

Revisión actualizada de recomendaciones para el tratamiento de la esquizofrenia en un instituto especializado: enfoque en terapias farmacológicas y psicosociales

Updated review of treatment guidelines for schizophrenia in a specialized institute: focus on pharmacological and psychosocial therapies

Joshep Revilla-Zúñiga^{1, 2, a} , Abel Sagástegui-Soto^{1, 3, a} , María Carazas-Vera^{3, a} , Alfredo Saavedra-Castillo^{1, 3, a} 

RESUMEN

Citar como:

Revilla-Zúñiga J, Sagástegui-Soto A, Carazas-Vera M, Saavedra-Castillo A. Revisión actualizada de recomendaciones para el tratamiento de la esquizofrenia en un instituto especializado: enfoque en terapias farmacológicas y psicosociales. *Rev Neuropsiquiatr.* 2025; 88(2): 147-167. DOI: 10.20453/rnp.v88i2.6248

Recibido: 14-01-2025

Aceptado: 17-03-2025

En línea: 26-06-2025

Correspondencia:

Joshep Revilla-Zúñiga
✉ joshep.revilla.z@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista de Neuro-Psiquiatría

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo y heterogéneo. El artículo presenta una revisión actualizada de las principales recomendaciones farmacológicas y psicosociales en el manejo de los pacientes adultos con esquizofrenia en un establecimiento de salud de nivel III-2 en el Perú. Se trata de una revisión no sistemática de la literatura en PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Cochrane Library, Science Direct y Google Scholar. La esquizofrenia en el adulto requiere el abordaje farmacológico con antipsicóticos que pueden ser usados por vía oral, vía parenteral de acción rápida o vía parenteral de acción prolongada. Antes de su inicio y durante el tratamiento, se recomiendan exámenes basales periódicos. El uso de escalas permite evaluar la respuesta antipsicótica. Se recomienda evaluar regularmente los efectos colaterales/adversos de estos psicofármacos, tales como los síntomas extrapiramidales. Para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, se recomienda el uso de clozapina. En el abordaje psicoterapéutico, destaca la terapia cognitivo-conductual en sus modalidades individual y grupal. El manejo de la esquizofrenia requiere un abordaje farmacológico individualizado y otro, no farmacológico, que involucre a la persona y su contexto social.

Palabras clave: trastornos esquizofrénicos; psicosis paranoides; niveles de atención de salud; servicios de salud; mejores prácticas.

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Lima, Perú.

² Contextual Roots. Lima, Perú.

³ Instituto Nacional de Salud Mental «Honorio Delgado-Hideyo Noguchi». Lima, Perú.

^a Médico psiquiatra.

ABSTRACT

Schizophrenia is a complex and heterogeneous mental disorder. This article presents an updated review of the main pharmacological and psychosocial recommendations for the management of adult patients with schizophrenia in a level III-2 healthcare facility in Peru. Non-systematic review of the literature recorded on PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Cochrane Library, ScienceDirect, and Google Scholar. The management of schizophrenia in adults requires a pharmacological approach with antipsychotics, which can be administered through oral, rapid-acting or long-acting parenteral routes. Before starting and during the treatment, periodic baseline examinations are recommended. The use of scales also allows the evaluation of antipsychotic response. Regular assessment of adverse/secondary events, such as extrapyramidal symptoms, is recommended. In treatment-resistant schizophrenia, the use of clozapine is recommended. From the psychotherapeutic perspective, individual and group cognitive-behavioural therapy approaches stand out. The clinical management of schizophrenia involves an individualized pharmacological modality, and a non-pharmacological approach that involves both the patient and his/her social context.

Keywords: schizotypal disorders; paranoid psychoses; health care levels; health services; best practices.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más frecuente que afecta a uno de cada cien personas a lo largo de la vida (1). El riesgo de morir en las personas con este trastorno es de dos a tres veces mayor que la población general (2). Su etiología se considera multicausal, con la interacción entre diversos genes y el entorno, correspondiendo a un modelo poligénico, con un índice de heredabilidad del 50-80 % (3). El uso de sustancias psicoactivas, particularmente cannabis, incrementa el riesgo de desarrollarla (4).

Usualmente, inicia en la adolescencia y puede tener un curso deteriorante que impacta en la calidad de vida de las personas que lo padecen, por ello la importancia de iniciar un tratamiento temprano que disminuya el riesgo de discapacidad a largo plazo (5). Los porcentajes de recaídas luego de un primer episodio son altos, hasta un 80 % luego de 5 años, mientras que la completa remisión ocurre solo en un tercio de los pacientes (6). Las recaídas están asociadas a una menor respuesta al tratamiento o resistencia, persistencia de síntomas y deterioro funcional progresivo (7).

Se han involucrado diversos sistemas de neurotransmisores, no solo dopaminérgico, sino también serotoninérgico, colinérgico y glutamatérgico; además, se han señalado mecanismos asociados a neuroinflamación, estrés oxidativo y segundos mensajeros (8).

La elección del antipsicótico y la terapéutica del paciente debe ser individualizada y monitorizada para evaluar la respuesta (efectividad) y la presencia de efectos adversos (tolerabilidad) (9). Se han desarrollado guías para el tratamiento de este trastorno a nivel mundial (10). En el Perú, se cuenta con la guía del Hospital Víctor Larco Herrera, aprobada en 2018 (11).

La presente revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar las recomendaciones más recientes sobre el tratamiento de la esquizofrenia, abarcando tanto intervenciones farmacológicas como psicosociales. Con ello, se busca proporcionar un enfoque integral, basado en la evidencia, para el manejo de pacientes adultos en un instituto especializado en salud mental.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión narrativa, se examinó la evidencia disponible sobre el tratamiento farmacológico y las intervenciones psicosociales para el manejo de la esquizofrenia en el adulto. Fueron consultadas las siguientes bases de datos: PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Cochrane Library, ScienceDirect y Google Scholar. Los términos utilizados para la búsqueda fueron los siguientes: «schizophrenia», «psychotic disorders», «treatment guidelines», «clinical guidelines», «antipsychotic», «antipsychotic agents», «clozapine», «psychosocial intervention». Se tuvo preferencia por los artículos de reciente publicación en inglés.

DISCUSIÓN

Medidas generales y preventivas

Objetivos de la intervención

La intervención en los pacientes con esquizofrenia tiene tres objetivos (9):

1. Reducir o eliminar los síntomas.
2. Mantener la recuperación.
3. Maximizar la calidad de vida y el funcionamiento global de la persona.

Fases del tratamiento

Para propósitos de la revisión, el curso del tratamiento de las personas con esquizofrenia se divide en dos fases (9, 10, 12, 13):

1. Fase aguda: Empieza con el primer episodio psicótico o la exacerbación de uno nuevo. Para los casos de agitación psicomotriz, se recomienda el uso de antipsicóticos parenterales junto a una benzodiazepina (tabla 7). Las recomendaciones para el tratamiento en la fase aguda se dividen en dos:

- *Primer episodio:* Se recomienda monoterapia antipsicótica y la dosis mínima efectiva. Para la elección del antipsicótico se debe considerar las características de los síntomas, el riesgo de eventos adversos y metabólicos y la preferencia del paciente. Se considera respuesta cuando existe una mejoría de síntomas de al menos el 20 % a través del uso de una escala como la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Se recomienda continuar con la medicación una vez resuelto el episodio.
- *Múltiples episodios:* Se recomienda valorar la respuesta previa, los efectos adversos y la adherencia a la medicación antipsicótica. Puede requerir mayor dosis para alcanzar una respuesta. Es una opción el cambio a un antipsicótico de larga acción o de depósito.

2. Fase de mantenimiento: Inicia cuando se evidencia una mejoría de síntomas con la medicación antipsicótica. Tiene como objetivo la prevención de la recurrencia de síntomas, así como la optimización del funcionamiento y la calidad de vida. En esta fase, se recomienda continuar

con el tratamiento antipsicótico, ya que previene recaídas, hospitalizaciones y muerte. Se recomienda continuar con el antipsicótico que generó respuesta en la fase aguda. Se sugiere valorar la eficacia, los efectos adversos y la adherencia a la medicación antipsicótica, además de considerar los objetivos de recuperación del paciente y los beneficios y daños de los cambios en la dosis de la medicación antipsicótica.

Intervenciones psicosociales

De acuerdo con el criterio médico, se solicitarán las intervenciones psicológicas o sociales correspondientes:

1. Intervenciones psicológicas (13-21)

- Desarrollar una alianza terapéutica con el paciente desde los inicios de su enfermedad psicótica.
- Ayudar en la toma de conciencia de la enfermedad a través de la psicoeducación individual.
- Incentivar la adherencia al tratamiento farmacológico, así como la continuidad de las intervenciones psicológicas.
- Orientación en torno a la prevención de la recaída, así como la derivación oportuna al psiquiatra en caso de necesidad de ajuste de tratamiento farmacológico.
- Terapia cognitivo-conductual (Cognitive-Behavioral Therapy, o CBT por sus siglas en inglés) para los síntomas psicóticos residuales y mejorar el funcionamiento social.
- Rehabilitación cognitiva para la mejora de los síntomas cognitivos (atención, memoria, función ejecutiva, cognición social o metacognición) y el funcionamiento psicosocial.
- Intervenciones grupales, como la terapia cognitivo-conductual grupal y el entrenamiento metacognitivo.
- Abordaje familiar, que incluya la psicoeducación familiar sobre la esquizofrenia y las estrategias de afrontamiento.
- Enseñar estrategias compensatorias, como el uso de diarios, recordatorios y modificaciones del entorno.
- Desarrollar programas para la cognición social, como el entrenamiento metacognitivo o el entrenamiento en habilidades sociales.

- Implementar terapia de aceptación y compromiso (Acceptance and Commitment Therapy, o ACT por sus siglas en inglés) y *mindfulness* (conciencia plena) en espacios terapéuticos grupales.
- Entrenar en técnicas de relajación y manejo del estrés.
- Evaluación psicológica de perfiles de personalidad y de nivel intelectual en los casos que lo requieran.
- Rehabilitación vocacional de acuerdo con la valoración del caso.
- Implementar otras terapias: terapia de arte, terapia de música, terapia narrativa, terapia enfocada en soluciones.

2. Intervenciones sociales (9, 14, 22-25)

- Desarrollar una alianza terapéutica con el paciente y su familia.
- Evaluar el funcionamiento psicosocial, con la identificación de las áreas de necesidad.
- Proporcionar el apoyo continuo, ayudando a los pacientes a establecer y mantener las redes de apoyo social.
- Desarrollar estrategias para el abordaje multidisciplinario a través del tratamiento asertivo comunitario (Assertive Community Treatment).
- Implementar psicoterapia individual de apoyo.
- Intervenciones de apoyo y colocación individual para el empleo (Individual Placement and Support, IPS por sus siglas en inglés).
- Identificar las necesidades del paciente, además de acompañar en el proceso de vivienda, actividades de ocio, quehaceres diarios y acceso al empleo.
- Identificar situaciones de alto riesgo de abandono familiar, especialmente en contextos de hospitalización, y hacer las intervenciones oportunas en coordinación con el equipo multidisciplinario.
- Identificar situaciones de riesgo familiar, que requieran la intervención social por parte del equipo multidisciplinario.
- Brindar psicoeducación familiar (incluye educación sobre el trastorno, entrenamiento en habilidades de comunicación y resolución de problemas, así como reconocimiento del soporte social).

- Proveer consejería legal en algunas situaciones específicas.

Las intervenciones descritas pueden ser aplicadas por cualquier profesional de un equipo multidisciplinario (médico, enfermera, psicólogo, trabajadora social), de acuerdo con su organización y disponibilidad de recursos.

Escalas

Por otro lado, parte del proceso del manejo es complementar la valoración clínica con el uso de escalas, las cuales se describen a continuación:

1. Escala de Síndromes Positivos y Negativos (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)

Esta escala fue desarrollada por Kay et al. en 1987. Está conformada por 30 ítems agrupados en síntomas positivos (7 ítems), síntomas negativos (7 ítems) y la Escala de Psicopatología General (16 ítems). Cada ítem está constituido por una escala de puntos de severidad: 1 = ausente; 2 = mínimo; 3 = leve; 4 = moderado; 5 = moderado-severo; 6 = severo; 7 = extremo. Esta escala está basada en un período específico de la enfermedad, usualmente la semana previa. Utiliza la información de la entrevista clínica psiquiátrica semiestructurada que dura 30-40 minutos (26, 27). Asimismo, es considerada el *gold standard* para la evaluación de la eficacia del tratamiento antipsicótico (28).

2. Escala de Síntomas Positivos y Negativos de 6 ítems (PANSS-6)

Es una forma abreviada del PANSS de 30 ítems. Se trata de una herramienta de valoración de síntomas en la esquizofrenia. Un valor total menor a 14 indica remisión (29).

3. Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)

Es un instrumento de evaluación breve sobre el funcionamiento global del paciente. Proporciona una medida resumen en general, que es determinada por el clínico y que considera la información concerniente sobre la historia del paciente, los factores psicosociales, la conducta, los síntomas y el impacto de estos sobre el funcionamiento. Comprende dos medidas complementarias: la severidad y la mejoría

de la psicopatología, que en ambos casos el rango va desde 1 a 7. La escala es una medida dependiente del estado de los siete días previos, que incluye el día de la evaluación (30).

Terapéutica

Recomendaciones generales (9, 31-34)

- Tratamiento antipsicótico para las personas con esquizofrenia (figura 3).
- Valoración de la efectividad y tolerabilidad de los antipsicóticos en las personas con esquizofrenia.
- Tratamiento con medicación antipsicótica para personas con esquizofrenia que han presentado mejoría de síntomas con un antipsicótico.
- Continuar con el antipsicótico que produjo la mejoría de los síntomas.
- Mantener la dosis antipsicótica a la cual se observó respuesta clínica.
- Que las personas con esquizofrenia resistente al tratamiento reciban clozapina.
- En los pacientes que no respondan a clozapina, se recomienda realizar el dosaje de este antipsicótico. Los valores recomendados son mayores a 350 ng/mL.
- Se requieren mayores dosis para el tratamiento de los episodios agudos en comparación con el primer episodio.
- Administración de clozapina para las personas con esquizofrenia con riesgo suicida que persiste a pesar de otros tratamientos.
- Administración de clozapina para personas con esquizofrenia con conducta agresiva que persiste a pesar de otros tratamientos.
- Que las personas con esquizofrenia que no responden a clozapina sean consideradas para terapia electroconvulsiva.
- Que las personas con esquizofrenia con historia de mala o desconocida adherencia a la medicación, o por elección propia, reciban antipsicóticos de larga acción (depósito) (figura 5).

- Individualizar el tratamiento antipsicótico, que incluya:
 - Dialogar con la persona sobre los efectos adversos que puede tolerar. Realizar el registro respectivo.
 - Registrar la indicación, los beneficios y efectos adversos esperados de la medicación antipsicótica vía oral, y el tiempo esperado para la remisión de síntomas y recuperación.
 - Al inicio del tratamiento, brindar la dosis mínima efectiva e incrementar lentamente dentro del rango terapéutico recomendado.
 - Explicar y registrar las razones para uso de dosis fuera de los rangos recomendados.
 - Registrar el motivo para continuar, cambiar o suspender la medicación, y los efectos de tales cambios.
 - Llevar a cabo una prueba del antipsicótico en dosis óptima durante 4 a 6 semanas.
- Monitorear y registrar de manera regular y sistemática:
 - Respuesta al tratamiento antipsicótico (cambios en síntomas y en la conducta).
 - Efectos adversos del tratamiento y su impacto en la funcionalidad.
 - Aparición de trastornos del movimiento.
- Usar benzodiazepinas o antihistamínicos como agentes adyuvantes si hay riesgo o angustia producida por excitación, hostilidad, insomnio o ansiedad severa.

Recomendaciones para un primer episodio psicótico de la esquizofrenia

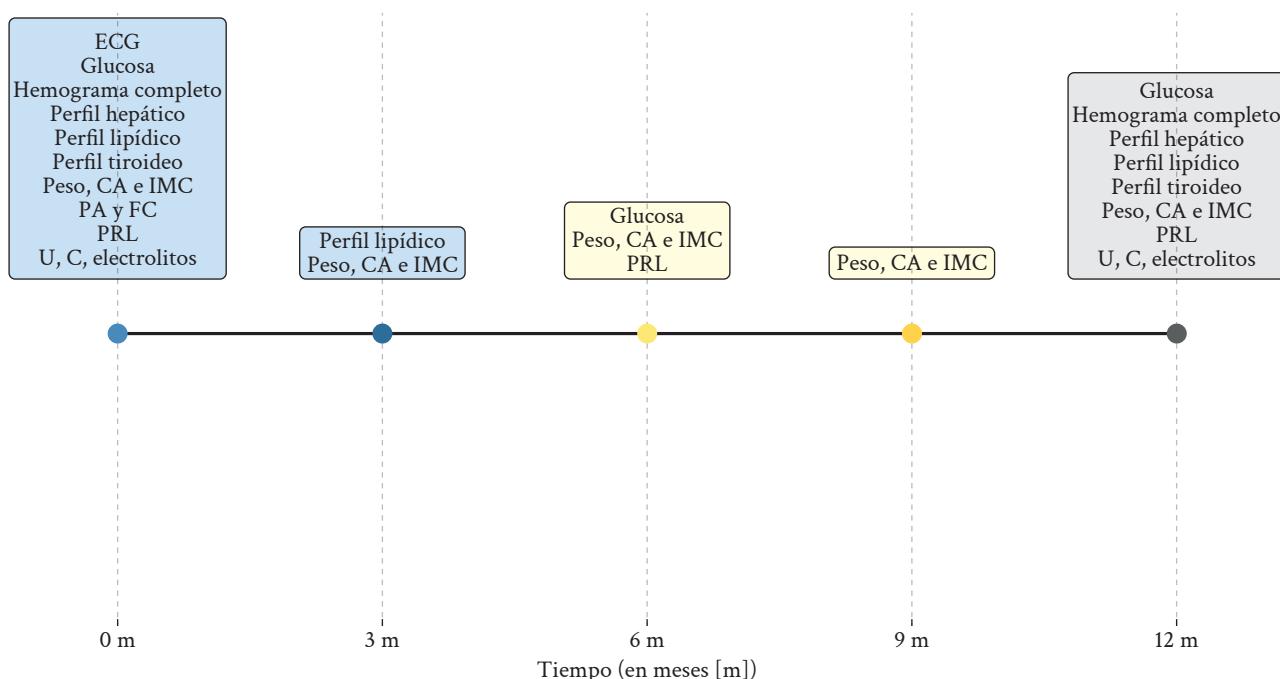
1. Antes de iniciar la medicación antipsicótica (31-33)

Se recomienda la obtención y el registro de los siguientes exámenes basales (tabla 1 y figura 1):

Tabla 1. Monitoreo.

Parámetro/prueba	Frecuencia sugerida
Creatinina fosfoquinasa (CPK)	Basal si hay sospecha de síndrome neuroléptico maligno
Electrocardiograma (ECG)	Basal y cuando se haya alcanzado la dosis objetivo en la admisión a hospitalización, y antes del alta si se ha cambiado la dosificación de la medicación
Glucosa plasmática	Basal, a los 4-6 meses y luego anualmente
Hemograma completo	Basal y anualmente (En el caso de clozapina ver figura 2)
Perfil hepático	Basal y anualmente
Perfil lipídico	Basal, a los 3 meses y luego anualmente
Perfil tiroideo	Basal y anualmente
Peso, circunferencia abdominal (CA) e índice de masa corporal (IMC)	Basal, cada 3 meses el primer año y luego anualmente
Presión arterial (PA) y pulso (FC)	Basal, frecuentemente durante la titulación de la dosis y cambio de dosis
Prolactina (PRL)	Basal, a los 6 meses y luego anualmente
Urea (U), creatinina (C) y electrolitos	Basal y luego anualmente
Examen de embarazo*	Basal
Evaluación del estado nutricional, dieta y nivel de actividad física	Basal, cada 3 meses el primer año y luego anualmente
Evaluación de algún trastorno del movimiento	Basal, cada 3 meses el primer año y luego anualmente
Evaluación neurológica	Basal y luego según la evolución clínica

*Mujeres en edad fértil.

**Figura 1.** Frecuencia de monitoreo de exámenes basales (en meses).

Fase 1	Fase 2	Fase 3
Monitoreo semanal	Monitoreo mensual	Monitoreo trimestral
Semanas 1-18 Una vez por semana	Semanas 19-52 Una vez al mes	A partir del segundo Año Cada tres meses

Figura 2. Protocolo de monitoreo hematológico-clozapina (35, 36).

2. Factores que influyen en la elección del antipsicótico (9)

a) Formulación disponible del medicamento

- La elección de la medicación debe valorar los concentrados orales o las tabletas de disolución rápida.
- Se puede preferir el uso de antipsicóticos de larga acción (depósito) en los pacientes con un pobre cumplimiento de la medicación o adherencia desconocida a la misma.
- Se recomienda el uso de las formulaciones parenterales de acción rápida por un breve tiempo en los pacientes que son incapaces de tomar medicación vía oral o en estado de agitación psicomotriz (tabla 7).

b) Interacciones con otros medicamentos y metabolismo

- Se pueden generar mayores efectos adversos cuando se usan múltiples medicamentos: sedación y efectos anticolinérgicos.
- La mayoría de antipsicóticos se unen a proteínas plasmáticas: tener precaución en el uso concomitante de medicamentos con unión a proteínas.
- Interacciones a nivel de las enzimas del citocromo P450 (CYP): se puede generar inducción o inhibición de la actividad de las enzimas CYP, alterando los niveles de los antipsicóticos.
- El uso de tabaco y marihuana induce el CYP1A2, con la consecuente disminución de los niveles de los medicamentos que se metabolizan a través de esta vía.

- Diferencias genéticas en la actividad metabólica enzimática: polimorfismos en CYP2D6, polimorfismos del gen B1 (ABCB1) de la subfamilia de casetes de unión a ATP.

- Algunos etiquetados de antipsicóticos recomiendan ajuste de la dosis basado en el estado metabolizador del paciente, a través de pruebas farmacogenéticas.

c) Propiedades farmacocinéticas

- Presencia de comida en el estómago: algunos antipsicóticos son afectados por este motivo.
- Vida media: antipsicóticos con vida media corta requieren dosificaciones divididas, a diferencia de los antipsicóticos con vida media cercana a las 24 horas.
- Precaución con antipsicóticos de vida media larga en adultos mayores, personas con uso concomitante de medicamentos que afectan el metabolismo del antipsicótico, personas con insuficiencia renal o hepática.

d) Tolerabilidad-efectos adversos

- Acatisia, aumento de peso, sedación, hipotensión ortostática, disfunción sexual: algunos efectos adversos específicos pueden dificultar la adherencia a la medicación o la funcionalidad en la persona.
- Presencia de enfermedades médicas concomitantes (diabetes, arritmia cardiaca, epilepsia): algunos antipsicóticos pueden exacerbar estos problemas de salud.
- Adultos mayores: más sensibles a disquinesia tardía, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos.

Antipsicóticos y dosis

En las siguientes tablas se describen las dosis de los antipsicóticos vía oral y de depósito, así como las equivalencias y las opciones de tratamiento para la agitación psicomotriz:

Tabla 2. Dosis antipsicótica mínima efectiva para un primer episodio (31).

Psicofármaco	Primer episodio (dosis al día)
Antipsicóticos de primera generación	
Clorpromazina	200 mg
Haloperidol	2 mg
Sulpiride	400 mg
Trifluoperazina	10 mg
Antipsicóticos de segunda generación	
Amisulpride	300 mg
Aripiprazol	10 mg
Olanzapina	5 mg
Quetiapina	150 mg*
Risperidona	2 mg

*Se pueden usar mayores dosis.

Tabla 3. Dosis antipsicótica mínima efectiva para múltiples episodios (31).

Psicofármaco	Múltiples episodios (dosis al día)
Antipsicóticos de primera generación	
Clorpromazina	300 mg
Haloperidol	4 mg
Sulpiride	800 mg
Trifluoperazina	15 mg
Antipsicóticos de segunda generación	
Amisulpride	400 mg
Aripiprazol	10 mg
Olanzapina	7,5 mg
Quetiapina	300 mg
Risperidona	4 mg

Tabla 4. Dosis antipsicótica máxima (9, 31, 37, 38).

Psicofármaco	Dosis máxima (dosis al día)
Antipsicóticos de primera generación (vía oral)	
Clorpromazina	1000-2000 mg
Haloperidol	20 mg
Sulpiride	2400 mg
Trifluoperazina	20-50 mg
Antipsicóticos de segunda generación (vía oral)	
Amisulpride	1200 mg
Aripiprazol	30 mg
Clozapina	900 mg
Olanzapina	20-30 mg
Quetiapina	750-1200 mg
Risperidona	8-16 mg

Tabla 5. Antipsicóticos de larga acción (31).

Psicofármaco	Rango de dosis	Intervalo de dosis
Decanoato de haloperidol	50-300 mg/ 4 semanas	4 semanas
Decanoato de flufenazina	12,5 mg/ 2 semanas a 100 mg/ 2 semanas	2-5 semanas
Palmitato de paliperidona	50-150 mg/ 30 días	Mensual
Risperidona microesferas	25-50 mg/ 2 semanas	2 semanas

Tabla 6. Equivalencia de antipsicóticos (31).

Psicofármaco	Dosis equivalente (consenso)
Antipsicóticos de primera generación (vía oral)	
Clorpromazina	100 mg
Haloperidol	2 mg
Sulpiride	200 mg
Trifluoperazina	5 mg
Antipsicóticos de segunda generación (vía oral)	
Amisulpride	400 mg
Aripiprazol	15 mg
Olanzapina	10 mg
Quetiapina	400 mg
Risperidona	4 mg

Tabla 7. Opciones de tratamiento farmacológico en la agitación psicomotriz (9, 39).

Psicofármaco	Dosis	Comentario
Antipsicóticos (vía oral)		
Olanzapina	5-10 mg	
Risperidona	1-3 mg	
Quetiapina	50-100 mg	
Aripiprazol	15-30 mg	
Haloperidol	5 mg	
Antipsicóticos (vía intramuscular)		
Haloperidol	5-20 mg	Se puede administrar 2-5 mg intramuscular cada 4-8 horas.
Olanzapina	2,5-10 mg	Máxima dosis: 30 mg/d. No se recomienda uso concomitante de benzodiazepinas por vía parenteral por riesgo de sedación excesiva y depresión cardiorrespiratoria.
Ziprasidona	20 mg	Máxima dosis: 40 mg/d
Benzodiazepinas (vía oral)		
Clonazepam	1-2 mg	
Diazepam	5-10 mg	Estos psicofármacos se pueden usar en abstinencia de alcohol o de benzodiazepinas.
Lorazepam	1 mg	
Benzodiazepinas (vía intramuscular)		
Midazolam	5 mg	
Diazepam	5-10 mg	

Clozapina (9, 13, 31-33, 36, 40, 41)

- La clozapina es el antipsicótico que más evidencia científica tiene en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento.
- Tiene aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) para los pacientes con esquizofrenia que son refractarios al tratamiento y con conducta suicida recurrente.
- Se recomienda iniciar con una dosis de 25 mg/d por las noches. Luego realizar incrementos de 25-50 mg/d, para alcanzar una dosis objetivo de 300-450 mg/d entre 2-3 semanas.
- Se debe esperar entre 2-3 semanas con la dosis objetivo antes de realizar incrementos en la dosis, valorando en todo momento si presenta efectos adversos significativos.
- Si el paciente requiere dosis mayores a 300-450 mg/d, se recomienda incrementos de 50-100 mg cada semana (31). La dosis máxima de clozapina es de 900 mg/d; sin embargo, las dosis mayores o igual a 500 mg/d se relacionan con el síndrome convulsivo.

- Se recomienda conseguir niveles séricos mayores de 350 ng/mL (o 1070 nmol/L) si el paciente no presenta una respuesta clínica durante 3 semanas.
- Se recomienda, en general, mantener la dosis de clozapina al menos 8 semanas para valorar la respuesta clínica cuando los niveles terapéuticos han alcanzado los 350 ng/mL.
- Se recomienda obtener los niveles séricos de clozapina en un estado estable (≥ 3 días luego de un cambio de dosis), con un lapso de 12 horas luego de la última dosis. Se puede llegar a niveles de hasta 1000 ng/mL (o 3057 nmol/L) si no hay respuesta y el paciente no presenta efectos adversos significativos. Son muy pocos los pacientes que responden a un nivel mayor a 1000 ng/mL. En caso de no contar con el dosaje sérico de clozapina, las decisiones dependen de la evolución clínica.
- En cuanto al impacto de la clozapina, los estudios han obtenido una tasa de respuesta entre el 30 al 60 % en los pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento. Esta proporción podría ser mayor si se usa de forma oportuna este trastorno, sin la necesidad de probar otros esquemas farmacológicos cuando ya está determinada una esquizofrenia refractaria al tratamiento.

- Los efectos adversos suelen ser más comunes y severos al inicio del tratamiento, además son dosis-dependiente, y están relacionados con la velocidad a la que se aumenta la dosis. Por lo tanto, se recomienda una titulación lenta (2-3 semanas) para evitar convulsiones, hipotensión ortostática y sedación excesiva.
- Puede ser necesario realizar titulaciones más lentas en personas muy sensibles a los eventos adversos relacionados con la dosis, adultos mayores, personas muy jóvenes, individuos con discapacidad física y en personas sensibles a los efectos adversos de otros antipsicóticos. Si aparecen efectos intolerables, se debe reducir la dosis a la previamente tolerada y luego incrementar a un ritmo más lento.
- Si el paciente deja de tomar clozapina por menos de 2 días, debe reiniciar a la dosis previa.
- Si el paciente deja de tomar clozapina 48 horas o más, debe empezar nuevamente con la dosis de 25 mg/día e incrementarla según su tolerancia, de una manera más rápida que la dosificación inicial.

Esquizofrenia refractaria a la clozapina (42)

En la práctica clínica, entre el 40-70 % de los pacientes tienen una pobre respuesta a la clozapina. Por lo tanto, es necesario reconocer la esquizofrenia refractaria a clozapina (Clozapine-Resistant Schizophrenia, CRS por sus siglas en inglés). En la tabla 8 se describen los criterios:

Tabla 8. Criterios de esquizofrenia refractaria a clozapina.

Característica	Descripción
Dosis	200-500 mg/d
Niveles séricos	$\geq 350 \text{ ng/mL}$
Duración	2 meses para pacientes agresivos o con conducta autolesiva 3 meses para pacientes con síntomas positivos 4 meses para pacientes con síntomas negativos y cognitivos
Adherencia	$\geq 80\%$ de la dosis prescrita
Severidad	Severidad moderada de síntomas
Funcionalidad	Deterioro funcional moderado
No respuesta	<20 % de disminución en los síntomas y una mínima respuesta en la funcionalidad

En los escenarios de esquizofrenia refractaria a la clozapina, se recomienda la potenciación de este antipsicótico (31, 43-45). En la tabla 9, se resumen los medicamentos y las dosis recomendadas:

Tabla 9. Estrategias de potenciación de clozapina.

Antipsicótico	Dosis
Amisulpride	400-800 mg/d
Aripiprazol	15-30 mg/d
Haloperidol	2-3 mg/d
Lamotrigina	25-300 mg/d
Omega-3	2-3 g EPA al día
Risperidona	2-6 mg/d
Sulpiride	400 mg/d
Topiramato	50-300 mg/d
Valproato de sodio	400-800 mg/d
Ziprasidona	80-160 mg/d
Mirtazapina	30 mg/d
Terapia electroconvulsiva	-

Efectos adversos o colaterales con el tratamiento antipsicótico (9, 13, 33, 34, 46-50)

A continuación, se presentan tablas con los principales síntomas extrapiramidales inducidos por los antipsicóticos:

Tabla 10. Distorción aguda.

Parámetro	Descripción
Frecuencia	35 %
Manifestaciones	Espasmos prolongados involuntarios de los músculos de los ojos, cabeza, lengua, cuello, extremidades o tronco.
Tiempo de inicio	Desde horas hasta los 5 días.
Factores de riesgo	Hombres Menores de 30 años Altas dosis de antipsicóticos de alta potencia
Tratamiento	IM: biperideno 5 mg o difenhidramina 50 mg Opcional: diazepam 10 mg EV Puede requerir biperideno vía oral para evitar recurrencia hasta reducir la dosis del antipsicótico causante o cambio a uno con menor riesgo de distonía. Considerar profilaxis con biperideno en pacientes que reciben antipsicóticos de alta potencia vía intramuscular, como el haloperidol.

Tabla 11. Acatisia.

Parámetro	Descripción
Frecuencia	23 % a los 7 días y 31 % a las 2 semanas.
Manifestaciones	Experiencia subjetiva de intranquilidad, asociada a una necesidad imperiosa de moverse.
Tiempo de inicio	De forma gradual de días a semanas, aunque puede ser agudo.
Factores de riesgo	Relacionado a la dosis y velocidad de incremento del antipsicótico.
	Asociado a los antipsicóticos de alta potencia y aripiprazol.
Tratamiento	Disminuir dosis antipsicótica Cambiar de antipsicótico Se puede usar cualquiera de las siguientes estrategias: Mirtazapina (15 mg/d) por 5 días o más Biperideno (2,5-12 mg/d) por 14 días Vitamina B6 (600 mg/d) por 5 días o más Propranolol (20-120 mg/d) por 8 días En casos severos: diazepam vía endovenosa

Tabla 12. Parkinsonismo.

Parámetro	Descripción
Frecuencia	20-35 %
Manifestaciones	Tremor parkinsoniano, rigidez muscular (en tubo de plomo, en rueda dentada), acinesia o bradicinesia, postura encorvada, salivación excesiva, caminar arrastrando los pies. Síndrome del conejo: movimiento involuntario de los labios y músculos periorales.
Tiempo de inicio	5-90 días
Factores de riesgo	Mujeres Adultos mayores Rigidez preexistente Virus de inmunodeficiencia humana
Tratamiento	Disminuir la dosis antipsicótica. Cambiar a un antipsicótico con menor riesgo de parkinsonismo. Uso concomitante de anticolinérgicos (biperideno 2-6 mg/d). Los anticolinérgicos deben ser retirados luego de 4-6 semanas para evaluar el desarrollo de la tolerancia a los efectos parkinsonianos.

Tabla 13. Discinesia tardía.

Parámetro	Descripción
Frecuencia	24 %
Manifestaciones	Movimientos involuntarios atetoides o coreiformes (duran al menos unas pocas semanas) que, generalmente, se presentan a nivel facial (movimientos orofaciales y lingüales): lengua, parte inferior de la cara y mandíbula. También se pueden apreciar en las extremidades, así como en los músculos faríngeos, diafragmáticos o del tronco. Lo más común son las gesticulaciones, el chasquido/fruncimiento del labio, los movimientos de lengua como protrusión, masticación y movimientos laterales de la mandíbula, y el parpadeo excesivo.
Tiempo de inicio	Meses a años
Factores de riesgo	<p>Edad mayor de 55 años</p> <p>Mujer</p> <p>Presencia de un trastorno afectivo</p> <p>Discapacidad intelectual</p> <p>Daño a nivel del sistema nervioso central</p> <p>Historia previa o actual de los principales síntomas extrapiramidales</p> <p>Interrupciones continuas del antipsicótico</p>
Tratamiento	<p>Cambiar a un antipsicótico con menor riesgo de discinesia tardía (quetiapina, clozapina).</p> <p>Usar medicación en casos de moderada a severa discapacidad: inhibidores del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) como valbenazina y deutetrabenazina.</p> <p>Evaluar factores de riesgo para discinesia tardía.</p> <p>Se puede considerar: vitamina B6 (400-1200 mg/d) por corto tiempo, amantadina (400 mg/d) por 1-2 semanas, estimulación cerebral profunda del globo pálido interno.</p>

Otras intervenciones para el tratamiento de la esquizofrenia

1. Terapia electroconvulsiva (TEC)

Es un procedimiento médico que consiste en la administración de una carga eléctrica baja, a través del cuero cabelludo, para inducir una convulsión terapéutica en el paciente, quien se encuentra bajo efectos de medicación anestésica. Se puede dividir de acuerdo con el curso del tratamiento (51, 52): a) inicial o índice y b) continuo o de mantenimiento.

a) Curso inicial:

- Objetivo: Obtener una respuesta máxima sostenida (disminución de síntomas).
- Consiste en un promedio de 6-12 sesiones, con una frecuencia de 3 veces a la semana, aunque esto puede ser variable (se podría llegar a 20 sesiones), de acuerdo con la evolución, la mejoría clínica y los efectos adversos.
- Se recomienda usar la técnica bitemporal.

- Se recomienda continuar con la medicación antipsicótica.

b) Curso de mantenimiento:

- Objetivo: Prevenir la recaída con la menor cantidad de tratamientos.
- Puede continuar luego del curso inicial.
- Consiste en administrar una sesión de manera semanal (por 4 semanas), para luego ampliar los intervalos de manera progresiva a cada 2 semanas (por 4 tratamientos consecutivos), luego cada 3-4 semanas y, finalmente, acabar con una sesión cada 4-6 semanas.

Las indicaciones de la TEC (43, 51-53) en los pacientes con esquizofrenia son las siguientes:

- Esquizofrenia refractaria al tratamiento antipsicótico (incluida la clozapina)

- Esquizofrenia que requiere mejoría clínica rápida de los síntomas positivos
- Esquizofrenia catatónica
- Esquizofrenia con alto riesgo suicida
- Esquizofrenia que desarrolla un síndrome neuroléptico maligno por antipsicóticos
- Esquizofrenia con intolerancia a la medicación antipsicótica

Contextos de intervención y opciones residenciales

Se recomienda que el cuidado del paciente debe ser en el contexto menos restrictivo y que pueda permitir la instauración de las medidas terapéuticas más eficaces para el paciente y su contexto biopsicosocial (9, 13). Las intervenciones predominantes son de corte ambulatorio; no obstante, es frecuente que el paciente requiera ser hospitalizado. En tal sentido, se dispone de las siguientes opciones de hospitalización:

1. Hospital psiquiátrico especializado

Los criterios de ingreso (46, 54, 55) de un paciente con esquizofrenia a una unidad de hospitalización psiquiátrica son los siguientes:

- Ideación homicida grave o comportamientos agresivos o violentos.
- Ideación suicida persistente y grave, que incluye pensamientos suicidas con un plan o intención, y un historial de comportamientos relacionados con el suicidio.
- Síntomas psicóticos que representan una grave amenaza de daño para sí mismo o para otros, o es incapaz de cuidar de sí mismo y necesita supervisión o apoyo constante como resultado.
- Autolesiones o comportamientos que puedan ser preparatorios para el suicidio.
- Alucinaciones imperativas que pueden poner en riesgo la seguridad: alucinaciones auditivas que incitan al individuo a autolesionarse, dañar a otras personas o realizar actividades peligrosas.
- Catatonía que causa incapacidad para mantener una nutrición o autocuidado adecuados. El apoyo familiar/comunitario no puede proporcionar cuidados esenciales, de modo que el paciente no puede funcionar en un nivel de atención menos intensivo durante la evaluación y el tratamiento.

- Discurso o comportamientos gravemente desorganizados que causan incapacidad para mantener una nutrición o autocuidado adecuados. El apoyo familiar/comunitario no puede proporcionar cuidados esenciales, de modo que el paciente no puede funcionar en un nivel de atención menos intensivo durante la evaluación y el tratamiento.

Los objetivos de la hospitalización psiquiátrica son los siguientes: diagnóstico apropiado, estabilización de los síntomas con los psicofármacos, seguridad del paciente por ideas suicidas u homicidas, cuidado apropiado cuando presenta una conducta marcadamente desorganizada y establecer un vínculo con los sistemas de soporte comunitario. Las estancias hospitalarias de 4-6 semanas son tan efectivas como estancias más prolongadas (46).

Por otro lado, el alta hospitalaria debe darse en el menor tiempo posible, cuando se resuelve la causa de la hospitalización. Se recomienda una disminución del 20 % en el valor total del PANSS-6.

2. Hospital de día

A pesar de que hay pocos estudios sobre la eficacia de los hospitales de día en esquizofrenia, y que los mismos no han podido demostrar la mejoría del paciente en comparación con el tratamiento estándar, estos programas son muy populares.

Hospital de día es un programa de tratamiento ambulatorio que puede estar dirigido a pacientes con esquizofrenia que requieren tratamiento intensivo, multidisciplinario y coordinado, que no es provisto por la consulta ambulatoria (56). Por ejemplo, puede incluir terapia individual, terapia de grupo, terapia expresiva, participación en clubes de la comunidad, psicoeducación, terapia de familia, terapia de apoyo, revisión de medicación y revisiones del caso entre el equipo multidisciplinario. Los pacientes requieren entre 6 a 8 horas de tratamiento diario por 5 días a la semana. Está dirigido a pacientes con riesgo moderado de hacerse daño o hacérselo a otros, y su nivel de funcionamiento requiere tratamientos menos restrictivos (46).

La otra forma de hospital de día está dirigido a pacientes ambulatorios en tratamiento de mantenimiento, que requieren terapia de apoyo y mejorar la adherencia al tratamiento. Usualmente es conducido por el médico psiquiatra y una enfermera especializada, y

puede requerir la intervención del servicio social y la psicoeducación. Las intervenciones pueden ser entre varios días a la semana, semanales o incluso mensuales; además, está dirigido a pacientes con leve riesgo de hacerse daño o hacérselo a otros, y su nivel de funcionamiento es similar al del nivel premórbido (46, 57).

Signos de alarma para recaídas

Se han descrito diversos signos de alarma (46) que indican el inicio de una recaída, los cuales suelen ser inespecíficos:

- Alteraciones del sueño, como insomnio o hipersomnia
- Sensación de cansancio
- Cambios en el carácter, como irritabilidad, desinterés, apatía y aburrimiento
- Soledad y distanciamiento de familiares
- Tensión, ansiedad y temores
- Tristeza
- Problemas de atención, falta de concentración y confusión
- Consumo de sustancias adictivas

Pronóstico

El pronóstico de la esquizofrenia es menos favorable que otros trastornos psicóticos. Depende de varios factores, tanto personales, sociales, comórbidos o relacionados al tratamiento, y que pueden determinar el curso de la enfermedad. En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de seguimiento a largo plazo (20 años o más), se encontró que aproximadamente el 24,2 % de los pacientes logra recuperarse, el 35,5 % experimentó un «resultado mejor», y el 59,7 % obtuvo un resultado «moderado o mejor» (5). Como se puede apreciar, si bien es posible la recuperación, la esquizofrenia sigue siendo un trastorno mental complejo y grave; sin embargo, existen factores que pueden ayudar a que la persona tenga un mejor pronóstico (tabla 14).

Tabla 14. Factores de buen pronóstico en la esquizofrenia (58).

Factor
• Sexo femenino
• Estado civil casado
• Edad de inicio tardío
• Factores precipitantes evidentes
• Funcionamiento premórbido conservado
• Buena red de apoyo familiar y social
• Familia con bajo nivel de emoción expresada
• Inicio agudo
• Intervención temprana
• Episodio breve
• Reducción del número de recaídas
• Historia familiar de trastornos del ánimo
• Predominio de síntomas positivos
• Predominio de síntomas afectivos (especialmente los depresivos)
• Buena adherencia a la medicación
• Buena respuesta clínica a la medicación
• Ausencia de síntomas neurológicos
• Ausencia de trauma perinatal
• Ausencia de consumo de sustancias psicoactivas

Luego del primer episodio de psicosis, pueden presentarse recaídas de los síntomas psicóticos. Con cada recaída, el nivel de funcionamiento disminuye, lo que puede generar resistencia a la medicación. Estos cambios también se traducen a nivel cerebral, con una pérdida del tejido cerebral y el agrandamiento de los ventrículos laterales cuando una persona tiene tres o más episodios (58-60). Es importante el reconocimiento de los diferentes factores pronósticos para el abordaje farmacológico y no farmacológico de la esquizofrenia.

Complicaciones

1. Suicidio

El suicidio está entre las principales causas de muerte prematura en personas con esquizofrenia (hasta un 46 %) (14). La tasa de suicidio a lo largo de la vida en esta población está entre el 4 y 6 %. Entre el 18 y 55 % de los pacientes con esquizofrenia intentan suicidarse, mientras que entre el 10 y 13 % mueren por suicidio. Además, aproximadamente el 15 % de los suicidios están relacionados con la esquizofrenia (61, 62).

2. Agitación psicomotriz

Alrededor del 25 % de los pacientes presentan al menos un episodio de agitación psicomotriz cada año (63). De otro lado, los reportes clínicos señalan una prevalencia de agitación en el 14 % de los pacientes hospitalizados con esquizofrenia; de ellos, el 20 % presentará episodios de agitación a lo largo de su vida (64). Se recomienda ver la figura 4 y la tabla 7 para más información sobre la intervención.

3. Deterioro neurocognitivo

Aproximadamente, el 80 % de las personas con esquizofrenia presentan afectación de leve a severa en varios dominios cognitivos (65). Estudios prospectivos han demostrado que los déficits en la atención, las habilidades motoras y la memoria a corto plazo, detectados entre los 7 y 12 años, están asociados con el desarrollo del primer episodio esquizofrénico en el 58, 75 y 83 % de los casos, respectivamente. Con ello, se sugiere que las alteraciones cognitivas preceden a la aparición de los síntomas psicóticos (66). De otro lado, las funciones cognitivas más afectadas son la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbal, el aprendizaje y la memoria visuoespacial, el razonamiento y la resolución de problemas (65).

Criterios de referencia y contrarreferencia

1. Criterios de referencia

En determinados casos será necesario la referencia a otro establecimiento para la realización de pruebas

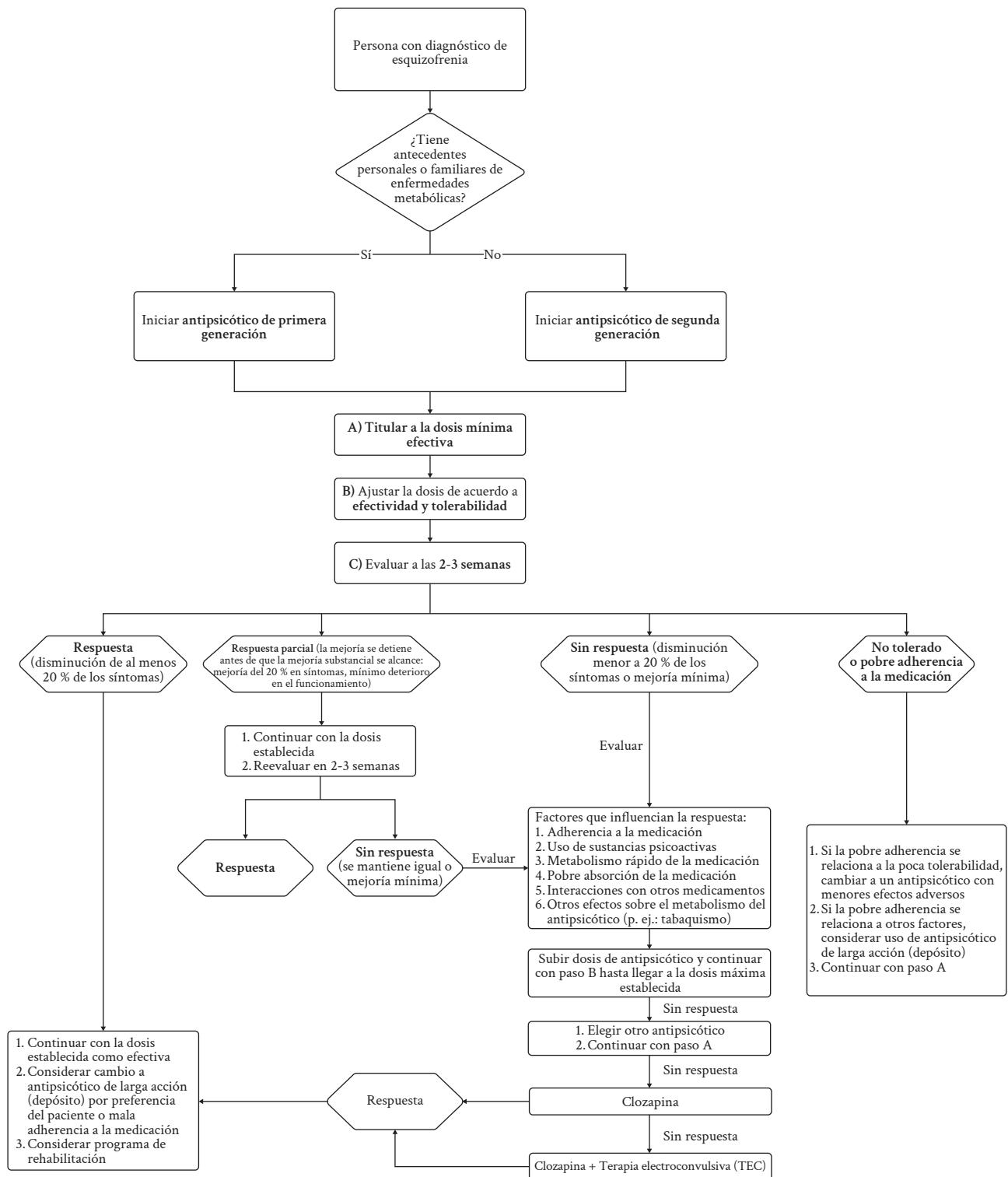
diagnósticas que ayuden a confirmar o descartar alguna condición médica que desencadene los síntomas psicóticos (14, 46), la presencia de alguna comorbilidad que esté causando la recaída de los síntomas, así como la evacuación por situaciones de emergencia:

- Cuadros de psicosis no típica, con antecedentes de alguna patología orgánica de corta o larga data o antecedente de convulsiones.
- Alteraciones en los resultados de laboratorio básico o en las funciones vitales.
- Cuadros de psicosis asociados a un historial de traumatismo encefalocraneano importante o de episodios de pérdida de conciencia que requirieron o no intervención quirúrgica.
- Cuadros de psicosis asociados a síntomas somáticos y/o neurológicos atípicos.
- Cuadros de psicosis asociados a alteraciones en las funciones neuropsicológicas no típicas del cuadro psiquiátrico.
- Cuadros de psicosis asociados a antecedentes de enfermedades metabólicas o nutricionales.
- Cuadros de psicosis asociados a alteraciones fenotípicas o trastornos congénitos.
- Psicosis de inicio súbito sin aparente antecedente prodrómico o familiar.
- Cuadros de psicosis asociados a patologías que requieran ser atendidas por emergencia debido a un potencial riesgo para la vida del paciente: síndrome neuroléptico maligno, intoxicaciones medicamentosas, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.

2. Criterios de contrarreferencia (67)

Paciente estabilizado, cuyo centro de contrarreferencia esté en capacidad de brindar el tratamiento necesario.

Flujogramas



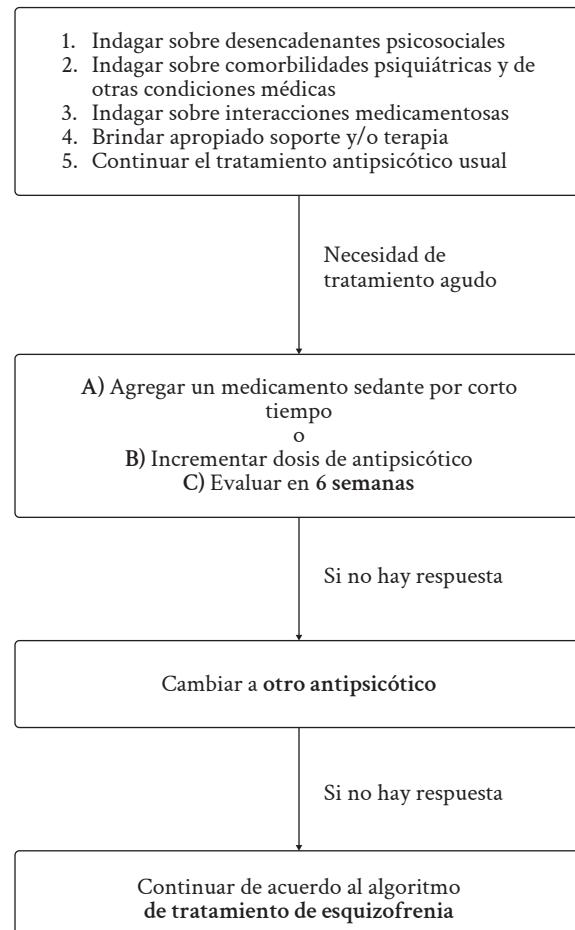


Figura 4. Algoritmo de recaída o exacerbación aguda (paciente adherente a la medicación) (9, 31).

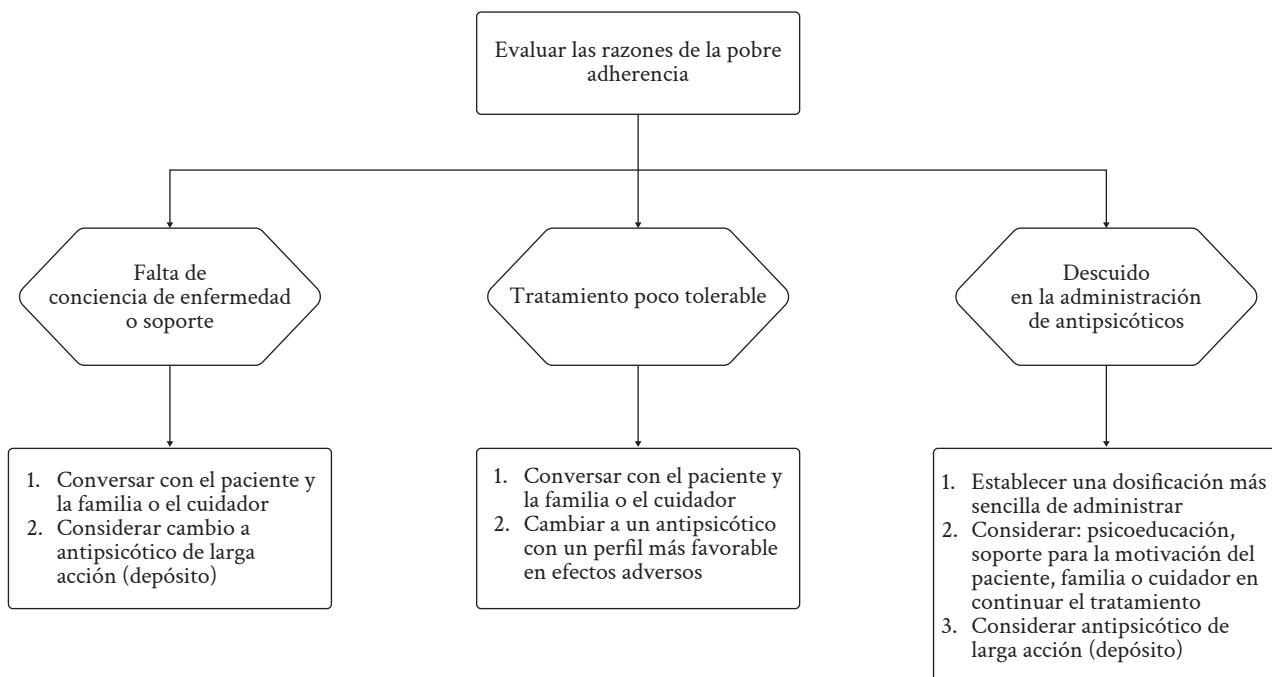


Figura 5. Recaída o exacerbación aguda (paciente no adherente o dudas sobre la adherencia a la medicación) (9, 31).

CONCLUSIONES

La esquizofrenia es un trastorno complejo que requiere un abordaje interdisciplinario. La evaluación clínica debe considerar tanto la eficacia como la tolerabilidad de los antipsicóticos, optimizando las dosis y la duración del tratamiento. En casos de esquizofrenia refractaria, es crucial no demorar la introducción de clozapina para mejorar los resultados terapéuticos. Aunque el tratamiento farmacológico con antipsicóticos constituye la piedra angular, es necesario complementar la intervención con abordajes psicológicos, tanto individuales como grupales, y estrategias psicosociales que favorezcan la recuperación. Todas estas intervenciones deben considerar las preferencias de la persona con esquizofrenia y la valoración de su entorno familiar.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

Contribución de autoría:

JRZ: conceptualización, análisis formal, investigación, supervisión, visualización, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

ASS, MCV, ASC: conceptualización, investigación, visualización, redacción del borrador original.

REFERENCIAS

1. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet* [Internet]. 2022; 399(10323): 473-486. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
2. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2014; 10: 425-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
3. Valiente A, Lafuente A, Bernardo M. Revisión sistemática de los Genomewide Association Studies (GWAS) en esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2011; 4(4): 218-227. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.09.003>
4. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2016; 42(5): 1262-1269. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
5. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, Handest R, Berge J, Henriksen MG. The prognosis of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. *Schizophr Res* [Internet]. 2022; 250: 152-163. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.11.010>
6. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016; 15(7): 485-515. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
7. Bernardo M, Amoretti S, Cuesta MJ, Parellada M, Mezquida G; 2EPs Group; et al. The prevention of relapses in first episodes of schizophrenia: The 2EPs Project, background, rationale and study design. *Rev Psiquiatr Salud Mental* [Internet]. 2021; 14(3): 164-176. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.08.001>
8. Sousa TR, Ribeiro M, Novais F. Assessment of innovative pharmacological targets in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* [Internet]. 2024; 11(3): 203-217. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40501-024-00324-x>
9. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2020.
10. Correll CU, Martin A, Patel C, Benson C, Goulding R, Kern-Sliwa J, et al. Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. *Schizophr* [Internet]. 2022; 8: 5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00192-x>
11. Vilchez LA, Turco E, Varillas RÁ, Salgado CA, Salazar M, Carmona G, et al. El abordaje temprano y tratamiento mixto en el manejo de la esquizofrenia: Guía de práctica clínica basada en evidencia de un hospital especializado en salud mental del Ministerio de Salud del Perú. *An Fac Med* [Internet]. 2019; 80(3): 389-396. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000300021&lng=es&nrm=iso&tlang=es
12. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifaris S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020; (8): CD008016. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008016.pub3>
13. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal

- Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2016; 50(5): 410-472. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
14. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Schizophrenia. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2020.
 15. Rodolico A, Bighelli I, Avanzato C, Concerto C, Cutrufelli P, Mineo L, et al. Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2022; 9(3): 211-221. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00437-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00437-5)
 16. Guiana G, Abbatecola M, Aali G, Tarantino F, Ebuenyi ID, Lucarini V, et al. Cognitive behavioural therapy (group) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022; (7): CD009608. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009608.pub2>
 17. Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, et al. Effectiveness, core elements, and moderators of response of cognitive remediation for schizophrenia. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2021; 78(8): 848-858. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620>
 18. Wakefield S, Roebuck S, Boyden P. The evidence base of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in psychosis: a systematic review. *J Contextual Behav Sci* [Internet]. 2018; 10: 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2018.07.001>
 19. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W. Schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2020; 117(24): 412-419. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0412>
 20. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2021; 8(11): 969-980. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00243-1)
 21. Du SC, Li CY, Lo YY, Hu YH, Hsu CW, Cheng CY, et al. Effects of visual art therapy on positive symptoms, negative symptoms, and emotions in individuals with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare* [Internet]. 2024; 12(11): 1156. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare12111156>
 22. Solmi M, Croatto G, Piva G, Rossoni S, Fusar-Poli P, Rubio JM, et al. Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2023; 28(1): 354-368. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01727-z>
 23. Hindenoch M, Kostova M, Urdapilleta I, Del Goleto S, Passerieux C. Health and social case management for the inclusion of people living with a schizophrenic disorder: the PASSVers experience. *Community Ment Health J* [Internet]. 2023; 59(7): 1375-1387. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10597-023-01125-x>
 24. Campbell J, Brophy L, Davidson G. International Perspectives on Mental Health Social Work: second edition. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2024; 21(3): 336. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph21030336>
 25. Ow R, Poon AW, editores. Mental Health and Social Work. Singapore: Springer; 2020.
 26. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1989; 155(Suppl 7): 59-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1192/S0007125000291514>
 27. Servicio Andaluz de Salud (ES). Detección e intervención temprana en las psicosis. Andalucía: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2010. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/DIT_Psicosis_SAS_2010.pdf
 28. Opler MG, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) training: challenges, solutions, and future directions. *Innov Clin Neurosci* [Internet]. 2017; 14(11-12): 77-81. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5788255/>
 29. Østergaard SD, Lemming OM, Mors O, Correll CU, Bech P. PANSS-6: A brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016; 133(6): 436-444. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/acps.12526>
 30. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* [Internet]. 2007; 4(7):

- 28-37. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2880930/>
31. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley® Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th ed. Nueva Jersey: Wiley-Blackwell; 2021.
 32. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and Schizophrenia in Adults: The NICE guideline on treatment and management (clinical guideline CG178). Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
 33. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2020; 34(1): 3-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
 34. Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, Loundou A, Boyer L, Fond G. Drug efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024; 7(3): e241527. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1527>
 35. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias (CO). Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia [Internet]. Bogotá: MinSalud Colombia; 2014. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10554/49055>
 36. Meyer JM, Stahl SM. The Clozapine Handbook: Stahl's Handbooks. Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
 37. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2019; 394(10202): 939-951. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31135-3)
 38. Meyer JM. Pharmacotherapy of psychosis and mania. En: Brunton LL, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2023. Chapter 19. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3191§ionid=269307491>
 39. Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, et al. Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017; 17: 328. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1490-0>
 40. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017; 174(3): 216-229. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
 41. Wagner E, Sifaris S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021; 11: 487. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01613-2>
 42. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: newer avenues of management. *World J Psychiatry* [Internet]. 2021; 11(8): 429-448. Disponible en: <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.429>
 43. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2016; 171(1-3): 215-224. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>
 44. Yeh TC, Correll CU, Yang FC, Chen MH, Tseng PT, Hsu CW, et al. Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2023; 79: 103286. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103375>
 45. Grover S, Sarkar S, Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2023; 35(2): 65-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/neu.2022.30>
 46. Boland R, Verduin ML, Ruiz P. Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. 12th ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health; 2021.
 47. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* [Internet]. 2018; 17(3): 341-356. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
 48. Friedman JH, editor. Medication-Induced Movement Disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2015.

49. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia-Key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther* [Internet]. 2018; 7(2): 233-248. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0105-0>
50. Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TR, Martino D, Gardner D, Remington G, et al. Treatment recommendations for tardive dyskinesia. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2019; 64(6): 388-399. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0706743719828968>
51. Rasmussen KG. Principles and Practice of Electroconvulsive Therapy. Washington, D. C.: American Psychiatric Association Publishing; 2019.
52. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2022; 386(7): 667-672. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmra2034954>
53. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, Waite S, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2019; 53(7): 609-623. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004867419839139>
54. Casher MI, Bess JD. Manual of Inpatient Psychiatry. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
55. Fletcher J, Oostermeijer S, Hamilton B, Brophy L, Minshall C, Harvey C, et al. Models of care and practice for the inpatient management of highly acute mental illness and acute severe behavioural disturbance: an Evidence Check rapid review brokered by the Sax Institute for NSW Ministry of Health [Internet]. Sydney: Sax Institute; 2020. Disponible en: <https://www.saxinstitute.org.au/evidence-check/highly-acute-mental-illness-acute-severe-behavioural-disturbance-2/>
56. Heekeren K, Antoniadis S, Habermeyer B, Obermann C, Kirschner M, Seifritz E, et al. Psychiatric acute day hospital as an alternative to inpatient treatment. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020; 11: 471. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00471>
57. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009; 2009(4): CD003240. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003240.pub2>
58. Queirós TP, Coelho FS, Linhares LA, Telles-Correia D. [Schizophrenia: What non-psychiatrist physicians need to know]. *Acta Med Port* [Internet]. 2019; 32(1): 70-77. Disponible en: <https://doi.org/10.20344/amp.10768> Portuguese.
59. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013; 170(6): 609-615. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12050674>
60. Berger GE, Bartholomeusz CF, Wood SJ, Ang A, Phillips LJ, Proffitt T, et al. Ventricular volumes across stages of schizophrenia and other psychoses. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2017; 51(10): 1041-1051. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004867417715914>
61. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2014; 130(6): 418-426. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
62. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina* [Internet]. 2019; 55(7): 361. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina55070361>
63. Garrido Viñado E, Lizano-Díez I, Roset Arissó PN, Villagrán Moreno JM, Mur de Viu Bernad C. El coste económico de los procedimientos de contención mecánica de origen psiquiátrico en España. *Psiquiatr Biol* [Internet]. 2015; 22(1): 12-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2015.04.002>
64. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2016; 17(2): 86-128. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1132007>
65. Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Erfurth A, Barlati S, et al. European Psychiatric Association guidance on assessment of cognitive impairment in schizophrenia. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2022; 65(1): e58. Disponible en: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2316>
66. Sachdev PS, Keshavan MS, editores. Secondary Schizophrenia. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
67. Decreto Supremo n.º 007-2020-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley n.º 30947, Ley de Salud Mental [Internet]. Lima: Diario Oficial El Peruano; 2020, 5 de marzo. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/1861796-1>