

L. Mínguez Martín
E. González Pablos
F. Alonso del Teso
R. M. Sanguino Andrés
Y. García Alonso

Efectos adversos de los antipsicóticos y calidad de vida

Servicio de Psiquiatría
Complejo Hospitalario San Luis
Palencia

Introducción. Los nuevos antipsicóticos se asocian con menores efectos secundarios que los clásicos, pero no está claro que proporcionen una mayor calidad de vida (CV) dada la compleja interrelación entre CV y esquizofrenia.

Objetivo. Demostrar que no existen diferencias reales en los efectos adversos y en la CV de pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos atípicos y típicos.

Métodos. Estudio transversal en que la población (78 pacientes de ambos sexos entre los 18 y los 80 años) se dividió en tres grupos en función del tratamiento (neurolépticos atípicos, típicos y ambos). Los instrumentos de medida utilizados fueron la *Udvalg Für Kliniske Undersogesler* (UKU) para los efectos secundarios y la *Quality of Life Scale* (QLS) para la CV.

Resultados y conclusiones. El tratamiento con antipsicóticos atípicos se asocia significativamente con menores efectos extrapiramidales, pero no con una mayor CV en las escalas aplicadas. Ello puede deberse a que la CV no sólo depende del tratamiento, sino también de otros factores, como la sintomatología negativa o una larga evolución de la enfermedad, que no se recogen en las escalas de calidad de vida utilizadas. No obstante, estamos tan sólo ante un estudio preliminar en que sólo hemos utilizado una escala de CV y una muestra pequeña tomada sin cálculo muestral previo, por lo que no pueden extraerse conclusiones generales sobre la eficacia y aceptación global de los antipsicóticos.

Palabras clave:

Esquizofrenia. Calidad de vida. Efectos secundarios. Neurolépticos. Antipsicóticos.

Actas Esp Psiquiatr 2005;33(1):1-6

Adverse effects of antipsychotics and quality of life

Introduction. New antipsychotics are associated with fewer adverse effects than classical ones. However, an increase in the patient's quality of life is not clear, given the complex relationship between quality of life and schizophrenia.

Objective. To show there are no real differences in adverse effects and quality of life of schizophrenic patients treated with atypical and typical neuroleptics.

Methods. Transversal study. The sample (78 male and female patients between 18 and 80 years old) was divided into three treatment groups: atypical, typical and both kinds of neuroleptics. Measurement instruments used were *Udvalg Für Kliniske Undersogesler* (UKU) for adverse effects and *Quality of Life Scale* (QLS) for quality of life.

Results and conclusions. Treatment with atypical antipsychotic is significantly associated with fewer extrapyramidal adverse effects but not with a better quality of life in the scales applied. Probably quality of life does not only depend on treatment. It may also be affected by other several factors such as negative symptomatology and a long-term evolution of schizophrenia, which are not included in the quality of life scales used. However, this is a pilot study, in which we have used only a quality of life scale and a small sample chosen without previous sample calculus. Taking this into account, general conclusions on efficacy and global acceptance of antipsychotics cannot be deduced.

Key words:

Schizophrenia. Quality of life. Adverse effects. Neuroleptics. Antipsychotics.

Correspondencia:

Luis Mínguez Martín
Servicio de Psiquiatría
Complejo Hospitalario San Luis
Carretera de Burgos, s/n
34004 Palencia
Correo electrónico: smedica@sanluis.org

INTRODUCCIÓN

La calidad de vida (CV) en la esquizofrenia constituye hoy día un tema de candente actualidad y evidente interés a pesar de las dificultades que conlleva su evaluación en este tipo de pacientes¹. El enfermo esquizofrénico presenta el problema de la validez de las autoevaluaciones, elemento característico en la medición de la CV². En este sentido existen opiniones aparentemente contrapuestas que en última instancia, probable-

Tabla 1	Instrumentos de evaluación de la calidad de vida en la esquizofrenia		
	QLS	QOLI	CSCV
Modelo conceptual	Evaluación por parte del clínico del defecto esquizofrénico	Sentimiento de bienestar personal influido por características personales e indicadores objetivos y subjetivos de CV	Valoración subjetiva de la enfermedad, su impacto y el impacto del tratamiento
Dimensiones	4: funciones intrapsíquicas, relaciones interpersonales, rol instrumental (uso de objetos comunes) y actividades cotidianas	Satisfacción global y otras 8: lugar de residencia, actividades diarias, relaciones familiares, sociales, economía, trabajo/estudio, situación legal y salud	2: favorable (satisfacción vital, armonía y autoestima) y desfavorable (falta de aprehensión cognitiva, pérdida de energía, falta de control interno, dificultad de expresión emocional y cognitiva, extrañamiento, miedo a la pérdida de control, hostilidad contenida y automatismo)
Tipo y administración	Específico Heteroadministrado	Específico Heteroadministrado (autoevaluado)	Específico Autoadministrada
Número de ítems	21	143	59
Puntuación	Puntuación de 0 (peor nivel de funcionamiento) a 120 (mejor funcionamiento)	De 1 (totalmente insatisfecho) a 7 (totalmente satisfecho)	De 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo)
Versión en castellano	Sí	No	Sí

QLS: *Quality of Life Scale* (Heinrichs et al., 1984); QOLI: *Quality of Life Interview* (Lehman, 1988); CSCV: Cuestionario Sevilla de Calidad de Vida (Giner et al., 1997).

mente, no lo sean tanto. Por ejemplo, en 1990, Skantze et al.³ demostraron que los enfermos esquizofrénicos son capaces de sentir y de comunicar sus propios déficit sociales. Lehman⁴ ya había demostrado en 1983 que desde un punto de vista metodológico los pacientes esquizofrénicos pueden proporcionar datos sobre su CV estadísticamente fiables. Ambos hallazgos reforzarían la hipótesis de que la CV puede ser evaluada de forma subjetiva por los propios pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, el propio Lehman recomienda cautela ante la validez de las evaluaciones de CV realizadas por enfermos mentales graves a pesar de haber demostrado validez convergente entre las valoraciones de CV entre el clínico y el propio paciente⁵. En esta línea, Browne et al.⁶ comentan la necesidad de realizar una evaluación clínica de la CV junto a la realizada por el paciente, pues las autoevaluaciones podrían estar influidas por varios factores como los síntomas psicóticos persistentes, la adaptación a circunstancias adversas y factores idiosincrásicos. De hecho ya se han comunicado discrepancias en la valoración de la CV entre los clínicos y los pacientes⁷.

El problema reside, por tanto, en si el juicio realizado por un enfermo mental grave (demenciado o, sobre todo, delirante en el caso que nos ocupa) puede ser considerado realmente válido desde la clínica y en caso de discrepancias qué es lo que debe hacerse⁴.

A pesar de las dificultades disponemos de diversos instrumentos de medida, válidos y fiables, entre los cuales cabe citarse como más importantes y conocidos (tabla 1):

- *Quality of Life Scale* (QLS) de Heinrichs et al.⁸: escala específica, heteroaplicada, con validez internacional y adaptación al castellano.
- *Quality of Life Interview* (QOLI): desarrollada por Lehman⁹ en 1988. Realiza una evaluación subjetiva y objetiva de la CV, existiendo también versión en castellano de Bobes, González y Wallace¹⁰.
- *Cuestionario Sevilla de Calidad de Vida* (CSCV): lleva a cabo una evaluación subjetiva de las funciones alteradas, del impacto de la psicopatología y de los efectos secundarios del tratamiento¹¹.

Por otro lado es evidente que la esquizofrenia provoca importantes limitaciones en el funcionamiento mental, físico y social. También lo es que prácticamente hasta hoy día la finalidad del tratamiento psiquiátrico se ha centrado en el control de los síntomas psicóticos. Desde el punto de vista del médico y también de la familia, la mejoría de los mismos ha venido interpretándose como una mejoría en el estado del paciente. De hecho existen datos en la literatura que avalan que tanto los síntomas psicóticos (especialmente los

negativos)^{12,13} como los afectivos¹⁴ podrían considerarse predictores de la CV. Ahora bien, no está claro que el aspecto semiológico sea lo más relevante desde la perspectiva del paciente y otros factores podrían muy bien desempeñar un importante papel en la CV de los enfermos esquizofrénicos¹⁵.

En relación al binomio CV y esquizofrenia, los resultados de los estudios publicados aportan la siguiente información:

- La CV de los esquizofrénicos es peor que la de la población general y que la de los pacientes afectados de enfermedades físicas¹⁰.
- Los pacientes jóvenes, las mujeres, los casados y los que tienen un bajo nivel educativo presentan mejor CV^{16,17}.
- A mayor tiempo de evolución de la enfermedad, peor CV¹⁸.
- La psicopatología, sobre todo los síntomas negativos, se correlaciona inversamente con la CV^{17,19,20}. Por el contrario, otros estudios demuestran una escasa correlación entre psicopatología y CV¹⁰.
- Los pacientes integrados en la comunidad refieren mejor CV que los institucionalizados²¹⁻²⁷.
- La combinación de tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico mejora la CV. En este sentido, Cohn²⁸ compara la calidad de vida de los pacientes esquizofrénicos según tres modalidades de tratamiento: tratamiento farmacológico, tratamiento farmacológico y taller protegido y tratamiento farmacológico y centro de rehabilitación. Realizando la evaluación mediante la escala QLS (Heinrichs et al., 1984), el grupo de tratamiento farmacológico y taller protegido mostró el mayor nivel de calidad de vida.
- Por último, parece ser que el empleo de neurolépticos con escasos efectos secundarios como los de nueva generación también mejoraría la CV^{29,30}.

Refiriéndonos específicamente al tratamiento antipsicótico, la aparición de los neurolépticos atípicos ha promovido el desarrollo de estudios sobre la CV de los pacientes esquizofrénicos bajo distintos tratamientos². Dado que se asocian con menores efectos secundarios que los clásicos, se supone que habrían de proporcionar una mayor CV. No obstante, las evidencias en este punto son limitadas, pues, de hecho, la CV y la esquizofrenia mantienen una interrelación muy compleja en la que, como se ha visto, intervienen diversos factores.

La hipótesis de partida en la evaluación de la CV de los pacientes esquizofrénicos en tratamiento con los nuevos antipsicóticos atípicos sería que dado su mejor perfil de tolerancia y menores efectos secundarios incrementarían más su CV respecto a aquellos pacientes en tratamiento con antipsicóticos clásicos. De hecho, los trabajos de Franz et al.³¹ con clozapina, zotepina y risperidona frente a haloperidol y flufenazina, Rosenheck et al.³² con clozapina frente a halo-

peridol, Revicki et al.³³ con olanzapina frente a haloperidol y Hamilton et al.³⁴ con olanzapina frente a placebo y haloperidol parecieron confirmarla. Sin embargo, en el mismo estudio de Franz³¹ la zotepina no se mostró superior frente a haloperidol o la flufenazina. Por ello, a pesar de los indicios sobre el mayor efecto positivo sobre la CV de los antipsicóticos atípicos, es preciso tener en cuenta que la calidad de las evidencias es muy variada e incluso muy limitada en algunos estudios. Ello ha llevado a Bobes et al.² a recomendar cautela a la hora de basar las decisiones clínicas en estos resultados.

OBJETIVO

Demostrar la hipótesis nula consistente en que no existen diferencias reales en los efectos adversos y en la CV de los pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos atípicos y con neurolépticos típicos.

MÉTODOS

Población

Ochenta y ocho pacientes de ambos sexos (n = 88) diagnosticados de esquizofrenia según criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), atendidos en el Complejo Hospitalario San Luis de Palencia. Los pacientes procedían de los distintos servicios asistenciales: 8 pacientes de consultas externas, 22 de la unidad de agudos, 27 de unidades de media y larga estancia y 31 de recursos intermedios (residencias y pisos asistidos). De los 88 participantes, 10 (procedentes de las unidades de media y larga estancia y de recursos intermedios) fueron excluidos por padecer enfermedades somáticas crónicas concomitantes. Del número de pacientes restante (78 pacientes) la edad se hallaba comprendida entre los 18 y los 80 años, con una edad media de 50,86 años y una desviación estándar de 15,51. Respecto al sexo, 23 pacientes (29,1%) eran varones y 55 (70,9%) mujeres.

Material

Como instrumento de medida de la prevalencia de los efectos secundarios en nuestra muestra se utilizó la escala *Udvalg Für Kliniske Undersogelser* (UKU), conocida y ampliamente utilizada. Este instrumento clasifica los posibles efectos adversos de la medicación en tres subgrupos: neuro-lógicos, autonómicos y otros efectos.

Escoger el cuestionario para medir la CV ofrecía mayores problemas, pues varios pacientes²⁷ procedían de unidades hospitalarias de media-larga estancia, destacando la cronicidad y la grave psicopatología de los mismos, lo que dificultaba la utilización de una escala autoaplicada. Por ello decidimos utilizar la QLS (Heinrichs et al., 1984): escala específica, heteroaplicada, con validez internacional y adaptación al castellano. Se basa en la evaluación por parte del clí-

nico de cuatro dimensiones: funciones intrapsíquicas, relaciones interpersonales, rol instrumental (uso de objetos comunes) y actividades cotidianas. Proporciona una puntuación propia de cada dimensión y una puntuación total que varía en un rango de 0 (peor nivel de funcionamiento) a 120 (mejor nivel de funcionamiento).

Método

Se trata de un estudio de corte (transversal) en que la población ($n = 78$) se dividió en tres grupos en función del tratamiento:

- Grupo con neurolépticos atípicos (incluyendo risperidona, clozapina y olanzapina): 35 pacientes.
- Grupo con neurolépticos típicos (resto de neurolépticos): 31 pacientes.
- Grupo con ambos: 12 pacientes.

De esta forma quedaban definidas tres variables, una independiente y dos dependientes de la anterior:

- Variable independiente: correspondiente al grupo de tratamiento. El tratamiento de los pacientes en el momento de realización del estudio era el que venían tomando por indicación de su psiquiatra y en función de su sintomatología clínica.
- Variables dependientes: la CV y los efectos secundarios de cada uno de los grupos de tratamiento.

Con el fin de completar ambas escalas se mantuvieron una o dos entrevistas individuales por paciente. Las escalas fueron realizadas por el psiquiatra o el psicólogo responsables de cada paciente.

RESULTADOS

Con objeto de obtener la significación estadística intergrupos el análisis de los datos se realizó mediante pruebas paramétricas (análisis de la varianza: ANOVA) a partir de las medias aritméticas obtenidas por cada uno de los tres subgrupos de pacientes en las distintas dimensiones ambas escalas (UKU y CV de Heinrichs et al.).

En el caso de la escala UKU (tabla 2) se reflejan las puntuaciones medias obtenidas por cada grupo de estudio (antipsicóticos atípicos, típicos y toma de ambos) en cada subescala (efectos neurológicos, autonómicos y otros efectos) y entre paréntesis las desviaciones estándar correspondientes. Se constata que los efectos secundarios neurológicos en el grupo de tratamiento con neurolépticos atípicos (media: 1,04) son significativamente menores ($p = 0,012$) que en el grupo de tratamiento con neurolépticos típicos (media: 2,56). Los apartados de efectos secundarios autonómicos y otros efectos carecen de significación estadística intergrupos.

Tabla 2	Escala UKU		
	Efectos neurológicos	Efectos autonómicos	Otros efectos
Grupo de neurolépticos atípicos	1,04 (1,33)	0,58 (0,8)	0,87 (0,85)
Grupo de neurolépticos típicos	2,56 (2,02)	1,20 (1,32)	0,88 (1,09)
Grupo de ambos neurolépticos	2 (1,69)	0,37 (0,51)	0,75 (1,16)
Significación estadística intergrupos (ANOVA)	$p = 0,012$	$p = 0,06$	$p = 0,94$

Analizando los resultados obtenidos en la escala QLS (tabla 3) observamos que el grupo de tratamiento con neurolépticos atípicos obtiene una puntuación media en CV total (71,86) y en función intrapsíquica (30,97) superior a la del grupo de tratamiento con neurolépticos clásicos (70,87 y 27,90 respectivamente) y al de ambos neurolépticos (69,42 y 27,67, respectivamente). Sin embargo, las diferencias distan de ser estadísticamente significativas ($p = 0,949$ y $p = 0,399$, respectivamente). Las diferencias de las puntuaciones encontradas por los tres grupos de tratamiento en las subescalas de relaciones interpersonales y rol instrumental tampoco se muestran con significación estadística.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Como limitaciones del trabajo es preciso señalar que estamos tan sólo ante un estudio preliminar en el que se utiliza una escala de CV en una muestra pequeña y tomada sin cálculo muestral previo, de procedencia diversa y con un número elevado de pacientes crónicos institucionalizados. Por tanto, la conclusión global obtenida de que no hay dife-

Tabla 3	Escala QLS			
	Relaciones interpersonales	Rol instrumental	Función intrapsíquica	Puntuación total
Grupo de neurolépticos atípicos	26,57 (9,97)	14,37 (5,34)	30,97 (8,79)	71,86 (20,56)
Grupo de neurolépticos típicos	26,03 (10,58)	16,94 (5,47)	27,90 (9,37)	70,87 (22,78)
Grupo de ambos neurolépticos	28,08 (11,03)	13,67 (8,12)	27,67 (13,86)	69,42 (30,50)
Significación estadística intergrupos (ANOVA)	$p = 0,845$	$p = 0,130$	$p = 0,399$	$p = 0,949$

rencias relevantes en la CV es inválida y este resultado no podría extrapolarse a la población de esquizofrénicos en general.

En cualquier caso, según los datos obtenidos en nuestro estudio, el tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos de nueva generación se asocia significativamente con menores efectos adversos extrapiramidales que el tratamiento con antipsicóticos tradicionales. Es decir, no pudimos demostrar la hipótesis nula consistente en que las diferencias en los efectos adversos de los pacientes esquizofrénicos en tratamiento con neurolépticos atípicos y típicos eran debidas al azar. Este resultado es concordante con los datos ofrecidos repetidamente por la literatura.

Sin embargo, al contrario de lo que cabría esperar, la terapia con dichos antipsicóticos de nueva generación no se asocia con una mayor CV (el grupo de tratamiento con neurolépticos atípicos obtuvo una puntuación media en CV total y en función intrapsíquica superior a la del grupo de tratamiento con neurolépticos clásicos, pero las diferencias en absoluto son estadísticamente significativas). En suma, nuestro estudio demostraría la hipótesis nula de partida, según la cual las diferencias observadas en la CV de los pacientes esquizofrénicos tratados con neurolépticos atípicos y con neurolépticos típicos se deben al azar, no existiendo, por tanto, diferencias reales. Sin embargo, dado el carácter preliminar del estudio y las deficiencias metodológicas señaladas anteriormente, no pueden extraerse conclusiones generales sobre la eficacia y aceptación global de los antipsicóticos.

Creemos que la CV constituye un concepto amplio que depende de numerosos factores como la larga evolución de la enfermedad y la sintomatología negativa, características destacables en la población de nuestro trabajo. Estos y otros factores quizá sean tan valorados por los pacientes como los propios efectos secundarios del tratamiento. Ello es consecuente con la compleja interrelación que mantienen la CV y la esquizofrenia en la que, de acuerdo con la literatura³⁵, intervienen diversos factores:

- Factores comunes con otras enfermedades: la cronicidad, la falta de un tratamiento totalmente eficaz y los efectos adversos de los medicamentos.
- Factores propios del trastorno: la importante discapacidad, el estigma social que aún existe y la psicopatología. Respecto a esta última se ha señalado que el síndrome negativo correlaciona inversamente con la calidad de vida¹⁰.

Es decir, al menos en determinadas poblaciones es posible que no exista una relación causa-efecto directa entre la CV y los efectos secundarios de los antipsicóticos. Nuestros resultados se situarían en la línea de los obtenidos por Franz³¹ con respecto a la zotepina, neuroléptico atípico que no se mostró superior frente a haloperidol o la flufenazina.

Por ello estamos totalmente de acuerdo con algunos autores² cuando recomiendan cautela a la hora de basar las decisiones clínicas en los resultados que sobre CV y tipo de tratamiento antipsicótico empleado aportan los distintos trabajos llevados a cabo hasta el momento.

Nosotros nos encontramos actualmente analizando otras variables que pudieran influir en la CV de nuestra población de pacientes, variables tales como el tiempo de evolución de la enfermedad, el tipo de residencia (domicilio familiar, recursos intermedios o unidades de larga estancia), el posible consumo de tóxicos o no, la gravedad de la psicopatología o el deterioro cognitivo, entre otros. En cualquier caso consideramos de interés la realización de nuevos estudios al respecto con poblaciones más amplias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bech P. Problems in measurement quality of life in schizophrenia. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1990;44:77-9.
2. Bobes J, González MP, Fernández JM, Bascarán MT, Saiz PA, Martínez S, et al. Calidad de vida relacionada con el tratamiento antipsicótico. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(1):46-50.
3. Skantze K, Malm U, Dencker SJ, May PHR. Quality of life in schizophrenia. *Nord Psykiatr* 1990;44:71-5.
4. Lehman AF. The well-being of chronic mental patients. Assessing their quality of life. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:369-73.
5. Lehman AF, Postrado LT, Rachuba LT. Convergent validation of quality of life assessments for persons with severe mental illnesses. *Quality Life Res* 1993;2:327-33.
6. Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:118-24.
7. Sainfort F, Becker M, Diamond R. Judgments of quality of life of individuals with severe mental disorders: patient self-report versus provider perspectives. *Am J Psychiatry* 1996;153:497-502.
8. Heinrichs DW, Hanlon ET, Carpenter WT. The quality of life scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schiz Bull* 1984;10:388-98.
9. Lehman AF. A quality of life interview for the chronically mentally ill (QOLI). *Eval Prog Planning* 1988;11:51-62.
10. Bobes J, González MP, Bousoño M. Calidad de vida en psiquiatría. En: Barcia D, editor. *Tratado de Psiquiatría*. Madrid: Arán Editores, 2000;831-43.
11. Giner J, Ibáñez E, Baca E, Bobes J, Leal C, Cervera S. Desarrollo del Cuestionario Sevilla de Calidad de Vida (CSCV). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25(2):11-23.
12. Bow-Thomas CC, Velligan DI, Miller AL, Olsen J. Predicting quality of life from symptomatology in schizophrenia at exacerbation and stabilization. *Psychiatry Res* 1999;86:131-42.
13. Ho BC, Nopoulos P, Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry* 1998;155:1196-201.
14. Tollefson GD, Andersen SW. Should we consider mood disturbance in schizophrenia as an important determinant of quality of life. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):23-9.

15. Herrán A, Sierra-Biddle D, Cuesta MJ, Sandoya M, Díez-Manrique JF, Vázquez-Barquero JL. Determinantes de la calidad de vida en pacientes con esquizofrenia crónica. I Congreso Virtual de Psiquiatría, 2001.
16. Kemmler G, Holzner B, Neudorfer Ch, Schwitzer J, Meise U. What constitutes overall life satisfaction of chronic schizophrenic outpatients? Results of a pilot study using the lancashire quality of life profile. *Quality Life Res* 1995;4:445-6.
17. Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, Larkin C, et al. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:118-24.
18. Morcillo L, Barcia D, Borgonós E. Esquizofrenia: calidad de vida y años de evolución. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1995;23:293-8.
19. Sullivan G, Wells KB, Leake B. Clinical factors associated with better quality of life in a seriously mentally ill population. *Hosp Commun Psych* 1992;43:794-8.
20. Barcia D, Morcillo L, Borgonós E. Esquizofrenia, calidad de vida y formas clínicas. *An Psiquiatría* 1995;11(3):81-7.
21. Baker F, Intagliata J. Quality of life in the evaluation of community support systems. *Eval Program Planning* 1982;5:69-79.
22. Simpson CJ, Hyde CE, Faragher EB. The chronically mentally ill in community facilities. A study of quality of life. *Br J Psychiatry* 1989;154:77-82.
23. Mercier C, Renaud C, Desbiens F, Gervais S. The contribution of services to the quality of life of psychiatric patients in the community. Ottawa: Health and Welfare Canada, 1990.
24. Mercier C, King S. A latent variable causal model of the quality of life and community tenure of psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:72-7.
25. Bigelow DA, McFarland BH, Olson MM. Quality of life of community mental health programs clients: validating a measure. *Community Mental Health J* 1991;27:43-55.
26. Lehman AF, Possidente S, Hawker F. The quality of life of chronic patients in a state hospital and in community residences. *Hosp Commun Psych* 1986;37(9):901-7.
27. Lehman AF, Slaughter JG, Myers CP. Quality of life in alternative residential settings. *Psychiatric Quarterly* 1991;62:35-49.
28. Cobi A. Estudio comparativo de la calidad de vida en pacientes esquizofrénicos según la condición de tratamiento. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 1990;17(5):201-18.
29. Barcia D, Ayuso JL, Herraiz ML. Calidad de vida en pacientes esquizofrénicos tratados con risperidona. *An Psiquiatría* 1996;12(10):403-12.
30. Bobes J, Gutiérrez M, Gilbert J. Calidad de vida y discapacidad en pacientes esquizofrénicos crónicos en tratamiento con risperidona y previamente tratados con neurolepticos depot. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27(4):229-34.
31. Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1997;170:422-5.
32. Rosenheck RA, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, et al. Department of veterans affairs cooperative study group on clozapine in refractory schizophrenia. A comparison of clozapine and haloperidol in the treatment of hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337:809-15.
33. Revicki DA, Haley J, Hamilton S, Genduso L, Beasley C. Quality of life outcomes for olanzapine and haloperidol treatment for schizophrenia and other psychotic disorders: results on an international randomized clinical trial. Presentación en la 4th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research. Viena, 1997.
34. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacol* 1998;18:41-9.
35. Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Awad AG. Quality of life measurement during antipsychotic drug therapy of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:267-74.