe alguna evidencia científica de que el uso de las sales de litio como potenciadores del tratamiento antipsicótico en pacientes con sintomatología resistente puede incrementar la respuesta antipsicótica y reducir los síntomas negativos y afectivos (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, 2009).

Una última mención le dedicamos al tratamiento de la esquizofrenia resistente. Si después de cuatro a seis semanas de tratamiento con dosis terapéuticas no se obtiene la respuesta clínica esperada, se considera que hay que sustituir el antipsicótico. Si fracasan dos ensayos terapéuticos con dos antipsicóticos atípicos diferentes y a dosis eficaces se considera al paciente resistente al tratamiento, en este caso está indicado el uso de clozapina (Buchanan et al., 2009); ni estrategias de potenciación ni la Terapia Electro Convulsiva (TEC) han demostrado eficacia en el tratamiento de casos resistentes (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *Fòrum de Salut Mental*, 2009).

Adherencia al tratamiento farmacológico en esquizofrenia

Las tasas de falta de adherencia en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia oscilan entre el 50 y el 90%, incluso con antipsicóticos atípicos. En el

recientemente publicado estudio de Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre Efectividad en la Intervención (CATIE) el 74% de los enfermos interrumpen su tratamiento antes de los 18 meses (Lieberman et al., 2005); en el Ensayo Europeo de Primeros Episodios de Esquizofrenia (EUFEST) la tasa de discontinuación es del 42%, menor que la del estudio de Comparación de Antipsicóticos Atípicos en Primer Episodio (CAFE), donde la tasa de discontinuación se sitúa en el 70% (Kahn et al., 2008; McEvoy et al., 2007).

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico aumenta de manera significativa el riesgo de recaídas y hospitalizaciones, la aparición de síntomas resistentes y el riesgo de suicidio (Miller, 2008) y supone un alto coste tanto económico como familiar y social (Knapp, King, Pugner y Lapuerta, 2004).

Son numerosos los estudios que tratan de identificar los factores que favorecen la falta de adherencia del tratamiento en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Fenton, Blyler y Heinszen, 1997; Novak-Grubic y Tavcar, 2002). Éstas suelen agruparse en función de que tengan que ver con el tratamiento (pautas complicadas, efectos adversos, falta de eficacia, etc.); con el medio (falta de soporte familiar y social, influencia negativa de personas significativas, estigma); con el médico (mala alianza terapéutica, escasa comprensión de los objetivos del paciente, actitud impositiva) o con la enfermedad (susplicia y delirios, grandiosidad, hostilidad, desorganización cognitiva). También se identifican otros factores menos tangibles y que tienen que ver con percepciones y actitudes más subjetivas: ausencia de conciencia de enfermedad, estigma, relación médico-paciente, percepción de beneficios por la medicación y el distrés relacionado con los efectos secundarios que hacen de la adherencia un elemento complejo en su detección, origen y prevención (Weiden et al., 1994).

Describimos a continuación algunas estrategias para intervenir, desde la práctica clínica, sobre la falta de adherencia a distintos niveles: farmacológico, psicoterapéutico y psicosocial.

Entre las estrategias farmacológicas encontramos algunas encaminadas a disminuir o paliar los efectos secundarios (monitorización rutinaria de efectos

secundarios, cambio de fármaco, uso de neurolépticos atípicos o tratamientos complementarios), otras que favorecen el cumplimiento facilitando la toma de la medicación (monoterapia, pautas sencillas, formulaciones inyectables de larga duración o depot, formulaciones bucodispersables o en solución) y, por supuesto, la prescripción en un ambiente de colaboración con el paciente, a través de una alianza terapéutica en que se respeten las preferencias y opiniones de éste, en la medida de lo posible. Para el Consenso Clínico Español sobre Adherencia terapéutica en la Esquizofrenia, publicado en 2007, la estrategia de primera línea es la utilización de fármacos inyectables de acción prolongada, fundamentalmente atípicos (Roca, Canas, Olivares, Rodríguez y Giner, 2007). De hecho, existían algunas evidencias de que el uso de fármacos depot clásicos mejoran la adherencia (Davis, Matalon, Watanabe, Blake y Metalon, 1994) y varios estudios han puesto de manifiesto que la utilización de fármacos atípicos de acción prolongada puede mejorar la actitud hacia la medicación y disminuir el número de recaídas (Adams y Eisenbruch, 2000; Gastpar et al., 2005). Además la propuesta de un tratamiento inyectable parece que no tiene consecuencias negativas sobre la relación terapéutica (Taylor, Young y Patel, 2006).

Probablemente las estrategias más importantes cuando se plantea el abordaje de la adherencia al tratamiento en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia son las psicosociales y psicoterapéuticas. Es necesario, en este tipo de pacientes, desarrollar estrategias encaminadas a favorecer la alianza de trabajo y la relación terapéutica, facilitar los aspectos logísticos y de apoyo, en un grupo de pacientes que con frecuencia cuentan con escaso apoyo social, y favorecer el desarrollo de una adecuada conciencia de enfermedad (Lehman et al., 2004; Weiden et al., 2009). En este mismo sentido es fundamental la comprensión psicológica y dinámica del paciente, poniendo atención en entender el significado que para éste tiene la medicación, el papel que juegan los síntomas en su organización y los aspectos relacionados con la transferencia y contratransferencia.

Entre las intervenciones psicoterapéuticas específicas encaminadas a mejorar la adherencia encontramos las cognitivas, focalizadas en las creencias y actitudes del paciente y que consideran la adheren-

cia una conducta de afrontamiento determinada por el significado personal de la medicación y la enfermedad. Turkington señala que las intervenciones cognitivas deben incluir siempre la adherencia al tratamiento psicofarmacológico entre sus objetivos (Turkington, Kingdom y Weiden, 2006). Programas específicos, con un número limitado de sesiones, inicialmente encuentran resultados muy esperanzadores (Kemp, Hayward, Applewhaite, Everitt y David, 1996; Kemp, Kirov, Everitt, Hayward y David, 1998), pero cuando se analizan muestras grandes pierden su eficacia (Turkington, Kingdom y Weiden, 2006). Las intervenciones familiares, basadas primordialmente en la difusión didáctica del conocimiento en torno a la esquizofrenia, su tratamiento y los fármacos utilizados, muestran eficacia en la prevención de recaídas, pero no favorecen la adherencia terapéutica (R. Gray et al., 2006; Pharoah, Mari, Rathbone y Wong, 2006). De hecho un metaanálisis muestra que a este nivel sólo son eficaces cuando se acompañan de otro tipo de intervenciones comunitarias (Haynes, Ackloo, Sahota, McDonald y Yao, 2008).

Son probablemente estos programas, en especial los que incluyen tratamientos asertivos los que ofrecen mejores resultados, aunque la medida de la adherencia no suele ser un objetivo principal en este tipo de intervención y no podemos afirmarlo con rotundidad (Zygmunt, Olfson, Boyer y Mechanic, 2002). Dolder y cols. señalan que las intervenciones que combinan estrategias psicoeducativas, conductuales y afectivas son efectivas, produciendo además beneficios secundarios como disminución de las recaídas y hospitalizaciones o la mejora de la psicopatología y el funcionamiento social. Además recuerdan la importancia de la alianza terapéutica y la utilidad de intervenciones prolongadas en el tiempo (Dolder, Lacro, Leckband y Jeste, 2003; Pilling et al., 2002).

Nuevos horizontes en el tratamiento de la psicosis

La introducción de antipsicóticos atípicos abre la posibilidad de tratar síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia, una asignatura pendiente de la

psicofarmacología en las psicosis crónicas. Con ello se espera la aparición de nuevos fármacos que actúen bloqueando múltiples receptores, algunos ya comercializados en otros países, como iloperidona o arsenapina, otros muchos en distintas fases de investigación (C. A. Jones y McCreary, 2008). Otro mecanismo de acción que confiere atipicidad a los fármacos antipsicóticos es el agonismo parcial D2, que modularía la función dopaminérgica según el nivel de actividad de la vía, es decir actuaría como antagonista en la hiperactividad mesolímbica y como agonista en vías hipodopaminérgicas, mejorando tanto sintomatología positiva como negativa (Costentin, 2009). Norclozapina (Mendoza y Lindenmayer, 2009) y Bifeprunox (Dahan et al., 2009), entre otros en fase de estudio preclínico, presentan este mecanismo de acción.

También encontramos fármacos atípicos en formulaciones inyectables de larga duración, que pueden favorecer la adherencia como el palmitato de paliperidona (Hoy, Scott y Keating, 2010) y el pamoato de olanzapina (Citrome, 2009), ambos aprobados por la FDA.

La aparición de nuevas hipótesis sobre la neurobiología de la esquizofrenia también ha permitido el estudio de otras dianas farmacológicas. Se están utilizando fármacos antidepresivos combinados con antipsicóticos para el tratamiento de síntomas negativos, aún sin pruebas suficientes que justifiquen su uso (Rummel, Kissling y Leucht, 2006), inhibidores de la COMT, fármacos con actividad agonista muscarínica y agonistas nicotínicos para síntomas cognitivos (Gray y Roth, 2007; Radek, Kohlhaas, Rueter y Mohler, 2010). Por ejemplo el baclofeno, agonista GABA_B, se ha ensayado para mejorar sueño, síntomas cognitivos y negativos (Kantrowitz, Citrome y Javitt, 2009).

Mención aparte por el interés despertado merece el uso de fármacos que actúan sobre los circuitos glutamatérgicos. A partir de observaciones clínicas donde antagonistas del receptor NMDA, como fenilciclidina (PCP) o ketamina, empeoran la sintomatología de pacientes esquizofrénicos o inducen sintomatología psicótica en sanos se han planteado hipótesis de una hipofunción glutamatérgica corticolímbica en el origen de la esquizofrenia. Fármacos agonistas del receptor glutamatérgico NMDA, como

glicina y D-Serina, han mostrado cierta eficacia como tratamiento coadyuvante, aunque no están comercializados para uso clínico (Hui, Wardwell y Tsai, 2009; Tuominen, Tiihonen y Wahlbeck, 2006). Otra línea de investigación se ha centrado en los receptores de Neurokininas, que participan tanto del circuito glutamatérgico como de otros circuitos neuronales. Existen varias moléculas en fase preclínica, las más avanzadas osanetant y talnetant, antagonistas del receptor NK3 que actuarían a este nivel (Dawson y Smith, 2010).

También se están planteando hipótesis que incluyen al sistema endocannabinoide y el agonista cannabinoide dronabinol se ha usado en ensayos clínicos en psicosis crónicas (Schwarcz, Karajgi y McCarthy, 2009).

Por último queríamos hacer una breve referencia a otras terapias no farmacológica: la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación cerebral profunda, herederas en gran medida de la terapia electroconvulsiva, aún indicada en pacientes que presentan episodios agudos refracta-

rios a medicación (“Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders,” 2005), a pesar que otros autores consideran que no existen suficientes pruebas para su utilización (Buchanan et al., 2009). La rTMS consiste en la aplicación de campos magnéticos focales, que generan un campo eléctrico que produce la despolarización de los grupos neuronales hacia los que esté dirigido, con la ventaja frente a la TEC de que el cráneo no presenta resistencia a los campos magnéticos. La rTMS de baja frecuencia se ha estudiado como tratamiento en pacientes con alucinaciones auditivas crónicas que no respondieron a tratamiento convencional (Buchanan et al., 2009) y la rTMS de alta frecuencia para sintomatología negativa y cognitiva (Zaman, Thind y Kocmur, 2008). La estimulación cerebral profunda pretende inhibir o normalizar la actividad neuronal del núcleo *accumbens* e hipocampo, mediante estimulación eléctrica por medio de técnicas neuroquirúrgicas lo cual podría tener utilidad en la sintomatología positiva (Mikell et al., 2009).

Extended Summary

Initiation of early treatment and maintenance of adherence to it are decisive factors for improving the prognosis of patients with schizophrenia. The therapeutic approach to psychotic disorders requires a careful choice of the different types of interventions available, including pharmacological, psychosocial interventions and strategies to promote adherence. In the following article, we will attempt to summarize the current strategies of psychopharmacological intervention and those aimed at promotion of adherence. Finally, we review the new biological strategies for the treatment of schizophrenia.

Antipsychotic drugs can be grouped into two fundamental categories: classical and atypical or second generation. The former are effective in relieving the positive or productive symptoms of the disease, but they have serious and unpleasant side effects. In addition to the profile of undesirable effects, limitations of this group of drugs include lack of response of symptoms other than the positive ones, such as the negative, cognitive and affective ones. Although there is no consensus on the meaning of an atypical

drug, all the definitions coincide in the idea that these are drugs that produce antipsychotic effects when using doses that do not cause significant extrapyramidal effects and are supposed to have greater efficacy, although this has not always been possible to demonstrate.

All antipsychotics have the property of blocking the D2 type dopaminergic receptors, although both groups differ in their profile of affinity for other receptors. The classical antipsychotics act by blocking the D2 dopamine receptor of the mesolimbic pathway and the atypical ones add the blockage of serotonergic hyperactivity to their action mechanism, these being classified according to their receptorial profile as D2 and 5HT receptor blockers (risperidone, paliperidone, sertindole, ziprasidone), multiple receptor blockers (clozapine, olanzapine, quetiapine) and partial D2 agonists (amisulpiride or aripiprazole).

The choice of when an antipsychotic drug treatment should be initiated, and what type to use, should be guided by the patient's individual charac-

teristics, taking into consideration cross-sectional aspects such as age, the patient's current clinical condition (psychopathological and somatic), the preferences of the patient towards one drug or certain presentations, and longitudinal aspects, such as clinical course and frequency, severity, consequences of the previous episodes, as well as efficacy and positive and negative symptoms, adverse effects of previous treatments and the grade of adherence shown by the patient in the past.

In patients initiating treatment for the first time, most of the clinical guidelines recommend the choice of an atypical antipsychotic drug, basing this on their better tolerability and lower incidence of tardive dyskinesia. On some occasions, classical antipsychotic drugs have advantages, for example in those cases when rapid onset of action is a priority (very acute episodes, treatment of psychotic agitation, and so on) or in elderly patients or those with organic comorbidity, in whom it is preferable to use classical incisive antipsychotic drugs, given the unfavorable profile of metabolic, cognitive and cardiovascular effects of many atypical antipsychotics. An alternative medication should be considered when absence of efficacy, null or minimum therapeutic response to the drug is observed after at least two weeks. Alternative medications should also be considered when there are intolerable adverse effects or those that may risk future treatment adherence.

When studying the natural history in the course of schizophrenia, two important moments must be taken into account: the early phases of psychosis and the different phases of schizophrenic disorder.

Intervention in the early phases is aimed at early detection of the disorder and the establishment of the best treatment for each condition, in order to avoid, delay or minimize the risk of transition to psychosis. Its three phases can be differentiated. In the first, called high-risk mental condition, antipsychotic medication should not be prescribed routinely, except in those cases in which there is rapid deterioration of the patient or a high risk of suicide, hostility and/or harm to others. Treatment of the phases of the first psychotic episode and recovery or critical period is comparable to that of the acute phase and the stabilization of schizophrenia phase, respectively.

Three periods can be defined within the course of

schizophrenia (acute, stabilization and stable), but some of them fuse into others, without there being clear and absolute limits. In the acute phase, the objective is to decrease the severe positive psychotic symptoms. This phase is followed by one of stabilization, during which the intensity of the positive psychotic symptoms is reduced, with it being possible for the negative symptoms to become more evident. According to the Anglo-Saxon criterion, antipsychotic treatment should be maintained for 3 to 6 months, using the same dose that was effective in the acute phase. Finally, we have the stable phase, in which the symptoms may have disappeared or become relatively stable and, if they persist, they are almost always less severe than in the acute phase. The objective in this phase is to continue with few or no symptoms, reduce the risk of relapse and try to facilitate the patient's rehabilitation and social reinsertion. Attention must be given to the negative, cognitive and affective symptoms as well as to the long-term adverse effects of the antipsychotics. Consensus has been reached regarding the fact that the treatment in the maintenance phase should be prolonged for one or two years. After a second episode, the maintenance treatment should last for at least 5 years, with it being possible to propose a greater duration if there is elevated frequency of relapses or severe episodes (that include suicide attempts, serious disorganization, aggressivity, and so on).

Finally, treatment of resistant schizophrenia should be mentioned. If after 4 to 6 weeks of treatment with therapeutic doses, the expected clinical response is not obtained, replacing the antipsychotic should be considered. If two therapeutic trials fail with two different atypical antipsychotics and at effective doses, the patient will be considered treatment-resistant. In this case the use of clozapine is suggested; neither potentiation strategies nor electroconvulsive therapy (ECT) have demonstrated efficacy in the treatment of resistant cases.

An important problem of pharmacological treatment of psychosis is with regard to the non-compliance rates of the patients, with these ranging from 50% to 90%, even using atypical antipsychotics. This significantly increases the risk of relapses and hospitalizations, the appearance of resistant symp-

toms and risk of suicide, and represents a high economic, family and social cost.

From clinical practice, the intervention strategies against lack of adherence should be proposed on different levels: pharmacological, psychotherapeutic and psychosocial.

Among the pharmacological strategies, we find some aimed at decreasing or relieving the side effects, others that favor compliance, facilitating the taking of the medication and, of course, prescription in a setting of collaboration with the patient, through therapeutic alliance in which the preferences and opinions of the patient are respected as much as possible.

The most important strategies when planning approach to treatment adherence in patients diagnosed with schizophrenia are, in all probability, the psychosocial and psychotherapeutic ones. In this type of patient, it is important to develop strategies aimed at favoring the alliance of work and therapeutic relationship, facilitating the logistic and support aspects, in a group of patients who frequently have limited social support, and favoring the development of adequate awareness of the disease. In this same sense, it is essential to have a psychological and dynamical understanding of the patient and to understand what the medication means for him/her, the role that the symptoms play in his/her organization and the aspects related to transference and countertransference.

Among the specific psychotherapeutic interventions aimed at improving adherence, we find cognitive, familial psychoeducational and community interventions. It is probably these programs, and especially those that include assertive treatments, which offer the best results, along with the interventions that combine psychoeducational, behavioral and affective strategies, which also produce secondary benefits such as reduction of relapses and hospitalizations and improvement in psychopathology and social functioning.

The introduction of atypical antipsychotics opens up the possibility of treating the cognitive and negative symptoms of schizophrenia, a pending subject in psychopharmacology of chronic psychoses. With this, the appearance of new atypical drugs that act principally on two levels is expected: they block

multiple receptors (iloperidone or arsenapine and many others in different phases of investigation) and the partial D2 agonism (norclozapine and bifeprunox, among others in the preclinical study phase). There are also atypical drugs with injectable long-duration formulations, that may favor adherence such as paliperidone palmitate and olanzapine pamoate.

The appearance of new hypotheses in neurobiology of schizophrenia has also made it possible to study other pharmacological targets. Antidepressive drugs combined with antipsychotic drugs are being used for the treatment of negative symptoms, COMT inhibitors, drugs with muscarinic agonist activity and nicotinic agonists for cognitive symptoms. Apart from this, the use of drugs that act on the glutamatergic circuits merits attention, due to the interest they are arousing. Trials with agonist drugs with glutamatergic receptor NMDA are already under way, and lines of investigation are open focused on the neurokinin receptors. A hypothesis that includes the endocannabinoid system is also being proposed.

Finally, another, non-pharmacological, therapy should be mentioned: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and deep brain stimulation. Descendants to a large degree of electroconvulsive therapy, they consist of the application of focal magnetic fields, which generate an electric field that produces depolarization of the neuronal groups towards those it is aimed at. Low frequency rTMS has been studied as a treatment in patients with chronic hallucinations and a high frequency of negative and cognitive symptoms. The aim of deep brain stimulation is to inhibit or normalize neuronal activity of the *accumbens nucleus* and *hippocampus*, through electrical stimulation and by means of neurosurgical techniques, which could be useful in positive symptoms.

Referencias

Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7 Suppl 1, S1-5.

- Adams, C. E., y Eisenbruch, M. (2000). Depot fluphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Reviews*, CD000307.
- Alberdi, J., Castro, C. y Vázquez, C. (2005). Esquizofrenia [Electronic Version]. *Guías clínicas Fisterra*, 5, from www.fisterra.com/guias2/pdf/esquizofrenia.pdf
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., et al. (2009). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 71-93.
- Citrome, L. (2009). Olanzapine pamoate: a stick in time? A review of the efficacy and safety profile of a new depot formulation of a second-generation antipsychotic. *International Journal of Clinical Practice*, 63, 140-150.
- Consenso Español de Expertos para Recomendaciones de Actuación en el Tratamiento de la Esquizofrenia. (2000). Madrid: Sociedad Española de Psiquiatría.
- Costentin, J. (2009). [A new approach to antischizophrenic therapeutics: D2 dopamine receptor partial agonists]. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 67, 310-319.
- Dahan, L., Husum, H., Mnie-Filali, O., Arnt, J., Hertel, P. y Haddjeri, N. (2009). Effects of bifeprunox and aripiprazole on rat serotonin and dopamine neuronal activity and anxiolytic behaviour. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 177-189.
- Davis, J. M., Matalon, L., Watanabe, M. D., Blake, L. y Metalon, L. (1994). Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs*, 47, 741-773.
- Dawson, L. A. y Smith, P. W. (2010). Therapeutic utility of NK3 receptor antagonists for the treatment of schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 344-357.
- Delay, J., Deniker, P. y Harl, J. M. (1952). Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Annales Medico-psychologiques*, 110, 112-117.
- Dolder, C. R., Lacro, J. P., Leckband, S. y Jeste, D. V. (2003). Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 389-399.
- Fenton, W. S., Blyler, C. R. y Heinssen, R. K. (1997). Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 637-651.
- Fleischhacker, W. W., Keet, I. P. y Kahn, R. S. (2005). The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophrenia Research*, 78, 147-156.
- Gastpar, M., Masiak, M., Latif, M. A., Frazzini, S., Medori, R. y Lombertie, E. R. (2005). Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine. *Journal of Psychopharmacology*, 19 (5 Suppl), 32-38.
- Gray, J. A. y Roth, B. L. (2007). Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1100-1119.
- Gray, R., Leese, M., Bindman, J., Becker, T., Burti, L., David, A., et al. (2006). Adherence therapy for people with schizophrenia. European multicentre randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 189, 508-514.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, c. (2009). Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente.
- Haynes, R. B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H. P. y Yao, X. (2008). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, CD000011.
- Hoy, S. M., Scott, L. J. y Keating, G. M. (2010). Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs*, 24, 227-244.
- Hui, C., Wardwell, B. y Tsai, G. E. (2009). Novel therapies for schizophrenia: understanding the glutamatergic synapse and potential targets for altering N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Recent Pat CNS Drug Discov*, 4, 220-238.
- Jones, C. A. y McCreary, A. C. (2008). Serotonergic approaches in the development of novel antipsychotics. *Neuropharmacology*, 55, 1056-1065.
- 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). *Archives of General Psychiatry*, 63, 1079-1087.
- Jufe, G. (2002). *Psicofarmacología práctica*. Buenos Aires: Polemos.
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., et al. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371(9618), 1085-1097.
- Kantrowitz, J., Citrome, L. y Javitt, D. (2009). GABA(B) receptors, schizophrenia and sleep dysfunction: a review of the relationship and its potential clinical and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 23(8), 681-691.
- Kemp, R., Hayward, P., Applewhaite, G., Everitt, B. y David, A. (1996). Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *BMJ*, 312(7027), 345-349.
- Kemp, R., Kirov, G., Everitt, B., Hayward, P. y David, A. (1998). Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *British Journal of Psychiatry*, 172, 413-419.
- Knapp, M., King, D., Pugner, K. y Lapuerta, P. (2004). Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *British Journal of Psychiatry*, 184, 509-516.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., et al. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *American Journal of Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C. y Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373 (9657), 31-41.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., et al. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., et al. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American journal of Psychiatry*, 164, 1050-1060.
- Mendoza, M. C. y Lindenmayer, J. P. (2009). N-desmethylclozapine: is there evidence for its antipsychotic potential? *Clinical Neuropharmacology*, 32, 154-157.
- Mikell, C. B., McKhann, G. M., Segal, S., McGovern, R. A., Wallenstein, M. B. y Moore, H. (2009). The hippocampus and nucleus accumbens as potential therapeutic targets for neurosurgical intervention in schizophrenia. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 87, 256-265.
- Miller, B. J. (2008). A review of second-generation antipsychotic discontinuation in first-episode psychosis. *Journal of Psychiatric Practice*, 14, 289-300.
- Novak-Grubic, V. y Tavcar, R. (2002). Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *European Psychiatry*, 17, 148-154.
- Pharoah, F., Mari, J., Rathbone, J., y Wong, W. (2006). Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database System Review*, 4, CD 000088.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Orbach, G., et al. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychological Medicine*, 32, 763-782.
- Radek, R. J., Kohlhaas, K. L., Rueter, L. E. y Mohler, E. G. (2010). Treating the cognitive deficits of schizophrenia with alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor agonists. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 309-322.
- Roca, M., Canas, F., Olivares, J., Rodriguez, A. y Giner, J. (2007). Treatment Adherence in Schizophrenia. Spanish Clinical Consensus. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35, 1-6.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. (2005). *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 1-30.

- Rummel, C., Kissling, W., y Leucht, S. (2006). Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD005581.
- Schwarzc, G., Karajgi, B. y McCarthy, R. (2009). Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29, 255-258.
- Stahl. (2010). *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Guía del prescriptor*. (3 ed.): Aula Médica.
- Taylor, D. M., Young, C. y Patel, M. X. (2006). Prospective 6-month follow-up of patients prescribed risperidone long-acting injection: factors predicting favourable outcome. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 685-694.
- Tuominen, H. J., Tiihonen, J. y Wahlbeck, K. (2006). Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, CD003730.
- Turkington, D., Kingdon, D. y Weiden, P. J. (2006). Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 163, 365-373.
- Weiden, P., Rapkin, B., Mott, T., Zygmunt, A., Goldman, D., Horvitz-Lennon, M., et al. (1994). Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 297-310.
- Weiden, P. J., Schooler, N. R., Weedon, J. C., Elmouchtari, A., Sunakawa, A. y Goldfinger, S. M. (2009). A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1397-1406.
- Zaman, R., Thind, D. y Kocmur, M. (2008). Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*, 29 Suppl 1, 147-160.
- Zygmunt, A., Olfson, M., Boyer, C. A., y Mechanic, D. (2002). Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1653-1664.

Manuscrito recibido:04/09/2010

Revisión recibida: 20/09/2010

Manuscrito aceptado: 22/09/2010