

Esquizofrenia resistente al tratamiento: ¿hemos tomado una decisión?

Treatment-resistant schizophrenia: have we made a decision?

Alejandro Barquero-Madrigal¹

Introduction: For decades, the term refractory psychosis has been widely used, but not clearly defined. Although the exact mechanisms by which treatment-resistance is developed are unknown, some factors will lead to bigger vulnerability to present it. It remains unclear if it is just a severe extreme at the end of the psychosis spectrum, or a subtype of schizophrenia. **Objective:** To determine if there is current consensus in the concept of refractory psychosis. **Methods:** Review of different guidelines about it (EMEA, SIGN, NICE, BPA, APA, CPA and WFSBP) and comparison of their definitions and approach designs. **Results:** Consulted guidelines show differences in the way they define refractory psychosis, but uniformity in their management proposal. **Conclusion:** There is no consensus in the operational definition of treatment resistant psychosis.

Key words: Refractory schizophrenia, treatment resistant schizophrenia, psychosis guidelines, schizophrenia guidelines, consensus.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2017; 55 (2): 85-92

Introducción

Aunque cerca de 10% de los pacientes lo presentará desde el primer episodio psicótico, se sabe que lo que diferentes grupos denominan refractariedad o resistencia al tratamiento en los trastornos psicóticos, en la mayoría de casos, se desarrolla comúnmente como un proceso en que la enfermedad se va haciendo poco sensible a los medicamentos. Aún es incierto si se trata sólo de un extremo severo al final del continuum del espectro psicótico, o si más bien se trata de un

subtipo de esquizofrenia distinto¹. Aunque no se conocen los mecanismos exactos por los que se desarrolla resistencia a la terapia antipsicótica, algunos factores condicionarán mayor probabilidad de fallo terapéutico, como una dosis no óptima de antipsicótico, o diferencias idiosincrásicas entre los pacientes².

Al revisar en PubMed (última búsqueda el 11/05/2016, limitado a los últimos diez años) con los términos de búsqueda “*treatment resistant schizophrenia AND consensus*”, se obtienen 14 resultados; y con “*treatment resistant psychosis*

Recibido: 15/05/2016

Aceptado: 28/04/2017

El autor no presenta ningún tipo de conflicto de interés. Fuentes de apoyo: ningún apoyo económico recibido.

¹ Médico psiquiatra. Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí-CCSS/Departamento de Bioquímica, Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

AND consensus” se obtienen sólo 5. Ninguno de ellos abarca específicamente el tema de si existe consenso en la definición. Algunas pocas publicaciones más viejas sí mencionan algo al respecto, pero tampoco dirigen la pregunta puntual. En todo caso, permiten ver que desde hace más de diez años este es un concepto ampliamente usado, pero no adecuadamente definido³.

El presente trabajo no constituye una revisión sistemática ni pretende un abordaje exhaustivo del tema, ni tampoco una comparación de las guías clínicas de esquizofrenia disponibles (ya existen publicaciones que buscan estas “meta-guías”)⁴; sino sólo revisar la información de algunas guías, con el fin de determinar si existe consenso en el concepto de esquizofrenia refractaria, tanto en su definición operacional, como en el tratamiento.

Métodos

Se eligieron las siguientes guías clínicas vigentes sobre esquizofrenia/psicosis: Agencia Europea de Medicamentos, Guías Intercolegiadas Escocesas, Guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia de Manejo, Asociación Británica de Psicofarmacología, Asociación Americana de Psiquiatría, Asociación Canadiense de Psiquiatría, y Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica. En todas ellas se buscaron dos aspectos: los elementos para definir esquizofrenia refractaria, y su propuesta de manejo.

Resultados

1. Definiciones

El término *psicosis* es precedido por el de *neurosis*, y es útil repasar este origen, con miras a entender cómo se concibe hoy la psicosis (y, en el caso particular de este trabajo, aquella resistente al tratamiento). Antes que Sigmund Freud, en el siglo XVIII William Cullen, quien consideraba la vida como una función de energía nerviosa, hablaba de *neurosis*, para referirse a enfermedades mentales que se asumían como asentadas en el sistema

nervioso (con origen en los nervios, en el cuerpo). Tiempo después, surgió el concepto de psiquiatría (no como especialidad médica, sino como término semiológico), para definir desórdenes mentales provenientes de otra fuente: alteraciones en el ánimo o psique (con origen en la mente). Por más de un siglo *neurosis* y *psiquiatría* fueron, entonces, los conceptos que se usaron para hablar de enfermedad mental. Es hasta 1845 que debuta el vocablo *psicosis* en la jerga de quienes estudiaban los trastornos mentales, y quedaba circunscrito a los casos de alteraciones en los nervios cuya manifestación principal era la enfermedad mental. Lo anterior en virtud de que Ernst von Feuchtersleben, percatado de que no todo daño al sistema nervioso se traducía en enfermedad mental, señalara: “*Toda psicosis es una neurosis, porque, sin los nervios como intermediarios, no se puede exhibir ningún cambio psicológico; pero no toda neurosis es una psicosis*”⁵.

De tal manera que, ya desde sus inicios, cuando se hablaba de psicosis, se entendía una manifestación conductual que derivaba de un daño estructural en el sistema nervioso. Aunque varios años más tarde autores como Jacques Lacan atribuyeran a la psicosis una génesis no necesariamente ligada al daño estructural en el cerebro⁶, hoy en día (fuera de los círculos psicoanalíticos) se sigue concibiendo la psicosis tal como al inicio de su aparición en la literatura científica: como un síntoma (no se puede decir lo mismo para *neurosis*, término que, con el devenir de los años, ha migrado más hacia una acepción psicodinámica).

Otros estudiosos hicieron su aporte al debate del tema psicosis, pero en el enfoque del presente trabajo cabe rescatar el de Kurt Schneider, que introdujo el término *esquizofrenia*⁷. Y aunque Emil Kraepelin ya se había referido al respecto de esta enfermedad⁸, sólo que con otro nombre (*demencia precoz*), por alguna razón *esquizofrenia* tuvo mayor difusión.

Si bien la psicosis, como manifestación clínica, puede responder a varias causas, mucha de la información que se encuentra sobre este tema está yuxtapuesta a una causa en específico: la esquizofrenia. Como corolario, al indagar sobre psicosis refractaria, muchas de las publicaciones hablan de

esquizofrenia refractaria o resistente al tratamiento (y no de psicosis en general), para referirse a los casos en los que no se obtiene un grado mínimo de remisión con los tratamientos convencionales⁹. Esta definición conceptual de la resistencia terapéutica en la esquizofrenia no es tan difícil, aún cuando algunos autores han incluido en ella otros aspectos psicosociales (como la adherencia al tratamiento, la personalidad del individuo, las redes de apoyo social) y biológicos (como las comorbilidades, la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas utilizadas o la evaluación de la respuesta por grupos de síntomas -cognitivos y afectivos-). Incluso cuando algunos prefieren hablar de remisión incompleta en vez de resistencia, no es tarea ardua comprender esta idea. En lo que no ha habido consenso es en la definición operacional; en los criterios técnicos. Sea como sea, independientemente del criterio utilizado para definirla, la esquizofrenia refractaria es un tema que no puede pasar inadvertido, toda vez que la frecuencia reportada de esta presentación clínica se halla, cuando menos, en 30%, y algunos reportes indican hasta 50-60%¹⁰.

Una de las definiciones operacionales más tempranas data del año 1988, cuando John Kane et al, hablaban de la eficacia de la clozapina en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento, misma que definieron como la ausencia de respuesta satisfactoria (según los puntajes en escalas como BPRS -Brief Psychiatric Rating Scale- y CGI -Clinical Global Impression Scale-) luego de tres ensayos terapéuticos, entendidos éstos como tres antipsicóticos a dosis plenas, y tomando como referencia 400-600 mg de clorpromazina¹¹. Las distintas definiciones operativas posteriores se han distinguido por variaciones en tres rasgos: los indicadores de mejoría (escalas clínicas), el número de fármacos ensayados (y sus dosis), y el tiempo de tratamiento. Superado este punto, se puede ahora hacer un repaso por algunas definiciones de esquizofrenia refractaria.

La Agencia Europea de Medicamentos define que la resistencia al tratamiento en esquizofrenia es la ausencia de una mejoría satisfactoria a pesar del uso, a dosis adecuadas, de al menos dos agentes antipsicóticos, incluyendo uno de segunda gene-

ración (atípico), prescritos por una duración adecuada (más adelante dirán que de 4 a 6 semanas), y con una adecuada confirmación de dos factores: adherencia al tratamiento y abstinencia de drogas psicoactivas. Hacen la aclaración de que el primer esquema antipsicótico se puede evaluar retrospectivamente, no así el segundo, que se debe hacer prospectivamente. Para esta organización, la elección del nuevo antipsicótico se puede sustentar de dos maneras: escoger un antipsicótico cuyos estudios (ensayos clínicos) hayan demostrado superioridad sobre la droga a la que se es resistente; o escoger un antipsicótico cuyos estudios hayan demostrado “no inferioridad” con respecto a una droga de elección en esquizofrenia refractaria (para efectos de las guías en cuestión, sólo la clozapina está indicada en esquizofrenia refractaria). Agregan que, en esquizofrenia, los ensayos clínicos de superioridad se prefieren a los de no inferioridad¹².

Si se piensa que la definición anterior puede ser ambigua (al usar frases como “dosis adecuadas”, “duración adecuada”), no habrá mucha diferencia al revisar otras guías clínicas, siempre dentro de Europa. Así por ejemplo, los escoceses, en sus guías SIGN no indican más que: “*la resistencia al tratamiento es comúnmente definida como la falla para responder a un ensayo adecuado de dos antipsicóticos diferentes*”. No obstante, esta escueta definición, estas guías son didácticas al apuntar claramente sus recomendaciones de manejo, y el nivel de evidencia para ello¹³.

Pese a tener la actualización más reciente de sus guías NICE, los ingleses no especifican mayor detalle técnico en sus guías clínicas de psicosis y esquizofrenia en adultos, y se limitan a dar recomendaciones de “*intervenciones para personas cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento*” (sin meterse al problema de definir, puntualmente, qué significa responder “adecuadamente”). Hacen la aclaración de que sus recomendaciones se basan en artículos cuya definición de refractariedad varía de un autor a otro, y no se dan a la tarea de establecer una definición operativa estandarizada¹⁴.

Otro grupo de investigadores europeos, esta vez los de la Asociación Británica de Psicofarmacolo-

gía, ni siquiera adopta alguna de las definiciones. Sólo señala lo que ya se ha dicho en el presente trabajo, en el sentido de que la proporción de pacientes considerados como “resistentes al tratamiento” varía de acuerdo al criterio usado¹.

Si se pasa del continente europeo al americano, en este último las guías clínicas de mayor difusión son las estadounidenses y las canadienses. Y aunque en estos países hay un poco más de claridad en los criterios técnicos al operacionalizar las definiciones, en relación con el tema de una definición estandarizada para esquizofrenia refractaria, el escenario no es más halagador que en el viejo mundo. La Asociación Americana de Psiquiatría afirma que la resistencia al tratamiento es definida como una respuesta sintomática pequeña o ausente, luego de múltiples (al menos dos) ensayos con antipsicóticos, con una duración (al menos 6 semanas) y dosis (rango terapéutico) adecuadas².

La Asociación Canadiense de Psiquiatría publicó en 2005 sus guías clínicas sobre esquizofrenia (con actualización 2009), y su propuesta acerca de refractariedad al tratamiento incluye hablar de “Síntomas Positivos Persistentes” o “Síntomas Negativos Persistentes”. Definen ambos como falla en el ensayo de dos antipsicóticos. Especifican que un ensayo terapéutico tiene una duración de 4-8 semanas, con las dosis máximas toleradas¹⁵.

Por último, dejando de lado las fronteras, y pensando cabalmente en la estandarización, hay que mencionar la postura de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica. Esta agrupación define la esquizofrenia resistente al tratamiento como una situación en la que no se ha demostrado mejoría significativa en la psicopatología y/o en otros síntomas blanco, a pesar del tratamiento con dos antipsicóticos distintos, de al menos dos clases químicas distintas (al menos uno debe ser atípico), a dosis recomendadas, por un período de al menos 2-8 semanas para cada fármaco¹⁶.

2. Manejo

Una vez que el clínico ha elegido una de las definiciones de esquizofrenia resistente a tratamiento, ¿qué estrategias de abordaje se pueden utilizar? La

respuesta dependerá de cuál documento se haya consultado. La Tabla 1 resume algunas recomendaciones de diferentes grupos.

En general, la propuesta de abordaje de las fuentes consultadas inicia con prescribir clozapina. Gracias al estudio CATIE se sabe que, luego del fallo terapéutico con un antipsicótico de segunda generación (ASG), la clozapina es más efectiva que iniciar otro ASG¹⁷. Entre 30 y 60% de los pacientes que no responden a antipsicóticos de primera o segunda generación, pueden responder al tratamiento con clozapina¹.

Si lo anterior no funciona, se puede usar una de las siguientes estrategias (para decidir cuál, se debe valorar como punto fundamental la presencia de efectos adversos de los medicamentos): añadir un fármaco diferente, no antipsicótico, como coadyuvante (estrategia que los anglosajones llaman *augmentation*, y que en este trabajo se llamará *aumentar*). Los agentes más usados para esto son: litio, anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina y topiramato), antidepresivos, benzodiacepinas, y terapia electroconvulsiva (TEC)¹⁴. Una segunda posibilidad es añadir otro antipsicótico, comúnmente un atípico (estrategia que los anglosajones llaman *combination*, y que en este trabajo se llamará *combinar*). Por último, se puede pensar en terapias no farmacológicas, dentro de las que se encuentran: psicoterapia (terapia cognitivo conductual y terapia de familia), y TEC. Lo que orientará la elección en este paso es, principalmente, el tipo predominante de síntomas (positivos, negativos, cognitivos).

Como se adelantó, escapa al objetivo del presente trabajo revisar, punto por punto, las particularidades de cada una de las guías clínicas de esquizofrenia. No obstante, quizás sea útil hacerlo con aquellas más recientes, que son las de los ingleses¹³. Ellos usan la palabra *psicosis* para denotar un grupo de trastornos psicóticos que incluye: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno de ideas delirantes. Sus recomendaciones para psicosis refractaria abarcan: revisar el diagnóstico (este primer aspecto es avalado por otras guías clínicas también); establecer si hubo adherencia a un tratamiento prescrito a una dosis

Tabla 1. Estrategias de manejo en esquizofrenia refractaria

Guía clínica (año)	Acción 1	Acción 2	Otras acciones	Recomendaciones
APA (2004, con actualización 2009)	Clozapina	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden)	TEC, TCC	
CPA (2005, con actualización 2009)	Clozapina	Clozapina + otro fármaco (primero aumentar y, si no funciona, entonces combinar)	TEC, TCC, Psicoeducación	- Principio general: “ <i>Monoterapia antes que politerapia</i> ” - En pobre adherencia al tratamiento: considerar antipsicóticos inyectables de liberación prolongada
BAP (2011)	Clozapina	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden)	Señalan que no hay suficiente evidencia para TEC	- Énfasis en revisar adherencia al tratamiento - No suspender abruptamente clozapina (salvo en agranulocitosis)
EMA (2012)	Clozapina	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden)		Si un fármaco no demostró eficacia, no se recomienda aumentar, sino cambiar a otro ASG
SIGN (2013)	Clozapina	Clozapina + otro fármaco (primero aumentar, y si no funciona, combinar)	TEC sólo si nada de lo anterior ha funcionado	Pedir niveles séricos de clozapina en situaciones indicadas
NICE (2014)	Clozapina	Clozapina + otro fármaco (aumentar o combinar, en cualquier orden)	TCC	Considerar: si hay uso concomitante de drogas de abuso, comorbilidades o interacciones medicamentosas
WFSBP (2012)	Clozapina	Terapias de aumento o combinación se pueden usar, pero existe limitada evidencia al respecto		

Acción 1: Recomendación para usar como primera elección. Acción 2: Paso a seguir si falló la terapia anterior. APA: *American Psychiatric Association*. CPA: *Canadian Psychiatric Association*. BAP: *British Association for Psychopharmacology*. EMA: *European Medicines Agency*. SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. NICE: *National Institute of Health and Care Excellence*. WFSBP: *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. TEC: terapia electroconvulsiva. TCC: terapia cognitivo conductual. ASG: antipsicótico de segunda generación. Fuente:^{1,2,12-16}

adecuada y con la duración correcta; revisar si se incluyó psicoterapia (si se usó terapia cognitiva conductual, recomendar terapia familiar, y viceversa); considerar otras causas de no-respuesta o mala respuesta (como la comorbilidad con consumo de drogas o con alguna enfermedad no psiquiátrica, o el uso concomitante de otros medicamentos); ofrecer clozapina a pacientes que usaron al menos dos antipsicóticos diferentes a dosis adecuadas (uno de

los cuales debe ser un antipsicótico atípico distinto de clozapina); si el paciente no responde a clozapina, en primer lugar se deben revisar las recomendaciones generales. Luego se puede pensar en optimizar con otro antipsicótico (que no comporte los mismos efectos adversos que clozapina) como coadyuvante, en un ensayo de 8 a 10 semanas.

Ha quedado claro, pues, que no existe consenso en cuanto a la definición operacional de refrac-

riedad al tratamiento en esquizofrenia; pero pareciera haber más uniformidad en el terreno del abordaje clínico, por encima de diferencias sutiles. Cabe señalar que, no obstante, algunos grupos debaten seriamente muchas de las recomendaciones de manejo más aceptadas. Así, por ejemplo, aunque la mayoría de las guías consultadas señala la pobre evidencia existente sobre el efecto de combinar clozapina más otro ASG, todas siguen recomendándolo. Algunos grupos se han manifestado severamente al respecto, y entre sus primeras recomendaciones está el no hacer tal combinación¹⁸.

Discusión

El entramado en el abordaje psiquiátrico, muy a pesar de los nuevos avances y las nuevas tendencias, no hace sino una cosa, y es la que se hace en cualquier rama de la Medicina: observar un fenómeno en la salud del paciente (un conjunto de síntomas y signos) e intentar operacionalizarlo para buscarle una causa y, luego, un tratamiento. Lo que sucede es que en Psiquiatría esta tarea no es tan sencilla, puesto que el fenómeno que se observa depende, con frecuencia, de apreciaciones subjetivas. El ejemplo icónico de ello es la psicosis: un síntoma que no pasa desapercibido ni para el más lego y, pese a esto, su definición no ha sido (ni es) fácil. Algún reduccionista podría decir que basta con aplicar una escala clínica y ver el puntaje final.

Si ya de por sí la cuestión de definir psicosis es controversial, lo es aún más cuando se trata de psicosis refractaria. Y a lo anterior habría que añadirle un agravante: el abuso en la aplicación del concepto. Se habla de psicosis, se cree diagnosticarla, se dice manejarla. Lo cierto es que no siempre se acierta al aplicar el término. Las Neurociencias, tal como se conocen hoy día, incluyen una amplia variedad de disciplinas (Neurología, Psiquiatría, Psicología, Neurobiología, Reumatología, Psiconeuroinmunología, Psiconeuroendocrinología), y cada vez se unen más especialidades, no propias del área de la salud, que apoyan la investigación en Neurociencias (Informática, Estadística, Filosofía). En la difícil labor de definir psicosis refractaria, to-

dos podrían aportar y demandar algo. Habría que partir de una premisa: un cuadro psicótico que no responde satisfactoriamente a la terapia neuroléptica aplicada no implica, necesariamente, esquizofrenia refractaria. La resistencia al tratamiento o refractariedad siempre supone una respuesta inadecuada al antipsicótico; pero no viceversa. Los criterios de refractariedad hacen la diferencia, y sobre ello existen más de diez guías clínicas publicadas al día de hoy.

¿Qué determina que un grupo de trabajo proponga una definición operativa, y otro una distinta? Desde luego que habrá muchas respuestas para esta pregunta; pero hay una que no podemos omitir, y es la que expresan Quintero et al cuando dicen que “*al postular criterios de ‘resistencia’ conviene distinguir la práctica clínica real de la investigación*”¹⁹. De modo que cuando se habla de esquizofrenia refractaria, habrá que ver si los criterios seleccionados para esto corresponden a lo que se ve en los pacientes diariamente (sus quejas, sus inquietudes y comentarios, su grado de independencia y funcionalidad) o si más bien corresponden a una lista de enunciados preestablecidos. Lo primero es útil para dar lugar a la demanda personal del paciente, y es más difícil de operacionalizar; lo segundo es útil en el orden práctico de la toma de decisiones (aquí es donde la investigación básica atraviesa la práctica clínica) y, aunque difícilmente podrá atender todas las necesidades individuales de cada paciente, es más fácil de operacionalizar, lo cual permite acercarse a la estandarización (al consenso). Al fin y al cabo, las guías clínicas no elaboran sus criterios de refractariedad sino a partir de las definiciones operacionales que han propuesto diferentes grupos de investigación. Sin embargo, el riesgo de elegir como criterio de refractariedad el “checklist” de la investigación, es señalado por los mismos autores: “...*aglutinamos tal heterogeneidad en unos constructos semiológicos de apariencia circunscrita, unívoca y objetivable; así se podría explicar la disparidad de resultados y el endeble crédito de los modernos ensayos clínicos de tratamientos*”¹⁹. En fin, ya sea desde la práctica clínica, ya sea desde la investigación; el establecimiento de una definición operativa para esquizofrenia resistente al

tratamiento es una labor que no puede escapar a innumerables sesgos. En virtud de lo anterior, las guías clínicas no pueden usarse sino como lo que son: guías.

El problema de hacer un diagnóstico diferencial en Psiquiatría que no prevea lo antes mencionado, lleva a un doble riesgo: por un lado, tratar síntomas, sin pensar en la causa de los mismos; y por otro, peor aún, tratar síntomas que no están ni siquiera bien definidos.

Como se ha demostrado, varios grupos de trabajo ya han hecho su decisión respecto a qué definición de esquizofrenia refractaria usar. La pregun-

ta que queda por delante es si cada profesional en Salud Mental ha tomado una decisión al respecto.

Conclusiones

Al final de este trabajo y de acuerdo a la metodología utilizada, se concluye que no existe consenso en la definición operacional de esquizofrenia resistente o refractaria al tratamiento, pero sí hay uniformidad en cuanto a las propuestas de manejo (con ciertos aspectos puntuales criticados por algunos grupos).

Resumen

Introducción: Por décadas, el término de esquizofrenia refractaria ha sido ampliamente usado, pero no adecuadamente definido. Aunque no se conocen los mecanismos exactos por los cuales se desarrolla resistencia a la terapia antipsicótica, algunos factores condicionarán mayor probabilidad de fallo terapéutico. No se sabe, a punto fijo, si el cuadro se trata sólo de un extremo severo al final del continuum del espectro psicótico, o si es un subtipo de esquizofrenia. **Objetivo:** Determinar si existe consenso actual sobre el concepto de esquizofrenia refractaria. **Metodología:** Revisión de distintas guías clínicas sobre el tema (EMEA, SIGN, NICE, BPA, APA, CPA y WFSBP) y comparación de sus definiciones y sus diseños de abordaje. **Resultados:** Las guías consultadas muestran diferencias respecto al modo en que definen esquizofrenia refractaria, pero uniformidad en su planteamiento de manejo. **Conclusión:** No existe consenso en la definición operacional de esquizofrenia resistente al tratamiento.

Palabras clave: Esquizofrenia refractaria, esquizofrenia resistente al tratamiento, guías clínicas de psicosis, guías clínicas de esquizofrenia, consenso.

Referencias bibliográficas

1. Barnes T, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 567-620.
2. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1-56.
3. Meltzer H, Hippus H. The assesment and management of treatment-resistant schizophrenia in perspective. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 3s-5s.
4. Stahl SM, Morrisette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, *et al.* "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2013; 18: 150-62.
5. Ban T. Evolution of diagnostic criteria in psycho-

- ses. *Dialogues Clin Neurosci* 2001; 3: 257-63.
6. Lacan J. *El Seminario, Libro 3 - Las Psicosis*. Buenos Aires: Paidós, 1993.
 7. Schneider, K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme, 1950.
 8. Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1899.
 9. Quintero J, Barbudo E, López M, López J. La evolución del concepto de Esquizofrenia Resistente al Tratamiento. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39: 236-50.
 10. Ballon J, Lieberman J. Advances in the Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Focus Am Psychiatr Publ* 2010; 8: 475-87.
 11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
 12. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. European Medicines Agency, 2012 (accedido el 10 de mayo de 2016). En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf
 13. Management of schizophrenia, a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Edinburgh. 2013 (accedido el 10 de mayo de 2016). En: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>
 14. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition* 2014 (accedido el 10 de mayo de 2016). En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340235>.
 15. Canadian Psychiatric Association. *Clinical Practice Guidelines-Treatment of Schizophrenia*. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 7S-57S.
 16. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, *et al*. Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318-78.
 17. Stroup T, McEvoy J, Swartz M, Byerly M, Qlick I, Canive J, *et al*. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003; 29: 15-31.
 18. Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2011 (accedido el 10 de mayo de 2016). En: https://www.cadth.ca/media/pdf/H0503_AAP_rec-report_e.pdf

Correspondencia:

Alejandro Barquero-Madrigal

Teléfono: +506 8844 6322

E-mail: barquero.ale@gmail.com