

Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia.

A critique of the theory of neurocognitive impairment in schizophrenia.

Miguel A. Valverde Eizaguirre ^a.

^aPsicólogo Clínico. Unidad de Agudos de Psiquiatría - Sección A. Complejo Hospitalario de Navarra, España.

Correspondencia: Miguel A. Valverde Eizaguirre (mvalvere@cfnavarra.es)

Recibido: 23/06/2011; aceptado con modificaciones: 21/11/2011

RESUMEN: El déficit cognitivo en la esquizofrenia ha sido constatado mediante tests neuropsicológicos. Se cree que la mala actuación de los pacientes es debida a ciertas diferencias cerebrales observadas mediante neuroimagen. Los defensores de esta teoría afirman que la esquizofrenia es una enfermedad biológica determinada genéticamente, y que el déficit cognitivo y las diferencias cerebrales en los esquizofrénicos son manifestaciones de la enfermedad y como tales son independientes del tratamiento con antipsicóticos.

En este trabajo se argumenta una perspectiva opuesta. Se ofrecen datos que apoyan la idea de que los antipsicóticos provocan cambios en el cerebro que se corresponden con aquellas diferencias. También se defiende que los déficits cognitivos no pueden ser independientes del tratamiento con esos fármacos. Los datos aportados aquí han sido soslayados por los teóricos del déficit cognitivo de la esquizofrenia.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, neurodegeneración, evaluación neuropsicológica, neuroimagen, antipsicóticos, daño cerebral.

ABSTRACT: The cognitive deficits in schizophrenia is measured by neuropsychological tests. It is believed that poor performance of patients is due to certain brain differences found in these patients by neuroimaging studies. Proponents of this theory argue that schizophrenia is a biological disease genetically determined, and defend the thesis that the cognitive deficits and brain differences in schizophrenia are signs of the disease and are independent of treatment with antipsychotics.

This paper argues the opposite perspective. Showing data supporting the idea that antipsychotic drugs cause brain changes that correspond to the differences found in schizophrenics. Also argues that cognitive deficits can not be independent of treatment with these drugs. The data provided to argue this thesis still remain relevant have not been into account by theorists of cognitive deficits in schizophrenia.

KEY WORDS: schizophrenia, neurodegeneration, neuropsychological assessment, antipsychotics, brain damage.

1.- Introducción

El déficit cognitivo en la esquizofrenia (DCE) es un concepto que ha impactado en la práctica clínica. Se dice que el DCE es independiente de los fármacos. El DCE es presentado como prueba de la determinación biológica del trastorno, junto a su carácter progresivo, sus bases genéticas y el acortamiento de la vida del esquizofrénico.

Este escrito criticará la idea de que el DCE es independiente del tratamiento farmacológico, mostrará el impacto de los antipsicóticos sobre el cerebro y los estados mentales asociados a su uso. Estos estudios han sido ignorados por los de-

fensores del DCE y aquí serán presentados como pertinentes, aunque no daremos respuesta a todas las cuestiones implicadas.

Que la esquizofrenia evoluciona con deterioro mental es una idea antigua. Kraepelin la defendió en su análisis de la demencia precoz, concepto precursor de la esquizofrenia, como la progresión de la enfermedad. Su perspectiva fue inadecuada ya que muchos de los pacientes que incluyó en el grupo de demencia precoz eran personas que sufrían encefalitis letárgica (1), lo que indica que no diferenciaba ambos estados. En las dos últimas décadas la teoría del DCE ha sido impulsada con investigaciones que han utilizado nuevos instrumentos.

2.- *El relato del déficit cognitivo en la esquizofrenia (DCE).*

En los ochenta varios estudios intentaron medir las competencias cognitivas y su significado en la esquizofrenia. En España destacaba el trabajo del psicólogo y profesor Ruiz Vargas (2, 3). Se desarrollaron tests neurocognitivos y se creía que con los avances en neuroimagen se observarían los correlatos cerebrales de los trastornos mentales.

Desde los noventa el impulso en esta área ha llevado a considerar que el DCE es un rasgo central del trastorno con una relevancia similar o mayor que los signos positivos y negativos. Es hoy una teoría de gran aceptación y aunque no hay una adscripción unánime a la misma la perspectiva crítica ha tenido escaso impacto (4).

La teoría del DCE y sus defensores comparten un relato que incluye lo siguiente:

a. La esquizofrenia es una enfermedad del cerebro con varias hipótesis etiológicas: la neurodegenerativa, la del neurodesarrollo y las mixtas.

b. Hay datos neuroanatómicos, obtenidos mediante neuroimagen y estudios en autopsias, que muestran peculiaridades presentes en mayor frecuencia en el cerebro de los esquizofrénicos. El daño cerebral es la base de los síntomas de la esquizofrenia, aunque no se desdeña el impacto ambiental, ya que puede afectar al proceso psicótico.

c. Los antipsicóticos dificultan la progresión del trastorno, pero no impiden completamente el curso degenerativo.

d. Hay DCE antes de que aparezca la esquizofrenia, en pacientes con y sin medicación, y también en los familiares. El DCE está presente cuando han remitido los síntomas positivos e incluso los negativos.

e. Los pacientes del espectro esquizofrénico tienen una esperanza de vida menor que la población general, entre 12 ó 20 años, y esto es prueba de los determinantes biológicos.

f. El componente genético es fundamental, por ello la esquizofrenia surge y cursa con déficits neurocognitivos.

Se defiende que el déficit cognitivo debiera ser un criterio diagnóstico (5-7). Y en esta misma perspectiva la intervención mediante rehabilitación cognitiva debiera ser un componente esencial en el tratamiento de la esquizofrenia (8-9). El DCE correlaciona mejor con el funcionamiento social que los síntomas positivos y negativos. Los pacientes esquizofrénicos en los que se han encontrado déficits cognitivos pueden ascender a un 80 %. Prácticamente todos los defensores del DCE aceptan todos estos aspectos, entre muchos otros Andreasen & Flaum (10), Huerta González (11), García Castro & Sánchez Torres (12), Green (13-14) y Keefe (8).

3.- *Algunas cuestiones preliminares en la teoría del Déficit Cognitivo de la Esquizofrenia (DCE)*

Consideremos diversas cuestiones del entorno en el que surge la ciencia del DCE, aun cuando no serán utilizadas como criterio básico para criticarla.

a. La esquizofrenia como concepto y hecho

Hay que recordar que la esquizofrenia no es un concepto científico. Esto es bien conocido entre quienes consideran la esquizofrenia su campo de estudio. El trastorno esquizofrénico como concepto ha estado cambiando y no es el mismo según una nomenclatura u otra (1, 15-16). La pretensión científica de las clasificaciones es relativizada por sus mismos autores (17). El mismo concepto “trastorno” no ha podido ser definido en el DSM-IV (17).

Las clasificaciones están sometidas a diversos sesgos, como los de género, raza, clase y población (17-18). Cada nueva versión del DSM y en cada categoría diagnóstica se ha incluido a más personas, desde estados limítrofes a la categoría previa, y han aumentado los diagnosticados con los nuevos criterios DSM. Así ocurre con el Trastorno por Déficit Atencional (19), el T. Obsesivo Compulsivo (20), la Fobia Social (21), la Depresión y T. por Estrés Postraumático y otros (22).

La validez y la fiabilidad del concepto esquizofrenia ha sido eficazmente criticada, hasta que su desaparición como concepto está en debate desde hace años (4, 23-26).

Desde criterios exigentes no es posible decir que el concepto esquizofrenia da cuenta de lo que presenta el paciente al que diagnosticamos como esquizofrénico (validez), y que eso que vemos y denominamos esquizofrenia lo es para todos los observadores (fiabilidad). El que haya un rasgo común de algún proceso en el trastorno de todos los diagnosticados de esquizofrenia está por explicitarse

de una forma aceptable, aunque hay buenas perspectivas (4, 24, 27). Las ideas de subtipos de esquizofrenia y de categorías dimensionales de los signos no resuelven el problema científico del término, sino que lo constatan. Conviene ser precavido ante cuestiones como la genética, la neuropsicología, la psicología y la biología de la esquizofrenia, ya que el concepto esquizofrenia no es científico. El historiador y filósofo de la psiquiatría Germán Berrios (29) explica que los cuadros clínicos son construidos socialmente, lo que habla de su contingencia histórica y cultural, y luego se fundan sus correlatos biológicos.

b. Las pruebas psicológicas utilizadas.

Los tests para medir el déficit cognitivo han ido evolucionando y en el futuro serán mejores, más específicos y sensibles. Las pruebas utilizadas para ello han sido muy diversas. El test de las cartas de Wisconsin (WCST) es uno de los más usados, y aquí será ejemplo de los problemas que tienen estas pruebas. Otros tests utilizados son "Iowa Gambling Task", escalas del WAIS, "Trail Making", "Stroop", "Torre de Hanoi", etc.

Las funciones vistas deficitarias han sido diversas. Hace solo unos años los estudios eran contradictorios, unos hallaban alteraciones en unas funciones y otros en otras. Hoy hay más acuerdo y las funciones alteradas se centran en la atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, y otras funciones ejecutivas. En las funciones frontosubcorticales se inscriben los déficits, aunque se señalan también alteraciones en el lóbulo temporal (108). Para unos autores el déficit es severo y para otros moderado.

Sobre las pruebas utilizadas, como el WCST, sabemos que las personas con cierto daño frontal no las realizan correctamente. Pero no debemos deducir que quienes hacen mal esas pruebas tengan daño frontal. Pueden haber razones diferentes en la mala ejecución ante el WCST de los pacientes esquizofrénicos. Recordemos que es frecuente que estos pacientes sean reticentes respecto al sistema de tratamiento. Su falta de motivación ya se valoró hace tiempo para criticar al test de Rorschach como diagnóstico en la psicosis. Otras razones pueden ser el caos mental de la persona bajo la psicosis, el estar bajo el efecto de fármacos, etc. Para contrarrestar la falta de motivación se han dado cigarrillos al esquizofrénico (29) o dinero (30).

El WCST se ha dicho que es sensible a la flexibilidad cognitiva, al razonamiento abstracto y al sistema ejecutivo de la atención. Pero hay una baremación escasa de la prueba, cuando no inexistente, y no solo en nuestro país. El WCST es una prueba complicada de corregir y es habitual cometer errores. El significado mismo de la perseveración en el WCST es oscuro y no parece fácil identificarlo (31). El WCST como indicador de función frontal no se sustenta en pruebas (32, 33). A pesar de todo esto el que los pacientes fallen en este test se ha considerado prueba de déficit frontal. Otros tests se encuentran en situación parecida a la del

WSCT, por lo que conviene mantenerse escéptico del significado de los resultados. De hecho la actuación ante las pruebas de déficit cognitivo no es hoy diagnóstica para los trastornos psicopatológicos. En el futuro la exploración de las funciones cognitivas en la esquizofrenia puede mejorar y quizás sea tan relevante como en otras áreas clínicas.

Se dice que los tests muestran el déficit y que las pruebas de neuroimagen lo respaldan al mostrar correlatos neuroanatómicos. Y este argumento añade indicios de un daño. Ahora bien, las pruebas de neuroimagen en la esquizofrenia tampoco son diagnósticas. Personas comunes tiene ventrículos grandes y hay esquizofrénicos que no los tienen (34). La esquizofrenia aun no es reconocible por neuroimagen ni por pruebas neuropsicológicas. Hoy no se puede determinar el significado práctico de contestar mal a estos tests o de las diferencias halladas mediante neuroimagen. Parece que debieran corresponderse con dificultades con el vivir, pero está por determinarse. Cuando se intenta pasar de la medición del déficit a las dificultades en la vida algunos afirman que son “alteraciones cognitivas moderadas” tanto en el primer episodio como en los familiares del paciente psicótico (35).

c.- La intervención cognitiva.

La teoría del DCE mantiene que el déficit medido por tests es el mejor predictor de los signos positivos y negativos, y mas específicamente del funcionamiento social y ocupacional del paciente, incluyendo la resolución de problemas sociales y la adquisición de habilidades psicosociales. Por ello la rehabilitación cognitiva pudiera ser útil para la mejoría general del cuadro clínico y su impacto vital. Esta perspectiva ha infundido esperanza en la mejora de los pacientes y se han aplicado programas (8). Se ha propugnado la rehabilitación cognitiva para estimular el crecimiento, o impedir la disminución, de ciertas áreas cerebrales (36).

Quizás en el futuro sea un trabajo clínico eficaz, que contrarreste el mal destino del esquizofrénico, pero hasta hoy es solo una intuición optimista, y aun no ha demostrado ser mejor que la rehabilitación y reinserción en base a apoyos, entrenamiento en habilidades sociales y de la vida diaria (9, 37-38).

d.- Los déficits neurocognitivos sin esquizofrenia.

Dentro de la teoría del DCE se ha dicho que los familiares tienen un déficit, compatible con el evaluado en el esquizofrénico, ya que no realizan correctamente las pruebas que los neuropsicólogos les piden. Pero las diferencias en las respuestas son mínimas, o si se prefiere, déficits mínimos (35). De hecho no se puede deducir por estas pruebas que las personas a las que se les detecta déficit tengan impedimentos severos para realizar una vida social o que llamen la atención por su incapacidad.

3.- *La teoría del déficit cognitivo estudiado bajo los efectos de los antipsicóticos.*

Se afirma que los resultados de los diagnosticados como esquizofrénicos ante los tests son ajenos a los fármacos que toman. Para defender esa idea se han realizado algunos estudios sobre pacientes en su debut, en familiares, en personas susceptibles de padecer psicosis en el futuro, sobre psicóticos sin medicación, etc. y hay estudios que han intentado demostrar que con medicación los déficits son menores que sin ella. Pero la inmensa mayoría de los estudios se han realizado en pacientes medicados, con frecuencia en dosis altas, combinando varios antipsicóticos y otros psicofármacos, como es frecuente en la clínica actual.

Tales déficits hacen referencia a funciones frontosubcorticales, como la atención, la motivación, la toma de decisiones y la evaluación, entre otras, y esas funciones se sustentan en vías dopaminérgicas. Los antipsicóticos, cuyo impacto biológico aun permanece en sombras, actúan en las vías dopaminérgicas, pero no solo, especialmente sobre los neuroreceptores D2. Su acción bloquea los receptores inactivándolos, y dosis pequeñas pueden bloquear el 80 % de los receptores. "La aplicación aguda de estas sustancias provoca un fuerte incremento de la velocidad de recambio de la dopamina a nivel presináptico que se manifiesta en un aumento de la velocidad de síntesis de dopamina y mayor formación de sus metabolitos. Tras la administración crónica aparece tolerancia a este efecto, pero se presenta un fenómeno de hipersensibilidad ocasionado por un aumento en el número de receptores D2 postsinápticos, que no es perceptible por la acción bloqueante del neuroléptico, pero esta hipersensibilidad dopaminérgica puede explicar el fenómeno de disquinesia tardía (DT) que aparece tras la administración prolongada de neurolépticos" (39). Se estima un incremento de la densidad de receptores postsinápticos D2 en un 30 % (40-41).

Bloquear los receptores que participan entre otros en la atención, la recompensa, la planificación, y el redireccionamiento atencional es lo que hacen los antipsicóticos, y por ello deben tener efectos sobre tales funciones, que serán medidas por los estudios neuropsicológicos.

Hay pocos estudios sobre la experiencia subjetiva de tomar antipsicóticos en la gente común y en la población psicótica. Moncrieff (42-43) los ha revisado y no hay gran diferencia entre los efectos de los típicos y atípicos. Un gran malestar con embotamiento emocional, inactividad intensa y torpeza cognitiva es lo más reseñable en todos los medicados (43). Dos psiquiatras que tomaron haldol describieron un gran malestar e incapacidad de actuar sino se les ordenaba hacerlo. Scott muestra experiencias sobre la toma de antipsicóticos, entre ellos un bioensayo referido por Healy en gente común que manifestó sensaciones aterradoras (44). Estos fármacos, además de ser muy desagradables, "desconectan" a la persona mediante una fuerte restricción física y mental (43, 45).

La acatisia se da en gran parte de quienes toman neurolépticos, desde el principio del tratamiento, y se caracteriza por sufrir una desagradable inquietud interna, en la que la persona dice sentirse fatal. La acatisia tiene un impacto visible para el observador en la vertiente emocional y en la atención.

Estos fármacos embotan y aplanan el mundo emocional, provocan indiferencia, afectan a la motivación y a la atención, y por ello debieran afectar a la actuación ante las pruebas que miden esas funciones. No resulta lógico provocar con los fármacos esos efectos y una vez medidos afirmar que no tienen relación.

La idea de que la toma de antipsicóticos provoca déficits cognitivos no es tan extraña y es reconocida por psiquiatras biologicistas como Shitij Kapur que afirma: “Ni los voluntarios normales ni los pacientes encuentran los antipsicóticos agradables, en ambas poblaciones se asocian a una gran cantidad efectos subjetivos desagradables, formulados bajo la forma de “disforia inducida por neurolépticos”, “disminución del empuje motivacional” o “estado deficitario inducido por neurolépticos”... Es bastante probable que el mismo mecanismo que apunta a los síntomas también amortigua la fuerza de las motivaciones vitales normales, los deseos y placeres” (46).

En su minuciosa obra la psiquiatra Grace E. Jackson reúne los efectos cognitivos asociados a la toma de antipsicóticos también en personas voluntarias sanas, y esto puede ser una prueba mayor para defender que los antipsicóticos generan déficits cognitivos. Con datos obtenidos desde mas de cuarenta estudios nos dice: “Los estudios realizados con voluntarios sanos han demostrado la capacidad del haldol (antagonista de receptores D1 y D2) para dañar la actuación en atención y memoria de trabajo ante pruebas como el WCST y la Torre de Toronto. Estos hallazgos son consistentes con los estudios en animales, con monos y ratas, donde altas dosis de agonistas del receptor D1 y cualquier dosis de antagonistas del D1 parecen dañar la memoria de trabajo espacial. Igualmente, las investigaciones con antagonistas D2 en pacientes psicóticos y controles sanos ha revelado una amplia variedad de deterioro inducido por el fármaco, que incluye las siguientes competencias: función ejecutiva y memoria de trabajo, atención mantenida, estar reactivo (arousal), tiempo de reacción, procesamiento de la información, coordinación motora fina, procesamiento temporal (habilidad para estimar los procesos del paso del tiempo), latencia en la inhibición (habilidad para ignorar estímulos irrelevantes), memoria declarativa, aprendizaje cognitivo de procedimientos, y habilidades para conducir” (45).

Recordemos que los hábitos actuales de prescripción de psicofármacos, bien diferente a la de hace dos décadas, se caracterizan en España y en EEUU por dosis altas y combinación de psicofármacos. Un 60 % de los pacientes esquizofrénicos en la comunidad pueden tomar dos o más antipsicóticos (47). El uso de tales fármacos se extendió a otras áreas como los trastornos de conducta en la infancia, al TDA, al autismo, al TBP, al TOC, a los trastornos alimentarios, a adictos y a la

población anciana de forma importante (42, 48-49). De todos los pacientes que recibían el alta de una unidad de agudos tenían prescrito al menos un antipsicótico el 80 % y la monoterapia es menos frecuente que la combinación de antipsicóticos (50). Garolera encontró que tomaban antipsicóticos el 21 % de los residentes en residencias de ancianos, sin justificación en el 55 % de los casos (51).

4. Los déficits son independientes del fármaco que el paciente ha estado tomando.

La teoría del DCE afirma que los déficits hallados mediante la exploración neuropsicológica y las diferencias confirmadas por neuroimagen no son producidos por los fármacos. Es una tesis sorprendente ya que el impacto de los antipsicóticos en el cerebro debiera ser bien conocido.

Un trastorno que ocurre en quienes toman neurolépticos, también si son atípicos, es la disquinesia tardía (DT) asociada al fármaco. Cifras conservadoras hablan de un 20 % de afectados en tratamientos a largo plazo, pero otras indican que a los 10 años de tratamiento ya el 57% tiene DT y más del 65% a los 20 años, según el estudio realizado en la Universidad de Yale en el año 2000 (45). Hoy se considera al movimiento anormal en la DT un signo más dentro de un deterioro cognitivo amplio (42). También se asocian a los antipsicóticos la obesidad, el síndrome metabólico, la dismentia, efectos cardiovasculares, signos extrapiramidales, etc.

Analizaremos, de forma breve, la influencia de los antipsicóticos en daño neurológico desde tres áreas:

- a. los estudios de autopsias
- b. los estudios con animales
- c. los estudios de neuroimagen.

Un listado de investigaciones sobre daños asociados a antipsicóticos lo ofrece Hassner Sharav (52) y Jackson (45).

a.- Estudios en autopsias:

En pocos estudios se compara el cerebro de esquizofrénicos medicados y no medicados. El neuropatólogo austriaco Kurt Jellinger publicó uno sobre los cambios anatómicos asociados a la toma de neurolépticos (48, 53). Realizó autopsias de tres grupos de pacientes: 1) pacientes esquizofrénicos que habían usado neurolépticos, 2) pacientes esquizofrénicos que no los habían tomado y 3) pacientes neurológicos que no lo habían usado. Eran 28 los pacientes que los habían tomado durante tiempo, cinco años, y la mitad habían desarrollado movimientos anormales incluyendo disquinesia y otros de tipo parkinsoniano. Los cerebros expuestos a antipsicóticos que mostraban patología cerebral eran el 46 %, los psicóticos que la presentaban sin tomar antipsicóticos eran el 4%, y en los pacientes neurológicos

eran el 2%. Apreció daño en regiones de los ganglios basales, especialmente en el núcleo caudado, y también a nivel neuronal. En su artículo Jellinger revisó estudios previos que concordaban con sus hallazgos.

Varios estudios posteriores en autopsias son compatibles con tales resultados. Prhovnik en 1993 encontró entre quienes tomaron antipsicóticos patología cerebral tipo Alzheimer en el 30 %, de 3 a 5 veces mayor de lo esperable. Prhovnik en 1998 halló una mayor prevalencia más intensa y severa de placas y ovillos. El 47 % de los que tomaron antipsicóticos mostraban formación de placas seniles en el neocórtex y el 16 % mostraban severa patología de ovillos. Ballard en 2005 mostró que estar expuesto a antipsicóticos se asocia a una mayor densidad de placas corticales, mas del 30 %, y de ovillos, de 65 a 367 % (48).

b.- Los estudios con animales.

Los estudios neuropatológicos en animales a los que se les administró antipsicóticos tienen una larga historia. Y habitualmente han encontrado una relación entre daño cerebral y uso de antipsicóticos (48).

El estudio realizado en Birmingham, 2002, encontró mayor muerte celular del 30 a 60 % en el grupo de ratas medicadas y activación de la microglia (48).

Los estudios realizados en la Universidad de Pittsburg en monos (54-55), encontraron que en los expuestos a antipsicóticos se apreciaba una reducción del tamaño cerebral: un 8,8 % en los que se usó haldol y un 10,5 % en los que se usó olanzapina. Las dosis eran equivalentes a las utilizadas en humanos. Las conclusiones de estos estudios indican que, a) se asocia neurotoxicidad al consumo de haldol y olanzapina, b) la toma de esas sustancias conlleva reducción del peso y volumen del cerebro, llegando algunos sujetos a perder cerca del 20 % (44), y c) una reducción del número de neuronas y glia, en astrocitos y oligodendrocitos, del 6 al 20% dentro de la corteza parietal izquierda (54), después de 17 a 27 meses de uso.

c.- Los estudios con neuroimagen.

Numerosos estudios se han realizado mediante neuroimagen de los cerebros de esquizofrénicos. Sus hallazgos son utilizados como prueba para afirmar que la esquizofrenia es una enfermedad degenerativa mostrando las bases neurológicas del DCE. Han encontrado áreas menores en los cerebros, aumento de los espacios ventriculares e inhibición del lóbulo frontal (109). Los hallazgos parecen consistentes, aunque hay variaciones entre los estudios. Hoy no se puede defender que las diferencias del usuario de antipsicóticos respecto a la gente común es la misma al inicio del tratamiento y años después (56).

Se creía que el “encogimiento” del cerebro era debido al trastorno. La posibilidad de que tales diferencias se relacionaran con los fármacos no se menciona en la mayor parte de los estudios, y otros afirman que no guardan relación. Una hipótesis en estudio asocia las posibles diferencias cerebrales iniciales a estados estresantes y traumáticos en la infancia (57-59).

El estudio de la psiquiatra Nancy Andreasen comenzó en 1989, con un seguimiento desde su debut en la esquizofrenia a 538 pacientes, de los que conservaba 305 en 2008. En 2006 lamentaba que los fármacos no detengan el progresivo deterioro cerebral de la esquizofrenia, que consiste en pérdida de masa cerebral (brain-shrinking) (60).

Pruebas diáfanas de que tal pérdida era debida a la toma de antipsicóticos y a habían sido presentadas, también en nuestro país (61) y que además depende de la dosis (42). Cuando un correlato biológico se asocia a la dosis la prueba es realmente consistente. Andreasen en 2008 decidió no publicar sus datos cuando vio que no podía ignorar la causa farmacológica del encogimiento cerebral (62). Y esa diferencia que, según Andreasen, era la esencia de la esquizofrenia, una vez que reconoce que es causado por los antipsicóticos lo denomina un “efecto sutil pero medible” de pérdida de tejido cerebral (56). Andreasen había dicho que la pérdida podía llegar hasta el 1% de masa cerebral al año (63). En el estudio afirma que la reducción de peso y volumen cerebral no se relaciona con la gravedad del trastorno, la duración del mismo, o el uso de drogas ilícitas, pero si a la dosis de antipsicóticos y la combinación de fármacos (56). Por ello recomienda usar los fármacos en monoterapia, en dosis bajas e implementar tratamientos psicosociales (63).

Tan relevante como ese estudio es la revisión publicada unos meses antes por la psiquiatra Joanna Moncrieff y el profesor de neuroanatomía Jonathan Leo sobre los estudios de neuroimagen que pudieran decir algo sobre el volumen cerebral y el uso de antipsicóticos (26 estudios longitudinales). Defienden que hay suficientes pruebas para pensar que el tratamiento se relaciona con la disminución del volumen cerebral y aumento de los espacios ventriculares y los del líquido cerebroespinal. Recuerdan que se ha defendido una relación entre el encogimiento cerebral y las funciones cognitivas, y creen que el tratamiento puede ser responsable de estos cambios que se atribuyen al trastorno esquizofrénico y que los fármacos pueden estar en la génesis de algunas de las anormalidades atribuidas a la esquizofrenia (64).

En las tres perspectivas de estudio se deduce, y desde hace tiempo, que los correlatos neurobiológicos del DCE y la actuación del paciente esquizofrénico ante los tests no puede ser independiente del tratamiento con antipsicóticos. Por el número y el peso de las pruebas hoy se puede defender que el DCE ha sido inducido o agravado por los fármacos, incluso sin descartar que la esquizofrenia conlleve algún tipo de déficit o diferencia cerebral.

5.- *La tesis de que los fármacos antipsicóticos dificultan la progresión del trastorno esquizofrénico.*

La creencia de que los antipsicóticos ayudan a los pacientes diagnosticados de esquizofrenia dificultando el progreso del deterioro neurocognitivo y frenando la severidad del trastorno está muy extendida entre los profesionales y en la población general. Bajo esa certeza en nuestro país los pacientes con diagnósticos del espectro esquizofrénico a veces deben permanecer bajo tratamiento forzoso, en una modalidad que incluye intervención psicosocial y toma de neurolépticos, involucrando a familiares, sanitarios y autoridades judiciales.

No explicaré aquí como se ha desarrollado la construcción social de esa creencia, que aquí se defiende como errónea, pero hay buenos estudios que pueden hacerlo (4, 60, 65-66). Ahora mostraremos un resumen de resultados entre los diagnosticados de esquizofrenia y el uso de antipsicóticos.

El clásico estudio que demuestra la eficacia de los antipsicóticos sobre el placebo en la esquizofrenia se realiza como sigue. Se selecciona a un grupo de pacientes que son buenos cumplidores en la toma farmacológica y que se encuentran estables. Son pacientes a los que no se asocia ningún otro trastorno, como el uso de drogas. Como se ve no es una muestra representativa. Luego a la mitad de ellos se le cambia el tratamiento a placebo y a la otra mitad al antipsicótico que se quiere probar. Y las recaídas son observadas en un seguimiento a seis meses, o menos tiempo y consistentemente los que han sido cambiados a placebo tienen mas recaídas (42, 60). Así se obtiene la prueba de la eficacia de los antipsicóticos. Estos estudios no son rigurosos porque no consideran el efecto de discontinuación del fármaco, bien reconocido desde hace tiempo, y contabilizan como recaída esquizofrénica el síndrome de interrupción del antipsicótico. Además estos estudios siguen a los pacientes durante muy poco tiempo. La perspectiva rigurosa afirmaba que para evaluar un tratamiento en la psicosis era necesario un seguimiento de cinco años.

Uno de los primeros estudios de calidad sobre la eficacia de los antipsicóticos se realizó en 1961 a requerimiento del National Institute of Mental Health de EEUU (NIMH) y con un seguimiento de seis semanas se encontró que el 75 % de los pacientes había mejorado mucho o bastante en comparación con el 23 % de los tratados con placebo y sobre este esquema de indagación se han realizado la mayor parte de estudios posteriores que muestran la eficacia del neuroléptico (60). Pero se mantuvo el seguimiento y un año después del alta quienes recibieron placebo habían tenido menos reingresos que los que tomaban antipsicóticos (67) (Ver Tabla 1, con diversos estudios).

Tabla 1.
Algunos estudios de eficacia de antipsicóticos.

Estudio	Resultados
NIMH Pacientes del Warren State Hospital (Pensilvania) Datos de alta en 1946-1950 (68)	Dados de alta antes de 1 año el 62% A los 3 años estaban bien integrados en la comunidad el 73%
Delaware State Hospital Datos de alta en 1948-1950: 216 pacientes (68)	A los 5 años el 85% seguía fuera del hospital. A los 6 años el 70% estaba bien integrados en la comunidad.
Hillside Hospital Queens New York. 87 pacientes dados de alta, 1950 (68)	Más de la mitad no recayó en los siguientes 4 años
Informe de California L. Epstein 1961: 1413 primeros episodios en 1956 (69)	Alta antes de 18 meses: • Sin medicación el 88% • Con medicación el 74% Conclusiones: Los tratados con fármacos tienen hospitalizaciones más largas
Estudio de NIMH 1961. Schooler & al (1967) Seguimiento de 1 año a 299 pacientes dados de alta. Pacientes aleatorizados a fármacos o placebo por 16 semanas (67)	No diferencias entre las tres fenotiazinas ensayadas. La única diferencia significativa entre los grupos fue que los pacientes en placebo tenían menos reingresos
Prien et al (1968): Recaídas en esquizofrénicos crónicos en 24 semanas, después del cambio de clorpromacina a placebo según dosis. Controles: pacientes que estaban sin medicación y cambiados a placebo (70)	Recayeron en 24 semanas: • En Placebo: 7 % • Menos de 300mg: 18% recaídas • De 300 a 500mg: 47% r. • Más de 500mg: 58%
NIMH, Carpenter (1975): Tratamiento de esquizofrenia aguda sin fármacos, Maryland (71).	Los tratados sin fármacos eran dados de alta antes Recaídas al año grupo sin fármacos: 35% Recaídas al año grupo con fármacos: 45% Conclusiones: Defienden métodos psicosociales, y mínimo tratamiento farmacológico.
Bockoven, J.S. & Solomon, H.C. (1975): Comparación de dos estudios de seguimiento de cinco años: de 1947 a 1952 y de 1967 a 1972. Pacientes del Boston Psychopathic Hospital y Solomon Mental Health Center (72).	Estudio I: 100 pacientes elegidos al azar dados de alta en 1947: El 45% no recayó en 5 años. El 76% vivían correctamente en la comunidad Estudio II: 100 pacientes elegidos al azar dados de alta en 1967, tratados con fármacos: El 31 % no recayó en 5 años La dependencia de estos paciente era mucho mayor. El tratamiento sin fármacos pudo dar de alta a la mayoría de los pacientes y el 80 % permanecen en la comunidad en los próximos 5 años. Conclusiones: Los fármacos no son indispensables para integrar en la comunidad a los pacientes psicóticos y en cambio pueden fomentar la dependencia a los servicios.
NIMH – Esquizofrenia. Rappaport (1978) Agnews State Hospital 80 pacientes de primer episodio con ingreso, aleatorizados a placebo o antipsicóticos. Seguidos durante tres años. Después del alta hospitalaria, parte de los paciente fueron cambiados a antipsicóticos y otros a placebo (73).	Los pacientes con antipsicóticos fueron dados de alta del ingreso mas rápidamente. Resultados, recayeron en tres años: • Grupo Placebo - Placebo (n: 24): 8% • Grupo Antipsi. - Placebo (17): 47% • Grupo Placebo - Antipsi. (17): 53% • Grupo Antipsi.- Antipsi. (22): 73% Conclusiones: Lo que suponíamos el mejor tratamiento ha traído los peores resultados. El tratamiento de elección no son los antipsicóticos, para muchos pacientes, si se está interesado en la recuperación a largo plazo.

ORIGINALES Y REVISIONES

<p>NIMH – L. Mosher – Proyecto Soteria. Matthews (1979), Bola (1980) Tratamiento en Comunidad terapéutica</p> <p>Seguimiento dos años: el 42 % no tomaron antipsicóticos, el 39 % lo hicieron de forma breve, el 19% los tomaron los dos años (74, 75 y 76). (Estudio similar realizado por Ciompi) (77)</p>	<p>A las seis semanas los pacientes psicóticos habían disminuido sus síntomas tanto como pacientes hospitalizados.</p> <p>A los 2 años los pacientes de Soteria tuvieron:</p> <p>Menos reingresos</p> <p>Menor psicopatología</p> <p>Mejor ajuste social y personal</p>
<p>El estudio de Vermont: Harding (1987)</p> <p>Pacientes que fueron dados de alta a finales de los 50 y principios de los 60. Población: 269 esquizofrénicos crónicos. Aquellos que vivían, 168, fueron reevaluados en los 80 (78, 79 y 76).</p>	<p>Mas de dos tercios se encontraban muy bien o bien.</p> <p>Encontraron que el 34 % estaban en recuperación: autónomos, actividad social y trabajo.</p> <p>La mayor parte de estos dos tercios había dejado la medicación años atrás.</p> <p>Conclusiones: Es un éxito de los programas de rehabilitación. Es un mito el que los pacientes esquizofrénicos necesitan tomar medicación durante años, solo a unos pocos les puede resultar útil.</p>
<p>OMS – Estudio realizado en nueve países industrializados o en vías de desarrollo en 1969. Resultados de seguimiento a los 5 años. Se repite estudio similar en 10 países en 1978, con resultados similares.</p> <p>Nuevo estudio en 1997. Se encontró a los pacientes del estudio y seguían según lo hallado en el estudio (80, 81, 82 y 68).</p> <p>Se ha realizado recientemente un estudio similar y se ha visto que ya no hay diferencia entre la evolución en unos países y otros. La mayor parte de los pacientes toman fármacos de mantenimiento (110).</p>	<p>Pacientes en países en desarrollo tomando medicación de mantenimiento: 15,9 %</p> <p>Pacientes en países avanzados tomando medicación de mantenimiento: 61 %</p> <p>Pacientes en total remisión en países en desarrollo: 62,7%</p> <p>Pacientes en total remisión en países desarrollados: 36,9</p> <p>Pacientes con fracaso en actividad social en países en desarrollo: 15,7 %</p> <p>Pacientes con fracaso en actividad social en países desarrollados: 41,6 %</p> <p>En los países en desarrollo: el 57 % de los paciente no recayó y el 73 % trabajaban.</p> <p>Conclusiones: La esquizofrenia en países avanzados tiene peor pronóstico. El tratamiento farmacológico no parece tener un papel importante para la recuperación del episodio psicótico.</p>
<p>I.- Gilbert & al (1995)</p> <p>Revisión de 66 estudios de cambio de antipsicótico a placebo, los controles siguieron con antipsicótico (83).</p> <p>II.- Viguera & al (1995): revisión de los mismos estudios (84).</p> <p>III.- Viguera & al 1997, revisión de 28 estudios (85).</p>	<p>I.- Gilbert & al: Sobre un periodo de 10 meses recayeron:</p> <p>Con antipsicóticos: 16 %</p> <p>A placebo: 53%</p> <p>II.- El 50 % de las recaídas en el grupo cambiado a placebo ocurrieron en los 3 primeros meses.</p> <p>III.- La discontinuación abrupta del antipsicótico produce un riesgo de recaída del 50% en las 30 primeras semanas.</p> <p>En el primer año de cambio a placebo recaen el 54 %.</p> <p>En el segundo año el riesgo es del 2 %</p>
<p>NIMH – Martín Harrow (2007)</p> <p>Desde 1978 a 1983 recluto 64 psicóticos jóvenes, debutantes o recientes, fueron aleatorizados a un grupo con medicación y otro sin ella. Se fue evaluando periódicamente su situación.</p>	<p>Pacientes en recuperación:</p> <p>Medicados (CM): A los 2 años el 7 %; A los 4,5 años el 6 %; A los 7,5 años el 12%, A los 10 años el 6 %; A los 15 años el 5%</p> <p>No medicados (SM): A los 2 años el 21 %; A los 4,5 años el 39 %; A los 7,5 años el 40%, A los 10 años el 44 %; A los 15 años el 40%.</p>

<p>Presentamos los resultados del año 15 de seguimiento.</p> <p>Se define periodo de recuperación: un año sin actividad psicótica, sin recaída, con actividad social y laboral (86).</p>	<p>A los 15 años:</p> <p>Con medicación (CM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • En recuperación: el 5% • Mejoría aceptable: 46 % • Resultado pobre: 49 % • Con actividad psicótica 64% <p>Sin medicación (SM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • En recuperación: el 40% • Mejoría aceptable: 44 % • Resultado pobre: 16 % • Con actividad psicótica 28% • Trabajando: 50 %
<p>Tratamiento Adaptado a las Necesidades - Finlandia, 5 años. Terapia basada en formato individual, familiar y en red. Cuando se usan fármacos se hacen de forma puntual y breve (87 y 88).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El 43 de los esquizofrénicos se recuperan sin necesidad de tomar antipsicóticos • A los 5 años se encontraban asintomáticos el 61%
<p>Tratamiento adaptado a las necesidades- Finlandia, versión "Diálogo Abierto" – Laponia Occidental, Seikkula, 5 años seguimientos sobre 72 pacientes desde el inicio (89 y 90).</p>	<p>Se usó antipsicóticos en algún momento en el 33%</p> <p>A los cinco años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tomando fármacos: 17% • Trabajando el 81% • Incapacitados o inactivos: 29% • Nunca recayeron: 67% • Asintomáticos: 79% <p>Conclusiones: Los mejores resultados indican que pocos pacientes necesitan neurolepticos.</p>

La posibilidad de que los antipsicóticos en la esquizofrenia fueran útiles a corto plazo pero no a medio plazo se confirmó en numerosas ocasiones. El NIMH encargó otros dos estudios, que tuvieron resultados similares realizados uno por Carpenter y el otro por Mosher a finales de los setenta. Carpenter encontró que entre los pacientes sin fármacos y con psicoterapia recayó el 35 % en el año posterior al alta, mientras que los que tomaban neurolepticos recayeron el 45 %. En otro estudio Maurice Rappaport de la Universidad de California en 1978 encontró que en un grupo de jóvenes varones esquizofrénicos sin antipsicóticos en los tres años posteriores al alta recayó el 27 %, mientras que entre quienes los tomaban recayó el 62 %. Cole (1977) director del Servicio de Psicofarmacología del NIMH afirmó que las recaídas de quienes tomaban fármacos eran más graves que las de quienes no los tomaban y que los síntomas tienden a persistir e intensificarse (91). Los estudios de la OMS (68) y el estudio de seguimiento de Vermont vienen a mostrar resultados similares. Amplias revisiones de la eficacia de los antipsicóticos se encuentran en Moncrieff (42), Whitaker (60) y Warner (68).

Para ilustrar la perspectiva habitual en los estudios de estos fármacos observamos uno reciente sobre la esquizofrenia infantil (92). Los autores demuestran la eficacia de los antipsicóticos en niños refiriendo diez estudios. Son estudios con pocos casos y siguen a los menores durante poco tiempo, el máximo de 12 semanas y solo en uno de ellos. La pérdida de masa cerebral en niños esquizofrénicos ha sido determinada (93) y se sabe que el impacto de los neurolépticos sobre otros efectos indeseados como la obesidad es mayor en menores (92).

Patricia Gilbert en 1995 publicó un metanálisis de 66 estudios y encontró que el 53 % de los pacientes habían recaído a los 10 meses posteriores a la retirada del antipsicótico en oposición al 16% de quienes tomaban el fármaco. Gilbert no tuvo en cuenta cómo se retiró el antipsicótico. Más adelante la psiquiatra Adele Viguera analizó esos mismos estudios y tuvo en cuenta si la retirada del neuroléptico fue gradual o no. Vio que en la retirada abrupta el riesgo de recaída aumentaba, mientras que si la retirada era gradual las recaídas eran similares al grupo que tomaba antipsicóticos. El riesgo de recaída era el 50 % en las primeras 30 semanas, luego había muy pocas recaídas, y en el segundo año solo el 2% recayó entre quienes dejaron el antipsicótico (85).

Puede que la utilidad de los antipsicóticos esté en remitir en algunos casos la crisis más rápidamente que el placebo, y más allá de esto aún no se ha demostrado su utilidad. Recordemos también que entre el 20 y el 40 % de estos pacientes no obtiene ningún beneficio de los antipsicóticos. La práctica de mantener el antipsicótico durante años, en mantenimiento, no está sustentada por estudios exigentes (42, 94).

Veamos ahora cual es la recuperación habitual mediante el seguimiento de un estudio propuesto por Green (14), un experto en DCE. Se trata del estudio de Helgason, un seguimiento de 20 años de quienes hicieron un primer brote psicótico en 1966-67 en Islandia y seguidos hasta 1987, que explica que la sintomatología positiva disminuye de forma consistente en una buena parte. El 4 % por ciento se encontraban en remisión completa y el 29 % tenían signos atenuados considerados como mejoría razonable. El 22 % había fallecido, el doble que en la población común, y el 9 % se habían suicidado, 22 veces más que en la población general. Casi toda la muestra, el 95 %, mostraba fracaso en las relaciones sociales, trabajo y cuidado de sí mismo (95). Este podría ser el destino de los esquizofrénicos bajo el uso de fármacos.

El estudio de Vermont también referido por Green muestra un tono esperanzador. Es el estudio de pacientes que debutaron en los años cincuenta y fueron reevaluados a principio de los ochenta, y los investigadores los encontraron sorprendentemente bien. Un tercio de ellos se había recuperado de sus síntomas y se encontraban en un estado que se podía definir como de recuperación, con trabajo y actividad social (14) y otro tercio se encontraba aceptablemente bien. Pero Green

olvida indicar que los que se encontraban bien abandonaron los fármacos mucho tiempo atrás (45, 60, 76).

En la actualidad es raro que se permita a estos pacientes estar sin medicación, incluyendo a quienes no obtienen beneficios de la misma, y por esto hoy no hay estudios que evalúen la evolución de pacientes sin medicación durante años. Una excepción es el de Martín Harrow, quien dividió al azar a pacientes que debutaron en la esquizofrenia en dos grupos sociodemográficamente equivalentes. Uno de ellos siguió el tratamiento psiquiátrico convencional y el otro fue dejado sin fármacos. Durante los dos primeros años los pacientes sin medicación evolucionaron mejor, pero al tercero las diferencias entre ambos grupos se hicieron abrumadoras en detrimento de quienes usaban psicofármacos, y de ahí en adelante las diferencias se mantuvieron constantes respecto a la recuperación. El criterio de episodio de recuperación fue definido como la capacidad para gestionar la vida, mantener una actividad productiva, estar fuera de síntomas psicóticos y tener relaciones sociales durante un año. A los 15 años el 5% de los que tomaban antipsicóticos estaba en recuperación, mientras que eran el 40% entre quienes no los tomaban. Más del 50% mantenía actividad laboral en el grupo sin antipsicóticos y en el otro eran muy escasos. Tenían actividad psicótica en el grupo con psicofármacos el 64% y en el otro el 28% (86). Harrow concluyó en el encuentro de la APA de 2008 “los pacientes esquizofrénicos sin medicación tienen un funcionamiento global significativamente mucho mejor que quienes están con antipsicóticos” (60).

Otro dato a considerar llega de Finlandia, donde la psicoterapia es la primera opción en el tratamiento de la esquizofrenia. Los seguimientos incluyen a todos los diagnosticados. El método fue implementado por el psiquiatra Yrjö Alanen y se basa en psicoterapia individual, familiar y trabajo en red. La variante del tratamiento en la comarca Laponia Occidental desarrollado por Jan Seikkula se denominó Diálogo Abierto. Aquí a los cinco años del debut esquizofrénico se encontraban activos el 81%: el 19% estudiaba, el 55% trabajaba, y el 7% estaba buscando trabajo. El 19% permanecía pasivo o incapacitado. Se dio antipsicóticos al 33% de todos los pacientes y a los cinco años los tomaban el 17%. La medicación se dio en dosis bajas y por poco tiempo, muchas veces no más allá de dos semanas (90). En toda Finlandia el 43% de los pacientes resolvían la crisis y se recuperaban bien sin antipsicóticos (88, 96).

Probablemente hay más recuperación de los pacientes psicóticos que lo que la evaluación rigurosa indica, ya que algunos desaparecen de la consulta de salud mental, y entre los que consiguen evitar el tratamiento existe cierta recuperación, y así lo señalan Bentall (4) y Abdel-Baki (97). Esta perspectiva se aprecia en obras con testimonios como “Recuperación mas allá de la psiquiatría” (98) y “Alternativas mas allá de la psiquiatría” (99) entre otras.

Estos datos sobre el tratamiento con antipsicóticos se oponen a la idea de que frenan el deterioro y fueron ignoradas por los defensores del DCE.

6.- La esquizofrenia como enfermedad biológica y el DCE.

El DCE ha sido defendido como el marcador cognitivo que apoya la idea de la esquizofrenia como enfermedad biológica, y la progresión del DCE redundaba en esta perspectiva. Examinaremos ahora concisamente dos circunstancias no centrales del DCE que son referidas como prueba de determinación biológica de la esquizofrenia: a) la perspectiva genética y b) la vida acortada de los pacientes esquizofrénicos.

a) El rastreo genético y los estudios de parentesco no han mostrado pruebas sólidas en la atribución genética de la esquizofrenia, aunque sus defensores refieren desde años el hallazgo inminente de sus claves. El estudio genético de la esquizofrenia ha sido intenso y hoy se barajan muchos genes involucrados. Según Brian Dean, en 2003, 153 genes podrían estar implicados, y según Fred Gage, en 2010, unos 600 genes muestran variantes en las neuronas del paciente, de los que el 25 % habían sido candidatos en el pasado a estar implicados en la génesis de la esquizofrenia, como recogió *Nature* en 2010. Según Gilmore (100) el riesgo genético podría tener dos vertientes, primera una interacción poligénica de variantes comunes, quizás de miles de genes, con una influencia muy pequeña de cada uno de ellos, y segunda, pero de forma muy infrecuente, alguna anomalía genética de gran penetrancia.

No sabemos lo que deparará el futuro, pero hoy la genética de la esquizofrenia no tiene los datos soñados por la psiquiatría biológica y además la implicación de varios cientos o miles de genes puede significar algo bastante parecido a indeterminación.

b) Consideremos ahora el acortamiento de la vida de los esquizofrénicos, que puede disminuir hasta en veinte años. Aún teniendo en cuenta el estilo de vida de los esquizofrénicos, con sedentarismo y otros factores insanos, en parte propiciado por los antipsicóticos, los fármacos provocan problemas cardiovasculares, obesidad, daño neurológico y otros trastornos, por lo que a su uso se asocia mayor riesgo de muerte. Así en 2005 la FDA alertó de ello para el caso de personas con demencia que tomen antipsicóticos. Posteriormente la FDA informó de que su uso incrementa en esa población el riesgo de muerte en un 60 ó 70 %, sobre todo por problemas cardíacos e infecciones. Un estudio en 2001 sobre pacientes de Medicaid encontró que en quienes tomaban haldol o tioridazina el riesgo de morir de ataque al corazón se multiplicaba por dos y más recientemente se ha creído que por tres. Los atípicos pueden tener riesgos similares. El riesgo de ataque al corazón es mayor en los usuarios más recientes, pero continúa en el uso a largo plazo (44).

El resultado de acortar la vida con antipsicóticos ha sido repetidamente explicitado en ancianos. Llamadas a la precaución en el uso de estos fármacos en ancianos han sido hechas desde el Ministerio de Sanidad español. Un estudio, rea-

lizado para el Instituto de Salud de Canadá, concluyó que los ancianos que tomaban antipsicóticos atípicos aumentaron de forma leve pero significativa el riesgo de muerte ya en el primer mes de uso, y los clásicos lo incrementaron más. El psiquiatra Sube Banerjee, responsable del programa de atención a las demencias de Inglaterra, explica que en estos pacientes el riesgo de muerte se multiplica por 1,7 al usar cualquier antipsicótico, y ello se traduce en 1.800 muertes anuales y en 1.620 accidentes cerebrovasculares (101).

El estudio citado de Helgason muestra que a los 20 años del debut habían fallecido el 22% de los esquizofrénicos, el doble que la población común (95). Saha & al en una amplia revisión estudiando los “índices de mortalidad estandarizados” encontró que, en casi todas las categorías de causa de fallecimiento, fueron más altas en esquizofrénicos y que se incrementó en las últimas décadas (102). Joukamaa et al encuentran que hay un gradiente entre el uso de antipsicóticos, la dosis, y la mortalidad en la esquizofrenia, después de considerar otros factores. El riesgo por muerte prematura era un 2,5 por neuroléptico (103). Chang et al en Inglaterra analizan la mayor mortalidad entre personas con trastorno mental severo desde 2007 a 2009, y comprueba que el riesgo es más alto dentro del espectro esquizofrénico en cualquier tramo de edad, exceptuando el uso de drogas, además de los antipsicóticos, el suicidio y el estilo de vida constatan correlatos demográficos relevantes, como edad, sexo y etnia (104).

Weinmann buscó los efectos a largo plazo de los antipsicóticos en esquizofrénicos que pueden impactar en la mortalidad y en daño neurológico. Encontraron que los efectos cardiovasculares de los antipsicóticos se relacionan con la mortalidad. Señalaron la relación entre su uso y neurodegeneración. Y varios estudios que consultaron relacionan la mortalidad con la dosis y quizás con el uso combinado de psicofármacos (105).

Debido al daño neurológico y el impacto en la mortalidad del uso de antipsicóticos hay quienes llaman a profundizar en el estudio de su impacto en la salud. Y hay una recomendación a modificar las pautas de prescripción, utilizando los antipsicóticos en casos estrictamente necesarios, en dosis bajas y en monoterapia, e implementando terapias psicosociales (63, 102, 105), y la revisión de su uso como terapia de mantenimiento (42, 96, 106-107).

7. Epílogo

El objeto de este escrito es mostrar los datos y argumentos que refutan la teoría del DCE. Esta teoría argumenta que los déficits y las diferencias neurológicas halladas son debidos a la esquizofrenia y que es independiente de los antipsicóti-

cos. Pero tal atribución solo es posible ignorando los datos asociados al impacto del tratamiento biológico estándar. La actitud de los defensores del DCE en relación con el tratamiento con antipsicóticos ha sido asombrosamente magnificadora de sus efectos positivos y desde un punto de vista científico y clínico negligente con los negativos.

La tesis defendida aquí es que la teoría del DCE no ha demostrado que los déficits en los pacientes esquizofrénicos sean independientes de la toma de antipsicóticos, ya que el estado en que se encuentra quien los toma y su impacto en el cerebro del que lleva tiempo usándolos afectan directamente a las funciones que luego se ven deficitarias en los estudios neuropsicológicos.

De hecho se puede decir que buena parte del sustento del DCE es inadecuado al hacer inferencias indebidas y asumir supuestos sin base científica. No ha sido el objetivo de este escrito demostrar que en el proceso esquizofrénico no hay déficits, sino que los antipsicóticos por si mismos provocan daño neurológico y cognitivo. Si aceptamos que el antipsicótico impacta sobre el cerebro reduciendo su volumen y masa cerebral, algo que parece bien demostrado hoy, y vemos como cierto que las diferencias cerebrales del esquizofrénico son la base del déficit cognitivo, y que éste se relaciona con sus dificultades sociales, nos encontramos con que los fármacos impactan reduciendo las competencias del paciente y por ello agravan el trastorno y la recuperación, al menos a medio plazo. Ello podría llevar a considerar la estrategia de intervención mediante rehabilitación cognitiva y rehabilitación tradicional como contraria al tratamiento biológico en curso: tratar psicológicamente el efecto provocado por los fármacos.

Por todo ello la dimensión clínica y política del tratamiento mediante antipsicóticos se sitúa como el punto caliente de un debate que va incluyendo a más teóricos y profesionales y, ocasionalmente, también a pacientes, como los implicados en los movimientos por la recuperación. El abordaje actual del paciente esquizofrénico debe cuestionarse entre quienes se plantean el tratamiento como una empresa que tiende a su recuperación e incorporación social, y en este sentido hay que entender las recomendaciones de un uso mas restrictivo de los antipsicóticos.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Boyle, M. *Schizophrenia. A scientific delusion?* Ed Routledge. London, 2002.
- (2) Ruiz-Vargas, J.M., Castilla del Pino, C. *Aspectos cognitivos de la esquizofrenia*. Ed. Trotta. Madrid, 1991.
- (3) Ruiz-Vargas, J.M. *Esquizofrenia: un enfoque cognitivo*. Alianza Psicología. Madrid, 1987.

- (4) Bentall, R. *Doctoring the mind. Is our current treatment of mental illness really any good?* New York University Press. New York, 2009. (Medicalizar la mente. ¿Sirven de algo los tratamientos psiquiátricos? Ed. Herder, 2011. Edición española).
- (5) Lewis, R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2004, 29 (2):102-13.
- (6) Keefe, R.S.E., Fenton, W.S. How should DSM-V Criteria for schizophrenia include cognitive impairment. *Schizophrenia Bulletin*. 2007, 33 (4):912-20.
- (7) Keefe, R.S.E. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*. 2008, 7 (1):22-8.
- (8) Keefe, R.S.E. (eds). *Mejora de la función cognitiva en el paciente esquizofrénico*. Ed Current Medicine Group. Lilly, 2004.
- (9) Rishovd Rund, B. Rehabilitación cognitiva de pacientes con esquizofrenia. En Johannessen, J.O., Martindale, B.V., Cullberg, J. (eds), *Evolución de las psicosis*. Ed Herder. Barcelona, 2008.
- (10) Andreasen, N., Flaum, M. Schizophrenia: The characteristic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 1991, 17:27-49.
- (11) Huerta Gonzalez, M. El déficit cognitivo en la esquizofrenia. en Chinchilla Moreno A (edit). *Las esquizofrenias. Sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Ed Elsevier Masson, 2007.
- (12) García Castro, J., Sánchez Torres, A. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. Presentación y conferencia. Aula Colegio de Psicólogos Navarra. Pamplona, 2010.
- (13) Green, M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*. 1996, 153, (3):321-30.
- (14) Green, M.F. *Schizophrenia revealed. From neurons to social interactions*. Ed. Norton. New York, 2001.
- (15) Ross, C.A. Disociación y psicosis. En Johannessen, J.O., Martindale, B.V., Cullberg, J. (eds), *Evolución de las psicosis*. Ed Herder. Barcelona, 2008.
- (16) Puente García, R., Chinchilla Moreno, A., Rianza Bermudo, C., Correas Laufen, F., Quintero Gutierrez, F.J. Concepto de esquizofrenia. *Psiquis*, 2004, 25, (5):185-95.
- (17) Kutchins, H., Kirk, S. *Making Us Crazy: DSM: The Psychiatric Bible and the Creation of Mental Disorders*. Free Press. USA, 1997.
- (18) Caplan, P., Cosgrove, L. (eds). *Bias in Psychiatric Diagnosis*. Ed. Jason Aronson. USA, 2004.
- (19) Timimi, S. The politics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). En Timimi, S., Maitra, B. (eds). *Critical Voices in Child And Adolescent Mental Health*. Free Association Books. London, 2006.
- (20) Davis, L. *Obsession. Against mental health*. En Metzl, J, Kirkland, Anna (edit); "Against Heath. How health became the new morality". New York University Press. New York, 2010.
- (21) Lane, C. *La timidez. Cómo la psiquiatría y la industria farmacéutica han convertido emociones cotidianas en enfermedad*. Zimerman Ediciones, 2011.
- (22) Pérez Álvarez, M., González Pardo, H. *La invención de trastornos mentales. ¿Escuchando al fármaco o al paciente?* Alianza Editorial. Madrid, 2007.
- (23) Read, J. ¿Existe la esquizofrenia? En Read, J., Mosher, L.R., Bentall, R.P. (eds) *Modelos de locura*. Ed. Herder. Barcelona, 2006.
- (24) Bentall, R. Renunciar al concepto de esquizofrenia. En Read, J., Mosher, L.R., Bentall, R.P. (eds) *Modelos de locura*. Ed. Herder. Barcelona, 2006.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (25) Van Os, J. A diagnosis of schizophrenia? En Van Os J, McKenna P (eds); "Does schizophrenia exist?" Maudsley Discussion Paper No. 12, 2003; <http://admin.iop.kcl.ac.uk/maudsley-publications/maudsley-discussion-papers/mdp12.pdf> [consulta 29-5-2011].
- (26) Allardyce, J., Gaebel, W., Zielasek, J., van Os, J. Validez de la esquizofrenia y planteamientos alternativos para la clasificación de la psicosis. Conferencia sobre Deconstrucción de la Psicosis, febrero de 2006. *Schizophrenia Bulletin* (Edición Española), 2008, 3 (2):63-7.
- (27) Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., Tandon, R. Schizophrenia, Just the Facts 6. Moving ahead with the schizophrenia concept. From the elephant to the mouse. *Schizophrenia Research*, 2011, 127:3-13.
- (28) Berrios, G. Epistemología de la psiquiatría, en Ezcurra J, González-Pinto A, Gutiérrez Fraile M (edit). *La salud física en el enfermo psiquiátrico*. Ed Aula Médica. Madrid, 2008.
- (29) García Morales, P., Torrealba, F.E. Neuropsicología de la esquizofrenia. Conferencia IX Congreso Colombiano de Psiquiatría Biológica, Bogotá, abril 22 de 2002; <http://www.psiquiatriabiologica.org.co/avances/vol4/articulos/articulo8.pdf> [Consulta 10/10/11].
- (30) Green, M.F., Satz, T.P., Ganzell, S., Vaclav, J.F. Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: remediation of a stubborn deficit. *American Journal of Psychiatry*, 1992, 149:62-7.
- (31) Salvador, J., Cortes, J., Galindo, G. ¿Qué significado neuropsicológico tiene la perseveración de los pacientes con esquizofrenia paranoide en el Wisconsin Card Sorting Test? *Revista Salud Mental* V. 23, No 4, agosto, 28-37. México, 2000.
- (32) Barceló, F., Santomé-Calleja, A. Revisión crítica del test de clasificación de cartas de Wisconsin como indicador de disfunción prefrontal. *Revista de Neurología España*, 2000, 30:855-64.
- (33) Periañez, J.A., Barceló, F. Adaptación Madrid del test de clasificación de cartas de Wisconsin (WSCT): un estudio comparativo de consistencia interna. *Revista de Neurología*, 2001, 33, (7):611-8.
- (34) Horgan, J. *La mente por descubrir*. Ed Paidós. Barcelona, 2001.
- (35) Rego, S. El déficit cognitivo moderado aparece en el primer episodio esquizofrénico. *El Diario Médico* 26 de Noviembre de 2008.
- (36) Eack, S.M., Hogarty, G.E., Cho, R.Y., Konasale, M.R., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Keshavan, M.S. Neuroprotective Effects of Cognitive Enhancement Therapy Against Gray Matter Loss in Early Schizophrenia. Results From a 2-Year Randomized Controlled Trial. *Archives Of General Psychiatry*, 2010, 67, (7):674-82.
- (37) Abadías, M.E., Chesa, D., Izquierdo, E., Fernández, E., Sitjas, M. Eficacia de la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: una revisión. *Revista Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 2003, 66:91-103.
- (38) Clavel Claver, M., Chinchilla Moreno, N., García Campos, R., Riaza Bermudo, C., Puente García, R. Rehabilitación cognitiva de la esquizofrenia. en Chinchilla Moreno, A (edit) "Las esquizofrenias. Sus hechos y valores clínicos y terapéuticos". Ed Elsevier Masson, 2007.
- (39) Velasco, A., Alvarez, F.J. *Compendio de Psiconeurofarmacología*. Ed. Diaz Santos. Madrid, 1988.
- (40) Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B. *Psicofarmacología*. Ed Masson, 2006.
- (41) Chouinard, G., Jones, B.D., Annable, L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Rev. American Journal of Psychiatry*, 1978, 135, 11:1409-10.
- (42) Moncrieff, J. *The myth of chemical cure*. Palgrave MacMillan. New York, 2009.
- (43) Moncrieff, J., Cohen, D., Mason, J.P. The subjective experience of taking antipsychotic medication. a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009, 120, (2):102-11.

- (44) Scott, T. *America fooled*. Ed Argo Publishing. Victoria. Texas, 2006.
- (45) Jackson, G.E. *Rethinking Psychiatric Drugs. A guide for informed consent*. Autor House. Blomington IN. USA, 2005
- (46) Kapur, S. *Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia*. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1, January 2003.
- (47) Fontela, E. et al. *Características de la politerapia con antipsicóticos en una muestra de pacientes con esquizofrenia a seguimiento en una unidad de salud mental*. Valencia: Ponencias y pósteres del XII Congreso Nacional de Psiquiatría, 2008.
- (48) Jackson G.E. *Drug-Induced Dementia: a perfect crime*. Author House. USA, 2009.
- (49) Horwitz, A.V. *Pharmaceuticals and the medicalization of social life*. En Light, F (ed). *The risks of prescription drugs*. Columbia University Press. New York, 2010.
- (50) Romero Marmaneu, F. et al. *Uso de antipsicóticos en una unidad de agudos*. Ponencias y pósteres del XII Congreso Nacional de Psiquiatría. Valencia, 2008.
- (51) Garolera, D. et al. *Utilización de fármacos para el sistema nervioso en residencias geriátricas*. *Revista Medicina Clínica*, 2001, 117:615-6.
- (52) Hassner Sharav, V. *Evidence of Neuroleptic Drug-Induced Brain Damage in Patients: A partial, annotated bibliography*. Alliance For Human Research Protection (AHRP), 2000; <http://www.ahrp.org/risks/biblio0100.php> [consulta: 22/05/11].
- (53) Jellinger, K. *Neuropathology findings after neuroleptic long-term therapy*. En Roizin, L., Shiraki, H., Grevic, N. *Neurotoxicology*. Raven Press. New York, 1977.
- (54) Dorph-Petersen, K.A., Pierri, J.N., Perel, J.M., Sun, Z., Sampson, A.R., Lewis, D.A. *The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medications on Brain Size before and after Tissue Fixation: A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys*. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30:1649–61.
- (55) Dorph-Petersen, K.A., Konopaske, G.T., Pierri, J.N., Wu, Q., Sampson, A.R., Lewis, D.A. *Effect of Chronic Exposure to Antipsychotic Medication on Cell Numbers in the Parietal Cortex of Macaque Monkeys*. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32:1216–23.
- (56) Andreasen, N., Ho, B.C., Ziebell, S., Pierson, R., Magnotta, V. *Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia*. *Archives of General Psychiatry*, 2011, 68 (2):128-37.
- (57) Read, J., Goodman, L., Morrison, A.P., Ross, C.A., Aderhold, V. *Trauma infantil, pérdida y estrés* En Read, J., Mosher, L.R., Bentall, R.P. (eds) *Modelos de locura*, Ed. Herder. Barcelona, 2006.
- (58) Read, J., van Os, J., Morrison, A.P., Ross, C.A. *Childhood trauma, psychosis and schizophrenia a literature review with theoretical and clinical implications*. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, 112: 330–50.
- (59) Bentall, R.P., Fernyhough, C. *Social Predictors of Psychotic Experiences: Specificity and Psychological Mechanisms*. *Schizophrenia Bulletin*, 2008, 34 (6):1012–20.
- (60) Whitaker, R. *Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. Crown. USA, 2010.
- (61) Molina, V. *Parámetros indicativos de neurodegeneración* *Revista Mente y Cerebro*, 2006, 20:80-3.
- (62) Valverde, M.A. *“Un dilema bioético a propósito de los antipsicóticos”*; *Revista Bioética y Derecho*, 2010, 20.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (63) Andreasen, N. A interview with Nancy Andreasen. *New York Times*, septiembre 16 de 2008.
- (64) Moncrieff, J. and Leo, J. A Systematic Review of the Effects of Antipsychotic Drugs on Brain Volume. *Psychological Medicine*, 2010, 20:1409-22.
- (65) Elliott, C. *White Coat, Black Hat: Adventures on the Dark Side of Medicine*. Beacon Press. New York, 2010.
- (66) Angell, M. La verdad acerca de la industria farmacéutica. Como nos engaña y que hacer al respecto. Ed Norma. Bogotá, 2006.
- (67) Schooler, N.R., Goldberg, S.C., Boothe, H., Cole, J.O. One Year After Discharge Community Adjustment of Schizophrenic Patients. *American Journal of Psychiatry*, 1967, 723:8.
- (68) Warner, R. *Recovery from schizophrenia. Psychiatry and political economy*. Bruner-Routledge. New York, 1998.
- (69) Epstein, L.E., Morgan, R.D., Reynolds, L. An Approach To The Effect Of Ataraxic Drugs On Hospital Release Rates, *Am J Psychiatry*, 1962, 119:36-47.
- (70) Prien, R., Cole, J.O., Belkin, N.F. Relapse in Chronic Schizophrenics Following Abrupt Withdrawal of Tranquillizing Medication. *British Journal of Psychiatry*, 1968, 115:679-86.
- (71) Carpenter, W.T., McGlashan, T.H., Strauss J.S. The treatment of acute schizophrenia without drugs: an investigation of some current assumptions. *Am J Psychiatry*, 1977, 134, (1):14-20.
- (72) Bockoven, J.S., Solomon, H.C. Comparison of two five-year follow-up studies. *Am J Psychiatry*, 1975, 132:796-801.
- (73) Rappaport, M. Hopkings, H.K., Hall, K., Belleza, T., Silvermean, J. Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated? *Int Pharmacopsychiatry*, 1978, 13:00-11.
- (74) Bola, J., Mosher, L. Treatment of acute psychosis without neuroleptics. *J Nerv Ment Disease* 2003, 191:219-29.
- (75) Matthews, S.M., Roper, M.T., Mosher, L., Menn, A.Z. A Non-neuroleptic Treatment for Schizophrenia: Analysis of the Two-year Postdischarge Risk of Relapse. *Schizophr Bull* 1979, 5 (2):322-33.
- (76) Mosher, L. Intervención en un primer episodio de psicosis sin hospitalización ni fármacos. En Read & al. *Modelos de locura*. Ed. Herder. Barcelona, 2006, 421-439.
- (77) Ciompi, L., Dauwalder, H.P., Maier, C., Aebi, E., Trütsch, K., Kupper, Z., Rutishauser, C. The pilot project Soteria-Berne: Clinical experiences and results *British Journal of Psychiatry*, 1992, 161 (suppl.18):145-53.
- (78) Harding, C.M., Brooks, G.W., Ashikaga, T., Strauss, J.S., Breier, A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987, 144:727-35.
- (79) Harding, C.M., Zahniser J.H. Empirical correction of seven myths about schizophrenia with implications for treatment *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90 (suppl 384):140-6.
- (80) Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J.E., Day, R., Bertelsen, A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences* 1992, Vol. Mo. (Suppl. 20):1-97.
- (81) Leff, J., Sartorius, A. Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G. The international Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychological Medicine* 1992, 22:131-45.

(82) Hopper, K., Wanderling, J. Revisiting the Developed Versus Developing Country Distinction in Course and Outcome in Schizophrenia: Results From ISoS, the WHO Collaborative Followup Project Schizophrenia Bulletin 2000, 26 (4):835-46.

(83) Gilbert, P.L., Harris M.J., McAdams L.A., Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry 1995, 52, (3):173-88.

(84) Viguera, A.C., Baldessarini, R.J. Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients Arch Gen Psychiatry 1995, 52, (3):189-192.

(85) Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., Hegarty, J.D., van Kammen, D.P., Tohen, M. Clinical Risk Following Abrupt and Gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. Arch Gen Psychiatry 1997, 54, (1):49-55.

(86) Harrow, M., Jobe T.H. Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study The Journal of nervous and mental disease 2007, 195, (5):406-14.

(87) Alanen, Y., Rakkolainen, V., Rasimus, R. Laakso, J., Kalionen, A. Psychotherapeutically oriented treatment of schizophrenia: Results of 5-year-follow-up; Acta Psychiatrica Scandinavica 1985, 71 (Supplementum 319):31-49.

(88) Lehtinen, V., Aaltonen, J., Koffert, T., Rökköläinen, V., Syvälahti, E. Two-year outcome in first-episode psychosis treated according to an integrated model. Is immediate neuroleptisation always needed? European Psychiatry 2000, 15, (5):312-20.

(89) Seikkula, J., Aaltonen, J., Alakare, B., Haarakangas, K., Keranen, J., Lehtinen, K. Five-year experience of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. Psychotherapy Research 2006, 16, (2):214-28.

(90) Seikkula, J., Alakare, B., Aaltonen, J. El enfoque del diálogo abierto: Principios y resultados de investigación sobre un primer episodio psicótico. Sistemas Familiares 2001, 17, (2):75-87.

(91) Cole, J., Gardos, G. Maintenance antipsychotic therapy, is the cure worse than the disease? Rev. American Journal of Psychiatry 1976, 133, (1).

(92) Mattai, A.K., Hill, J.H., Lenroot, R.K. Treatment of Early-onset Schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry 2010, 23, (4):304-10.

(93) Sporn, A.L., Greenstein, D.K., Gogtay, N., Jeffries, N.O., Lenane, M., Gochman, P., Clasen, L.S. Blumenthal, J., Giedd, J.N., Rapoport, J.L. Progressive Brain Volume Loss During Adolescence in Childhood-Onset Schizophrenia. American Journal of Psychiatry 2003, 160:2181-9.

(94) Read, J. Los fármacos antipsicóticos: mitos y realidades. En Read, J., Mosher, L.R., Bentall, R.P. (eds) Modelos de locura, Ed. Herder. Barcelona, 2006.

(95) Helgason, L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 1990, 81:231-5.

(96) Moncrieff, J. A Straight Talking Introduction to Psychiatric Drugs. PCCS Books. London, 2010.

(97) Abdel-Baki, A., Lesage, A., Nicole, L., Cossette, M., Salvat, E., Lalonde, L. Schizophrenia, An Illness With Bad Outcome: Myth or Reality? Canada Journal of Psychiatry 2011, 56 (2):92-101.

(98) Whitwell, D. Recovery Beyond Psychiatry. Free Association Books. London, 2005.

(99) Stastny, P., Lehmann, P. (eds). Alternatives beyond psychiatry. Peter Lehman Publishing. Berlin, 2007.

(100) Gilmore, J. Understanding what causes schizophrenia: a developmental perspective. American Journal of Psychiatry 2010, 167, (1):8-10.

ORIGINALES Y REVISIONES

(101) Banerjee, S. Presentación: Time for action: the use of antipsychotics for people with dementia. Congreso Sujeciones físicas y sujeciones químicas, Departamento de Bienestar Social. Pamplona, Marzo 2011.

(102) Saha, S., Chant, D., McGrath, J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Archives of General Psychiatry* 2007, 64 (10).

(103) Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R., Lehtinen, V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *British Journal of Psychiatry* 2006, 188:122-7.

(104) Chang, C.K., Hayes, R.D., Broadbent, M., Fernandes, A.C., Lee, W., Hotopf, M., Stewart, R. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study. *Biomed Central Psychiatry* 2010, 10:77; <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/77> [consulta 30/5/11].

(105) Weinmann, S., Aderhold, V. Antipsychotic medication, mortality and neurodegeneration: The need for more selective use and lower doses. *Psychosis* 2009, 2, (1):50-69.

(106) Healy, D. Neuroleptics and mortality: a 50-year cycle. *British Journal of Psychiatry* 2006, 188:128.

(107) Healy, D. *Psychiatric Drugs Explained*, 5 edition. Churchill Livingstone. UK, 2008.

(108) Andreasen, N. *Un cerebro feliz*. Ed. Ars Medica. Barcelona, 2003.

(109) Jiménez Treviño, J. Hallazgos neuroanatómicos y neurofisiológicos en esquizofrenia. En Chinchilla Moreno A (edit) *Las esquizofrenias. Sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Ed Elsevier Masson, 2007.

(110) Karagianis, J., Novick, D., Pecenek, J., Haro, M., Dossenbach, M., Treuer, T., Montgomery, W., Walton, R., Lowry, A.J. Worldwide-Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) baseline characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. *Int J Clin Pract* 2009, 63, (11):1578-88.