

TRATAMIENTO ACTUAL CON ANTIPSICÓTICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Gutiérrez Suela, F.

Servicio de Farmacia. «Sagrat Cor. Serveis de Salut Mental». Martorell

La esquizofrenia es un trastorno mental grave con una prevalencia estimada entre el 0,5 y 1% de la población. Afecta a personas jóvenes y generalmente aparece en la adolescencia o principios de la edad adulta, antes de los 45 años. Su inicio puede ser brusco, pero la mayoría de los sujetos muestran algún tipo de fase prodrómica con un lento y gradual desarrollo de diversos signos y síntomas (1).

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en dos amplias categorías: los positivos y los negativos. Los síntomas positivos incluyen ideas delirantes, alucinaciones, fundamentalmente auditivas (dimensión psicótica), y lenguaje y comportamiento gravemente desorganizados (dimensión de desorganización). Los síntomas negativos consisten en un estado afectivo apagado, con una expresividad emocional claramente disminuida, pobreza de lenguaje y carencia de motivación. Estos síntomas persisten durante un período de tiempo, no son atribuibles a otros trastornos médicos identificables y provocan un gran deterioro social y laboral (1).

El curso de la esquizofrenia es variable, con exacerbaciones y remisiones en algunos sujetos, mientras que otros permanecen crónicamente enfermos. En cuanto a su evolución, no es frecuente la remisión completa del trastorno. Algunos sujetos tienen un curso relativamente estable, pero otros empeoran progresivamente durante la enfermedad (1).

El tratamiento de la esquizofrenia se basa fundamentalmente en dos tipos de actuación: utilización de fármacos antipsicóticos (AP) y terapias psicosociales. En farmacoterapia resulta útil diferenciar el tratamiento agudo del de mantenimiento. La finalidad del tratamiento agudo es controlar los episodios agudos o las recaídas, generalmente con síntomas positivos y negativos. El tratamiento de mantenimiento sirve para reducir el riesgo de recaídas (2).

TRATAMIENTO AGUDO

La selección del AP debe basarse en los antecedentes de respuesta a tratamientos previos, el perfil de efectos adversos del fármaco y el coste.

Los AP clásicos presentan estructuras químicas muy diversas y se diferencian fundamentalmente en su potencia y perfil de efectos adversos (3-6) (tablas 1 y 2). No se debe confundir la potencia (intensidad de la acción farmacológica por miligramo de producto) con la eficacia, que es similar para todos los fármacos. Los AP de baja potencia se administran a dosis altas (cientos de mg) para conseguir el efecto terapéutico deseado, y los de potencia alta a dosis inferiores (decenas de miligramos) (7). Los AP de alta potencia o «incisivos» se asocian con una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales y se utilizan en clínica en el episodio psicótico agudo. Los AP de baja potencia o «sedantes» causan más hipotensión postural y sedación y se prescriben en enfermos agitados o violentos (7, 8), si bien estas estrategias terapéuticas no han sido demostradas mediante ensayos clínicos controlados (8, 9).

La utilización conjunta de dos o más AP en general no está justificada. Estas asociaciones no son más eficaces, pueden incrementar los efectos adversos e impiden saber qué fármaco es el que realmente beneficia al paciente (5, 10). Para la prevención de los efectos extrapiramidales de los AP, algunos autores recomiendan la asociación de medicación antiparkinsoniana en pacientes tratados con elevadas dosis de AP de alta potencia, sujetos con antecedentes de dichos efectos y aquéllos con riesgo de no cumplimiento (6, 9). Como regla general, estos fármacos se deben usar cuando ya se ha desarrollado el parkinsonismo y cuando otras medidas (reducción de la dosis del AP o sustitución por otro con menor tendencia de producir parkinsonismo) han resultado ineficaces (11, 12) (tabla 3).

Pauta de dosificación

En los episodios psicóticos agudos de la esquizofrenia se recomiendan entre 5 y 40 mg/día de haloperidol o dosis equivalentes de clorpromazina entre 200 y 1.000 mg/día (2, 6, 10). Sin embargo, hay estudios que sugieren que dosis superiores a 20 mg/día de haloperi-

Tabla 1. Efectos adversos de los antipsicóticos clásicos (3)

Medicamento	Sedación	Ef. anti-colinérgicos	Bloqueo α -adrenérgico (Hipotensión)	Ef. extrapiramidales*
Fenotiazinas				
Alifáticas				
Clorpromazina	+++	+++	+++	++
Levomepromazina	+++	+++	+++	++
Fenotiazinas				
Piperidínicas				
Pipotiazina	+++	+++	+++	+
Propiciazina	+++	+++	+++	+
Tioridazina	+++	+++	+++	+
Fenotiazinas				
Piperazínicas				
Flufenazina	+	+	+	+++
Perfenazina	+	+	+	+++
Tioproperazina	+	+	+	+++
Trifluoperazina	+	+	+	+++
Tioxantenos				
Zuolopentixol	+o++	+	+o++	+++
Butirofenonas				
Haloperidol	+	+	+	+++
Difenilbutilpiperidinas				
Pimozida	+	+	+	+++
Benzamidas				
Sulpirida	+	oa+	+	+
Tiaprida	+	oa+	+	+
Dibenzotiazepina				
Clotiapina	+++	++	++	++
Dibenzoxazepinas				
Loxapina	++	+a++	+a++	++a+++

EF: efectos. Efectos adversos: O: ausentes; +: bajos; ++: moderados; +++: altos; *excepto la discinesia tardía.

Tabla 2. Efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos (4, 6, 10)

AP clásicos*	<ul style="list-style-type: none"> Efectos metabólicos y endocrinos: aumento de peso (más frecuente con los AP de baja potencia), hipersecreción de prolactina con ginecomastia y galactorrea, alteraciones sexuales y de la menstruación. Efectos hematológicos: agranulocitosis y leucopenia (principalmente clorpromazina, tioridazina y trifluoperazina). Ictericia colestática: generalmente en las cuatro primeras semanas de tratamiento, con un aumento de la bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina (más frecuente con clorpromazina, pero también puede aparecer con otros AP). Alteraciones oculares y cutáneas: retinopatía pigmentaria (tioridazina, con dosis comprendidas entre 1.200 y 1.800 mg/día durante largos períodos de tratamiento), urticaria y abscesos después de la administración i.m.
AP atípicos	
Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> Agranulocitosis, sedación, hipersalivación, taquicardia, estreñimiento, somnolencia, hipotensión ortostática, aumento de peso, fiebre y crisis convulsivas.
Risperidona	<ul style="list-style-type: none"> Cefalea, insomnio, hipotensión ortostática, aumento de peso, sedación, estreñimiento, rinitis, alteraciones sexuales, hipersecreción de prolactina con galactorrea y alteraciones de la menstruación. Efectos extrapiramidales con dosis altas.
Olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> Somnolencia, aumento de peso, estreñimiento, sequedad de boca, hipotensión ortostática y aumento de las transaminasas hepáticas.
Sertindol	<ul style="list-style-type: none"> Rinitis (congestión nasal), disminución del volumen de eyaculación, hipotensión ortostática, aumento de peso y prolongación del intervalo QT del ECG (se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento).

AP: antipsicóticos; *no recogidos en la tabla 1.

do no aportan ningún beneficio y pueden causar más efectos extrapiramidales (2, 6). La vía de administración de elección es la oral. Se aconseja administrar inicialmente dosis fraccionadas ya que esta práctica reduce la incidencia y la severidad de los efectos adversos. Después de una semana de tratamiento es útil administrar la dosis completa del medicamento al acostarse. Cuando no es posible usar la vía oral o en pacientes muy agitados se recurre a la vía i.m. con dosis aproximadamente de la mitad de las utilizadas por vía oral (cada 6 u 8 horas) (13).

La evolución temporal de la respuesta a los AP es muy variable y a menudo son necesarias varias semanas o incluso meses para observar el efecto terapéutico. La mayoría de los ensayos clínicos realizados sugiere que la mitad de la mejoría final de los síntomas psicóticos positivos aparece en un período de 3-4 semanas; si la respuesta a las 6-8 semanas es escasa, la probabilidad de una mejoría sustancial con el fármaco seleccionado es baja (2). En este caso, y comprobado que hay un buen cumplimiento de la medicación, se recomienda cambiar a un AP con distinta estructura química. Si continua sin haber respuesta, el

paciente será considerado como resistente al tratamiento (13).

La prescripción de los AP «si precisa» durante los primeros días de hospitalización suele deberse a presiones de los miembros del equipo asistencial. Algunos autores aprueban esta práctica si las órdenes de prescripción incluyen síntomas específicos, frecuencia de administración de la medicación y dosis máxima total diaria (14).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Después de que un primer episodio ha remitido se debe continuar el tratamiento con AP a dosis terapéuticas entre 12 y 24 meses. La dosis de AP se reducirá muy lentamente, aproximadamente un 20% cada seis meses, si el paciente está estable. La dosis mínima terapéutica no debe ser inferior al 25% de la dosis eficaz precisada en la fase aguda (3, 5, 6) (tabla 4). Si la evolución es satisfactoria se pueden retirar los AP. Una primera recaída significa repetir el mismo tratamiento realizado en el primer episodio, pero con una doble du-

Tabla 3. Efectos neurológicos (extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno) de los antipsicóticos (12)

Reacción	Tiempo de riesgo máximo	Tratamiento
Distonía aguda (espasmo de los músculos de lengua, cara, cuello y dorso)	1 a 5 días	Fármacos antiparkinsonianos
Acatisia (inquietud motora)	5 a 90 días	Reducir la dosis o cambiar de AP; pueden ser de utilidad las benzodiazepinas o el propranolol; los agentes antiparkinson pueden ser insatisfactorios
Parkinsonismo (bradiquinesia, rigidez, temblor variable, facies de máscara, marcha pesada)	5 a 30 días	Fármacos antiparkinsonianos
Síndrome neuroléptico maligno (catatonía, estupor, fiebre, presión arterial inestable, mioglobinemia)	Semanas	Interrumpir la administración del AP; pueden ser útiles el dantroleno o la bromocriptina
Temblor peribucal («síndrome del conejo»)	Después de meses o años de tratamiento	Fármacos antiparkinsonianos
Discinesia tardía (discinesia bucofacial: coreoatetosis o distonía generalizada)	Después de meses o años de tratamiento	Prevención; el tratamiento es insatisfactorio

Fármacos antiparkinsonianos (biperideno o trihexifenidilo); AP: antipsicótico.

ración (3-5 años). Una segunda recaída implica tratamiento indefinido (6, 13).

Las formas «depot» de algunos AP son útiles en pacientes con escasa conciencia de enfermedad y en aquellos con mal cumplimiento de la medicación.

El denominado «tratamiento dirigido o intermitente» constituye otra estrategia terapéutica a largo plazo. Se pretende reducir la exposición acumulada a los AP aprovechando que numerosos pacientes no presentan una recaída psicótica durante varios meses después de retirar el AP. Se pensó que con una vigilancia clínica cuidadosa, los sujetos sin medicación con signos prodromáticos de recaída podrían ser tratados de nuevo rápidamente. En estudios clínicos utilizando esta modalidad, las tasas de recaída fueron dobles que las obtenidas con la medicación continua, al igual que las tasas de reingreso hospitalario. Por ello esta estrategia no parece apropiada para el paciente medio (2).

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Los AP clásicos son muy eficaces en la sintomatología positiva que se asocia a los episodios agudos de la

Tabla 4. Potencia antipsicótica relativa a la de 100 mg de clorpromazina y dosis de mantenimiento de los antipsicóticos (3, 5, 6)

Medicamento	Dosis equivalente vía oral	Dosis diaria habitual de mantenimiento vía oral (mg)
Risperidona	1-2	4-8
Flufenazina	2	-
	0,7 (i.m.)	12,5-100 mg/2-4 semanas (i.m.)
Haloperidol	2	1-30
Pimozida	2	4-12
Olanzapina	2-3 ?	5-20*
Sertindol	2-3 ?	12-24*
Trifluoperazina	5	2-6
Perfenazina	10	12-64
Zuclopentixol		20-50
		200-400 mg/2-4 semanas (i.m.)
Tioproperazina		30-40
Pipotiazina	20	-
Propicicazina		30-40
Loxapina	10	60-100
Clotiapina	20	120-160
Clozapina	50	200-300
Clorpromazina	100	50-400
Levomepromazina	100	100-200
Tioridazina	100	50-400
Sulpirida	400	400-600

*Intervalo de dosis en la fase aguda.

esquizofrenia y para evitar las recaídas. Sin embargo tienen una serie de limitaciones (15):

— Aproximadamente un 30% de los pacientes que sufren exacerbaciones agudas no responde, o lo hace de manera inadecuada al tratamiento.

— Son muy poco eficaces en el control de la sintomatología negativa primaria de la esquizofrenia, así como frente al trastorno cognitivo de la enfermedad.

— La dosificación necesaria para aliviar los síntomas positivos puede ser similar a la que provoca efectos adversos de tipo extrapiramidal.

— Producen frecuentemente discinesia tardía.

Aunque la denominación de «AP atípico» es muy discutida y no existe una definición universal del concepto de atipicidad, ésta se basa fundamentalmente en la descripción farmacodinámica preclínica y clínica de los efectos de la clozapina. Los criterios clínicos incluyen (10, 15, 16):

— Eficacia antipsicótica al menos similar a la de los agentes convencionales, acompañada de una menor incidencia de efectos extrapiramidales.

— Actividad en pacientes resistentes a los AP clásicos (tratados al menos con dos AP de distinta estructura química durante seis semanas, con una dosificación adecuada y sin modificaciones importantes en la sintomatología inicial).

— Eficacia en la sintomatología negativa primaria de la esquizofrenia.

— Menor incidencia de hiperprolactinemia (galactorrea y alteraciones en el ciclo menstrual femenino).

La distinción entre sintomatología negativa primaria y secundaria es importante ya que los síntomas secundarios pueden eliminarse o reducirse a menudo con una estrategia terapéutica. Las alteraciones que pueden confundirse con los síntomas negativos son entre otras la depresión, los efectos secundarios extrapiramidales inducidos por AP, el retraimiento social como consecuencia de los efectos psicológicos de los delirios o alucinaciones y la apatía al residir en un entorno poco estimulante, como puede ser un hospital para enfermos crónicos. Los síntomas negativos primarios de la esquizofrenia persisten una vez descartados estos factores de confusión (17).

La atipicidad de un AP no está avalada por un perfil receptorial determinado. Hay fármacos en investigación muy selectivos por el receptor dopaminérgico D2 (la eficacia clínica de los AP clásicos se correlaciona altamente con su habilidad para bloquear este receptor), mientras que otros son antagonistas de un número intermedio o elevado de receptores de neurotransmisores (10, 15, 16, 18).

Los AP atípicos comercializados en España son: clozapina, risperidona, olanzapina y sertindol.

La clozapina es el fármaco más experimentado entre los AP atípicos. En numerosos estudios ha demostrado una acción antipsicótica al menos igual a los AP clásicos con una menor incidencia de efectos extrapiramidales (10, 16, 19). Hay evidencias importantes de que los pacientes tratados con clozapina tienen menor probabilidad de desarrollar discinesia tardía (15). También es el único que ha demostrado claramente ser eficaz en pacientes resistentes a los fármacos convencionales (8, 20, 21) y ha sido evaluado específicamente en aquellos que no los toleran a causa de sus efectos adversos de tipo extrapiramidal (6). Hay evidencias de su efectividad en la mejoría de la función cognitiva (22). Sin embargo, su uso se asocia a un riesgo de agranulocitosis del 1%, superior al de algunos AP clásicos. Aunque este riesgo parece declinar después de las primeras 4-18 semanas de tratamiento, y generalmente es reversible si se retira el fármaco, se ha producido un pequeño número de fallecimientos como consecuencia de sus complicaciones (10). Por ello, la clozapina no es un AP de primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia y sólo está indicada su prescripción en pacientes resistentes a los AP convencionales, o en aquellos que no los toleran adecuadamente debido a sus reacciones adversas. Es un medicamento de «especial control médico» y para su uso deben realizarse recuentos leucocitarios cada semana durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y al menos una vez al mes posteriormente (23).

Risperidona, olanzapina y sertindol han demostrado su eficacia en el tratamiento agudo de la esquizofrenia con una menor incidencia de efectos extrapiramidales que los AP clásicos dentro de un intervalo de dosis (6, 10, 24-29). La experiencia clínica con risperidona es mayor debido a su más antigua comercialización, mien-

tras que la de sertindol es todavía muy limitada. No hay evidencias claras de la eficacia de estos tres fármacos en pacientes resistentes a AP convencionales (20), así como no hay datos, o éstos son muy limitados, sobre su eficacia en la terapia de mantenimiento o la posibilidad de producir discinesia tardía (6).

Los nuevos AP parecen reducir los síntomas negativos en mayor medida que los fármacos convencionales, pero no está claro si estas ventajas son un resultado de su menor incidencia de efectos extrapiramidales o si tienen efectos directos sobre ellos (9, 19, 30). Tampoco está claro si son eficaces en esquizofrénicos en los que predomina la sintomatología negativa, ya que los ensayos clínicos no suelen incluir a este tipo de pacientes (9).

Olanzapina y sertindol producen una leve hiperprolactinemia, pero raramente es sintomática (6, 26, 29, 30). Risperidona incrementa los niveles plasmáticos de prolactina y puede producir galactorrea y alteraciones en el ciclo menstrual femenino (6, 30, 31).

AP CLÁSICOS FRENTE A AP ATÍPICOS

Los AP convencionales siguen siendo fármacos de primera línea en la esquizofrenia (2, 6, 9). A pesar de sus limitaciones, son muy efectivos en el tratamiento agudo y de mantenimiento y son bien tolerados por muchos pacientes (9). Presentan como ventaja adicional la disponibilidad para algunos de ellos de formas farmacéuticas parenterales, de corta duración o preparados «depot».

Los AP atípicos son claramente una alternativa cuando no son tolerados los clásicos por sus efectos extrapiramidales. Aunque no hay evidencias claras de su eficacia en pacientes resistentes o con sintomatología negativa importante, los nuevos fármacos pueden constituir en estos casos también una alternativa (9). El asunto más controvertido es si los AP atípicos deben ser considerados fármacos de primera línea en la esquizofrenia. Sus principales limitaciones son el escaso conocimiento sobre su seguridad y eficacia en la terapia de mantenimiento y su alto coste.

Algunos autores justifican el uso de los nuevos AP en el «primer» episodio agudo de la esquizofrenia y durante la enfermedad, basándose en las hipótesis de un descenso de las tasas de recaída y de la morbilidad asociada y de una mejoría en los resultados a largo plazo (32); sin embargo no hay ensayos clínicos adecuados que valoren estos hechos (6). También hay hipótesis sobre las ventajas de los AP atípicos en la reducción de costes (estancias hospitalarias más cortas, menos rehospitalizaciones, etc.). Aunque varios estudios con clozapina y risperidona han mostrado evidencias sobre el menor coste asociado con su uso en comparación con los más antiguos, sus resultados han sido criticados por las limitaciones en el diseño experimental (33-38). Un ensayo clínico para evaluar las consecuencias económicas de la utilización de olanzapina muestra una reducción de costes en comparación con haloperidol, pero no se valoró el gasto de los pacientes que abandonaron el tratamiento (39). Otro ensayo sugiere la efectividad de olanzapina en un número significativo de pacientes re-

sistentes a los AP clásicos sin un aumento del coste del tratamiento (40); sin embargo se utilizó un diseño abierto, una muestra pequeña de pacientes y parte de los datos fueron recogidos retrospectivamente.

Debido al aumento de los gastos sanitarios, para la selección de un fármaco, es necesario considerar no sólo su eficacia y seguridad sino también el coste de las distintas alternativas mediante estudios farmacoeconómicos. Este tipo de estudios es especialmente importante en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que es una enfermedad con un gran coste para los sistemas sanitarios debido a su temprano inicio y largo curso. Por otro lado, es una enfermedad que produce un enorme sufrimiento personal y familiar y una gran incapacidad en los individuos afectados. Todos estos hechos apoyan la necesidad de estudios farmacoeconómicos adecuados (coste/efectividad, coste/utilidad), así como de ensayos clínicos de larga duración para ayudar a definir el lugar de los nuevos AP en la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994. Edición española. Barcelona: Masson; 1995, 279-96.
2. Kane JM, McGlashan TH. Treatment of schizophrenia. *Lancet* 1995;346:820-5.
3. Reynolds JEF, Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 31 ed. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1996, 688 y 744.
4. Duker MNG. Meyler's Side Effects of Drugs. 12 ed. Amsterdam: Elsevier; 1992, 112-4.
5. Velasco del Castillo JJ. Neuroleptics i antipsicòtics (II). Circular Farmacèutica del Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona 1995;11:24-32.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(suppl):1-63.
7. Velasco del Castillo JJ. Neuroleptics i antipsicòtics (I). Circular Farmacèutica del Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona 1995;10:64-73.
8. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996;334:34-41.
9. Marder SR. Pharmacological treatment strategies in acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(suppl 2):29-34.
10. Shriqui MD, Nasrallah HA. Aspectos actuales en el tratamiento de la esquizofrenia. Madrid: Edimsa; 1995, 282-5; 270-3; 327-65; 367-413; 301-10.
11. Velasco del Castillo JJ. Neuroleptics i antipsicòtics (III). Circular Farmacèutica del Col·legi de Farmacèutics de la província de Barcelona 1995;12:20-5.
12. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996, 439-42.
13. Comité Interhospitalario de Servicios de Psiquiatría Barcelona. Recomendaciones terapéuticas básicas en los trastornos mentales. Barcelona: Masson-Salvat; 1994, 47-53.
14. Kaplan HI, Sadock BJ. Manual de farmacoterapia en psiquiatría. Buenos Aires: waverly Hispánica S.A.; 1993, 123.
15. García C. Nuevos antipsicóticos atípicos. Barcelona: Masson; 1996, 1-24 y 79.
16. Kerwin R, Taylor D. New antipsychotics. A review of their current status and clinical potencial. *CNS Drugs* 1996;6:71-82.
17. Andreasen NC. Síntomas, signos y diagnóstico de la esquizofrenia. *Lancet* 1996;28:55-9.
18. Pickar D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. *Lancet* 1995;345:557-62.
19. Tamminga CA. The promise of new drugs for schizophrenia treatment. *Can J Psychiatry* 1997;42:265-73.
20. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:663-74.
21. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 9):35-40.
22. Sharma T, Mockler D. The cognitive efficacy of antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(suppl1):12-9.
23. Circular 10/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
24. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
25. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
26. Fulton B, Goa KL. Olanzapina. *Drugs* 1997;53:281-98.
27. Wood A. Clinical experience with olanzapine, a new atypical antipsychotic. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 1):59-62.
28. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:782-91.
29. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;124:168-75.
30. Clozapine's role in schizophrenia treatment. *Prescriber* 1997;suppl:2-7.
31. Curtis VA, Kerwin RW. A risk-benefit assessment of risperidone in schizophrenia. *Drug Safety* 1995;12:139-45.
32. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 1):68-71.
33. Revicki DA, Luce BR, Weschler JM, et al. Cost effectiveness of clozapine for treatment resistant schizophrenic patients. *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41:850-4.
34. Meltzer HY, Cola P, Way L, et al. Cost-effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1630-8.
35. Addington DE, Jones B, Bloom D, et al. Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993;15:917-26.
36. Guest JF, Hart WM, Cookson RF, et al. Pharmacoeconomic evaluation of long-term treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia. *Br J Med Economics* 1996;10:59-67.

37. Albright PS, Livingstone S, Keegan DL, et al. Reduction of healthcare resource utilization and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy: a retrospective analysis using the Saskatchewan Health linkable databases. *Clin Drug Invest* 1996;11:289-99.
38. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:683-97.
39. Glazer WM, Johnstone BM. Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 10): 50-4.
40. Sacristán JA, Gómez JC, Martín J, et al. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clin Drug Invest* 1998;15:29-35.