

Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia: tercera parte. Lineamientos para el abordaje integral del tratamiento

First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia: Section three. Recommendations for an Integrated Treatment Approach

Alejo Corrales¹, Andrea Abadi², Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE)³, Gastón Bartoli⁴, Carlos Benavente Pinto⁵, Adrián Cabrera⁶, Sebastián Camino⁷, Ricardo Corral⁸, Guillermo Delmonte⁹, Gerardo García Bonetto¹⁰, Cristian Javier Garay¹¹, Damián Gargoloff¹², Pedro Gargoloff¹³, Aníbal Goldchuk¹⁴, María Florencia Iveli¹⁵, Gabriela Jufe¹⁶, Fabián Lamaison¹⁷, Eduardo Leiderman¹⁸, Andrea López Mato¹⁹, Eliana Marengo²⁰, Tomás Maresca²¹, María Delia Michat²², Carlos Morra²³, Cintia Prokopez²⁴, Julieta Ramírez²⁵, Federico Rebok²⁶, Eduardo Rubio Domínguez²⁷, Daniel Sotelo²⁸, Sergio Strejilevich²⁹, Esteban Toro Martínez³⁰, Gustavo Vázquez³¹, Juan José Vilapriño³², Manuel Vilapriño³³, Marcela Waisman Campos³⁴, Veronica Grasso³⁵, Marcelo Cetkovich-Bakmas³⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i171.979>

RECIBIDO 28/8/2025 - ACEPTADO 22/12/2025

¹Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría Genética, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP), Buenos Aires, Argentina.

²Psiquiatra infantojuvenil. Directora del Departamento Infantojuvenil y docente, Universidad Favaloro.

³Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE).

⁴Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas".

⁵Centro Médico CIADE, Tandil.

⁶Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial "José T. Borda".

⁷Hospital Neuropsiquiátrico "Braulio A. Moyano".

⁸Hospital "José T. Borda", presidente de la AAP. Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM).

⁹Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA), Academia Nacional de Medicina.

¹⁰Director Investigaciones Clínicas, Instituto Médico DAMIC, Hospital Neuropsiquiátrico Provincial, Córdoba, Argentina.

¹¹Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

¹²Hospital Interzonal Especializado en Agudos y Crónicos Neuropsiquiátrico "Dr. Alejandro Korn".

¹³Universidad Nacional de la Plata (UNLP).

¹⁴Capítulo de Psicofarmacología, Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA).

¹⁵Capítulo de Psicofarmacología, APSA.

¹⁶Instituto Superior de Formación de Postgrado, APSA.

¹⁷Capítulo de Esquizofrenia (AAP), Centro Integral Ambulatorio en Neurociencias (CIANE), UNLP.

¹⁸Universidad de Palermo.

¹⁹Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI).

²⁰Área PRYMA.

²¹Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

²²Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE).

²³Sanatorio Morra, Córdoba, Argentina.

²⁴Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

²⁵Hospital "José T. Borda".

²⁶Hospital "Braulio A. Moyano".

²⁷Universidad de Buenos Aires, Hospital "Braulio A. Moyano".

²⁸Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental.

²⁹AREA, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo.

³⁰Presidente de APSA.

³¹Department of Psychiatry, Medical School, Queen's University, Kingston, ON, Canadá.

³²Clínica Del Prado, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias (CESASIN), AAP.

³³Clínica Del Prado, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias (CESASIN), APSA.

³⁴Fleni.

³⁵Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental, Córdoba, Argentina.

³⁶Departamento de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Favaloro, INECO.

Autor correspondiente

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Institución donde se realizó el estudio: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

Resumen

Este documento corresponde a la tercera parte del Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la esquizofrenia y tiene como objetivo sintetizar la evidencia científica actualizada sobre los abordajes terapéuticos en pacientes adultos con esta patología. Siguiendo la metodología establecida en la primera parte del Consenso, un panel multidisciplinario de expertos llevó a cabo una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura disponible, complementada por un proceso estructurado de discusión y consenso, a partir del cual se elaboraron las recomendaciones presentadas en esta sección. Esta parte del Consenso aborda el tratamiento integral de la esquizofrenia en adultos, incluyendo consideraciones previas a la prescripción farmacológica, el manejo de la exacerbación aguda y las estrategias de tratamiento farmacológico de primera y segunda línea. Asimismo, se analizan en profundidad el rol de la clozapina, el uso de antipsicóticos de acción prolongada (LAI), los criterios y estrategias para el cambio de antipsicótico, así como las intervenciones de aumentación y combinación farmacológica. Además, se revisa la evidencia disponible sobre terapias biológicas complementarias, tales como la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcraneal repetitiva, junto con aspectos centrales del abordaje clínico como la adherencia al tratamiento, los conceptos de respuesta, remisión y recuperación; la prevención de recaídas y el tratamiento de mantenimiento. El documento también contempla el manejo de comorbilidades, la identificación de pseudoresistencia al tratamiento y, finalmente, el tratamiento psicosocial de la esquizofrenia, enfatizando la necesidad de un enfoque integral, longitudinal y centrado en la persona.

Palabras clave: esquizofrenia, consenso clínico, tratamiento integral, antipsicóticos, clozapina, antipsicóticos de acción prolongada, adherencia al tratamiento, prevención de recaídas, tratamiento psicosocial

Abstract

This document represents the third part of the First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia and aims to synthesize the most up-to-date scientific evidence on therapeutic approaches for adult patients with this disorder. Following the methodology described in the first part of the Consensus, a multidisciplinary panel of experts conducted a comprehensive and systematic review of the available literature, followed by a structured discussion and consensus process, from which the recommendations presented in this section were derived.

This part of the Consensus focuses on the integrated treatment of schizophrenia in adults, addressing key aspects such as considerations prior to pharmacological prescription, management of acute exacerbations, and first- and second-line pharmacological treatments. In addition, it provides an in-depth analysis of the role of clozapine, the use of long-acting injectable antipsychotics (LAIs), criteria and strategies for antipsychotic switching, as well as augmentation and combination treatment strategies. The document also reviews the evidence supporting adjunctive biological interventions, including electroconvulsive therapy (ECT) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Furthermore, it addresses core clinical concepts such as treatment adherence, definitions of response, remission, and recovery, relapse prevention, and maintenance treatment. Additional sections focus on the management of psychiatric and medical comorbidities, the identification of pseudoresistance to treatment, and, finally, the psychosocial treatment of schizophrenia, emphasizing the importance of a comprehensive, longitudinal, and person-centered approach to care.

Keywords: schizophrenia, integrated treatment, antipsychotics, clozapine, relapse prevention

17. Consideraciones previas a la prescripción farmacológica¹

17.1. Evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento

Para llevar a una correcta implementación de las recomendaciones de este Consenso es menester:

- Efectuar un adecuado diagnóstico de esquizofrenia.
- Determinar el estado clínico del paciente (exacerbación aguda/tratamiento de mantenimiento).
- Evaluar la severidad del episodio en curso y la existencia de conductas de riesgo para sí o terceros.
- Detectar la presencia de síntomas negativos, positivos, cognitivos o afectivos.
- Determinar la presencia de *insight*, evaluando la adherencia y conciencia de necesidad de tratamiento.
- Analizar detalladamente antecedentes de tratamientos previos focalizando en la presencia o no de respuesta terapéutica y la aparición de efectos adversos.
- Valorar la presencia de comorbilidades clínicas y/o psiquiátricas, particularmente la coexistencia o no de abuso de sustancias.
- Indicar exámenes bioquímicos complementarios y evaluaciones médicas de ser pertinentes.

17.2. Inicio del tratamiento

Las recomendaciones clínicas de este Consenso deben ser comprendidas como indicaciones para pacientes que al momento actual no se encuentran realizando un tratamiento. En aquellas oportunidades donde el paciente ya se encuentre realizando un tratamiento farmacológico al momento de la consulta, se evaluarán las mejores alternativas en torno a la optimización del esquema en curso o bien la potenciación o cambio de estrategia terapéutica, verificando previamente el correcto cumplimiento de las indicaciones médicas.

17.2.1. Estudios y controles previos al inicio del tratamiento

Los controles y exámenes complementarios que se citan a continuación deberán realizarse antes del inicio del tratamiento con antipsicóticos (AP) o tan pronto como sea posible, sopesando la urgencia de los mismos con el estado clínico del paciente. Para estos pacientes, el momento de inicio de un tratamiento far-

macológico resulta en una oportunidad especial para que se les efectúen controles y estudios que regularmente postergan por aspectos incluso vinculados a su enfermedad de base.

- Medición del peso y altura, cálculo del índice de masa corporal (IMC) a través de la siguiente relación peso (kg)/altura (m²). Considerando los riesgos asociados a la esquizofrenia y al tratamiento de primera línea en el abordaje de este trastorno mental (los AP) de que el paciente exhiba sobrepeso u obesidad, se recomienda proceder a este registro en la semana 4, 8 y 12 del tratamiento, midiéndolo al menos 1 vez al año (Cooper et al., 2016).
- Circunferencia abdominal. Ubicar la cresta ilíaca y colocar una cinta métrica en un plano horizontal alrededor del abdomen a nivel de ella. La medición se realiza al final de una espiración normal. Esta medición deberá repetirse de forma anual (Cooper et al., 2016).
- Hemograma completo. Una particular recomendación, en este sentido, consiste en efectuar el recuento de glóbulos blancos y neutrófilos previo a la exposición de estos pacientes a clozapina, considerando el riesgo asociado a este fármaco de aparición de discrasias sanguíneas (Correll et al., 2022).
- Glucemia y hemoglobina glicosidada (Hb1Ac). Al inicio del tratamiento se recomienda solicitar glucemia y repetir este estudio en la semana 4 y 12 de tratamiento, para luego continuarlo de forma anual junto a una medición de Hb1Ac (DeJong, 2021).
- Perfil lipídico completo. Debe incluir dosaje de colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Tras solicitarlo al inicio, deberá ser repetido en la semana 12 y luego de forma anual (DeJong, 2021).
- Función hepática. glutámico oxalacético transaminasa (GOT), glutámico pirúvico transaminasa (GPT), fosfatasa alcalina (FAL) y gamma-glutamyl transferasa (GGT). El metabolismo de la mayoría de los AP a nivel hepático, junto con el riesgo de hepatotoxicidad por parte de los mismos, principalmente los antipsicóticos de segunda generación (ASG), sugieren la recomendación de este control sérico, aunque no existe un claro consenso en cuanto a la frecuencia de su realización (Taylor et al., 2009).

1. La numeración de los apartados es correlativa de las primeras dos partes de este Consenso, publicadas en los números 169 y 170 de *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, disponibles en los siguientes enlaces:

PARTE I: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/900/728>

PARTE II: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/947>

- Urea, creatinina. Considerando que el mecanismo de excreción de los AP es principalmente renal (Ng et al., 2009).
- Ionograma. Especial atención al dosaje de potasio y magnesio sérico por el riesgo incrementado de arritmias en esta población (APA, 2020).
- Función tiroidea y calcemia (Barnes et al., 2020).
- Proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación (Barnes et al., 2020).
- Dosaje de drogas en orina (en caso de sospecha de trastorno por abuso de sustancias). Incluir en las entrevistas regulares anamnesis en relación a consumo de alcohol y tabaco (Galletly et al., 2016).
- Test de embarazo. Subunidad B HCG cualitativa (mujeres en edad reproductiva) (Ng et al., 2009).
- Prolactina sérica. Solicitarla al inicio del tratamiento y repetirla de forma anual. En aquellos casos de galactorrea, amenorrea o alteraciones en el ciclo menstrual solicitar un dosaje plasmático de prolactina ante la aparición de estos síntomas (Galletly et al., 2016).
- Medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La presión arterial deberá ser controlada antes del inicio del tratamiento, en la semana 12 y luego de forma anual (De Hert et al., 2011).
- Electrocardiograma (ECG). Se recomienda efectuarlo previamente al inicio del tratamiento farmacológico. Esta indicación resulta particularmente importante en pacientes con antecedentes personales de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias o síncope, y también en quienes presenten antecedentes familiares de muerte súbita antes de los 40 años. En aquellos casos donde el primer ECG exhiba anomalías, o bien cuando el paciente tenga antecedentes de muerte súbita en familiares hasta 3° grado o tome fármacos con interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas cardiotoxicas deberá repetirse a la semana (Barnes et al., 2020).

La realización de estos estudios no deberá necesariamente retrasar la prescripción de los fármacos para el abordaje de la esquizofrenia.

17.2.2. Estudios complementarios en situaciones especiales

- Tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética de cerebro (RNM). Deben ser solicitadas en función de los antecedentes personales

o indicadores clínicos de síntomas neurológicos (ejemplo: meningioma) (Keepers et al., 2020). Controversial es la indicación de rutina de RNM en casos de primer episodio psicótico (Galletly et al., 2016).

- Electroencefalograma (EEG). Deberá ser solicitado en función de los antecedentes personales o indicadores clínicos de síntomas neurológicos (ejemplo: epilepsia) (Keepers et al., 2020).
- Vitamina B12, fólico y panel de anticuerpos. Revisión particular atención los anticuerpos anti-NMDAR, anti-VGKC y anti-GAD para descartar encefalitis autoinmune* (Galletly et al., 2016).
- Considerar punción lumbar cuando se sospeche causa infecciosa (meningitis) o tóxica (metales pesados) (Barnes et al., 2020).

En la *Tabla 11* se exhiben los exámenes complementarios que deberán realizarse previamente al inicio del tratamiento farmacológico y la periodicidad con la que deberán ser repetidos.

**Alteraciones neurológicas como encefalitis autoinmunes o epilepsia suelen cursar con alteraciones en el nivel de conciencia o bien alteraciones motoras.*

18. Tratamiento del episodio agudo de esquizofrenia

El tratamiento del episodio psicótico agudo apunta a disminuir o eliminar los síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes) y/o de desorganización (pensamiento y conductas desorganizadas), que son los que generalmente se encuentran exacerbados y se vuelven disruptivos para el paciente y su entorno, llevándolo a la consulta o incluso a la internación psiquiátrica. Durante el episodio agudo, se debería instaurar inmediatamente la medicación antipsicótica (dosis de 5 a 15 mg/día de haloperidol o equivalente). Durante los primeros siete días de tratamiento, el objetivo es disminuir la hostilidad e intentar el retorno del paciente a un funcionamiento normal (ejemplo: sueño y alimentación) (Patel, 2014).

En el caso del tratamiento del episodio psicótico agudo, si el paciente presenta un síndrome de agitación psicomotriz, puede recibir un antipsicótico típico junto con una benzodiazepina (ejemplo: haloperidol 5 mg + lorazepam 2 mg, VO o IM, dependiendo del grado de agitación y la aceptación de la medicación) (Jufe, 2023).

Tabla 11. Exámenes complementarios previos y periodicidad.

	Inicio	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Anualmente
IMC	X	X	X	X	X
Circunferencia cintura	X				X
Presión arterial	X			X	X
Glucemia	X	X		X	X
Perfil lipídico	X			X	X
Hemograma completo	X	X		X	X
ECG	X				X
Prolactina sérica					X
Test de embarazo	X				

La World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) propone el empleo de antipsicóticos (típicos y atípicos) en el extremo inferior del rango de la dosis estándar en personas que experimentan un primer episodio, a pesar de lo cual también sugiere favorecer el uso de antipsicóticos atípicos, por su menor potencial de producir síntomas motores secundarios. En pacientes con múltiples episodios, la dosis se puede titular tan rápido como esta se tolere, con un monitoreo cuidadoso de los efectos adversos y el estado clínico. En general, la titulación debería realizarse en la forma más lenta posible (WFSBP, 2017).

Todos los antipsicóticos tienen su lugar en el tratamiento agudo de la esquizofrenia, pero su elección debería seguir una estricta evaluación riesgo/beneficio, en cuya toma de decisiones deben intervenir pacientes y profesionales juntos (NICE, 2014). En los pacientes con primeros episodios, se prefieren los antipsicóticos atípicos por sobre los típicos, no por cuestiones de eficacia, sino por su mejor perfil de efectos adversos motores. Sin embargo, la olanzapina no debería prescribirse como fármaco de primera línea, dado su alto potencial de generación de efectos adversos metabólicos (Leucht et al., 2013); y la clozapina debería reservarse para la esquizofrenia resistente (WFSBP, 2017).

Para los antipsicóticos atípicos, en el momento agudo parece razonable apuntar a dosis de risperidona (2 a 8 mg/día), paliperidona (6 mg/día), quetiapina (300 a 750 mg/día), aripiprazol (10 a 30 mg/día), brexpiprazol (2 a 4 mg/día), asenapina (40 a 80 mg/día), lurasidona (40 a 160 mg/día), cariprazina (1,5 a 6 mg/día), ziprasidona (80 a 160 mg/día) (Jufe, 2023).

19. Antipsicóticos de primera, segunda y tercera línea de tratamiento

Actualmente está fuera de discusión que los antipsicóticos son herramientas centrales para el tratamiento

de la esquizofrenia. Pero desde hace años se discute si todos tienen la misma eficacia. Hasta el día de hoy se considera que sí, siempre que se los utilice en las dosis adecuadas y por un tiempo suficiente. En un metaanálisis en red llevado a cabo recientemente se recopiló y analizaron datos provenientes de 402 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron un total de 53.463 participantes, y se evaluaron 32 antipsicóticos orales para el tratamiento agudo de la esquizofrenia multiepisódica. Los resultados mostraron que todos los antipsicóticos fueron superiores al placebo en la reducción de los síntomas globales, aunque se observaron diferencias significativas en la magnitud del efecto entre los distintos fármacos.

Asimismo, las diferencias en los perfiles de efectos adversos —incluyendo aumento de peso, alteraciones de la prolactina, prolongación del intervalo QT y otros eventos— fueron más pronunciadas que las diferencias en eficacia clínica. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el sistema CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis), evidenciándose que un número considerable de comparaciones presentó una calidad de evidencia baja o muy baja (Huhn et al., 2019).

La excepción con respecto a la eficacia es la clozapina, que ha demostrado repetidas veces tener una eficacia mayor sobre los síntomas positivos. Este tema ya se ha desarrollado en un Consenso anterior (Corrales, Vilapriño Duprat, Benavente Pinto et al., 2021).

Sin embargo, la clozapina es un fármaco que plantea un riesgo de alteraciones hematológicas (neutropenia, agranulocitosis) mayor que el del resto de los medicamentos de este grupo (Jufe, 2023). Por este motivo, a los pacientes que reciben clozapina se les debe hacer controles hematológicos seriados y pautados.

Es sabido también que todos los antipsicóticos pueden producir una amplia gama de otros efectos adversos, además de los hematológicos. Entre ellos

se pueden enumerar las alteraciones del movimiento, la sedación, los efectos adversos anticolinérgicos, los cardiovasculares, los digestivos, la disminución del umbral para las convulsiones, los urinarios, los sexuales, las alteraciones endócrinas, las oftalmológicas, las dermatológicas, las metabólicas y otras. Cada antipsicótico tiene su propio riesgo de producir cada uno de estos efectos colaterales. Por este motivo, aunque se los suele dividir en líneas generales como típicos o de primera generación, y atípicos o de segunda generación, con respecto a las alteraciones del movimiento se los podría ubicar dentro de un espectro que tendría en un extremo al haloperidol (el de mayor riesgo) y, en el otro, a la clozapina (el de menor riesgo). En relación con los trastornos del movimiento asociados al uso de antipsicóticos con mayor grado de antagonismo dopaminérgico, resulta fundamental implementar estrategias farmacológicas orientadas a la prevención y al manejo de estos efectos adversos. Dichas intervenciones deben seleccionarse en función del tipo de manifestación extrapiramidal, su gravedad y el contexto clínico del paciente (ver Cuadro 1).

Los efectos adversos metabólicos (aumento de peso, dislipemias, alteraciones en la glucemia) tienen una enorme importancia. El aumento de peso no es solo un problema de estética, sino también un problema para la salud cardiovascular. Si el paciente presenta obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres), más 2 de los siguientes: hipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dl, o tratamiento específico), alteraciones del colesterol (\downarrow colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico), aumento de la glucemia en ayunas (≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2), aumento de la presión arterial ($\geq 130/ \geq 85$ mm Hg o tratamiento de una hipertensión previamente diagnosticada), presenta el cuadro conocido como síndrome metabólico, que aumenta el riesgo cardiovascular (American Diabetes Association et al., 2004). El abordaje de estos efectos adversos requiere una estrategia terapéutica integral que contemple tanto intervenciones no farmacológicas como farmacológicas. En este sentido, resulta fundamental promover modificaciones sostenidas del estilo de vida, incluyendo el incremento de la actividad física, la cesación tabáquica y la adopción de un patrón alimentario saludable. Asimismo, cuando la magnitud del riesgo o la persistencia de las alteraciones metabólicas lo justifiquen, deben implementarse intervenciones farmacológicas específicas (ver Cuadro 2 y 3).

Al igual que con respecto a las alteraciones del movimiento, los antipsicóticos podrían ubicarse también en un espectro teniendo en un extremo a los que producen menor riesgo metabólico y, en el otro, a los de mayor riesgo (Chow et al., 2023). De esta manera, en uno de los extremos podrá ubicarse la cariprazina (menor riesgo) y, en el otro, la olanzapina (mayor riesgo).

Hasta hace unos años, las guías de tratamiento de la esquizofrenia recomendaban el inicio con cualquier antipsicótico de primera o de segunda línea, excepto clozapina (que debido a su riesgo hematológico queda ubicada en una tercera línea de utilización, cuando la esquizofrenia ya es considerada resistente) (Corrales, Vilapriño Duprat, Benavente Pinto et al., 2021).

Entre esas guías se pueden mencionar, a modo de ejemplo:

La *Guía de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica* (WFSBP) para el tratamiento biológico de la esquizofrenia, Parte 1: Tratamiento agudo de la esquizofrenia (Falkai, Wobrok, Lieberman et al., 2005). Esta Guía publicada en 2005 recomienda el inicio del tratamiento de un episodio esquizofrénico agudo con un antipsicótico, preferentemente de segunda generación. No menciona ninguno en particular, pero queda afuera la clozapina, por los motivos ya especificados.

La *Guía NICE* de 2009 (Kuipers, Kendall, Antoniou et al., 2009) tampoco especifica la preferencia de algún antipsicótico para el inicio del tratamiento, aclarando que deberá tenerse en cuenta el perfil de cada fármaco de acuerdo con las características de cada paciente en particular.

De manera similar, *The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team* (PORT): *Updated Treatment Recommendations 2009* (Kreyenbuhl, Buchanan, Dickerson et al., 2010), no especifica ningún antipsicótico de elección para el tratamiento de un primer episodio de esquizofrenia.

Desde hace algunos años las recomendaciones para el tratamiento de un primer episodio o para un primer tratamiento han cambiado. Comienza a recomendarse el uso de cualquier antipsicótico excepto la olanzapina (y la clozapina). Como se mencionó, el obstáculo para la primera son sus efectos adversos metabólicos y, para la segunda, los hematológicos, lo que la relega a una tercera línea, ya para la esquizofrenia resistente.

Como ejemplos podemos mencionar las siguientes guías de tratamiento de un primer episodio:

La guía *Pharmacotherapy of Schizophrenia in Acute and Maintenance Phase* (Kirli, Alptekin, 2021), la

Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode (Keating, McWilliams, Schneider et al., 2017).

Lo mismo sucede con la *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders* (Galletly, Castle, Dark et al., 2016).

20. Aspectos que deben considerarse para la elección del tratamiento antipsicótico

La elección del tratamiento farmacológico deberá ser individualizada en función de los antecedentes personales de respuesta a tratamiento farmacológico, el perfil de síntomas predominante y las preferencias del paciente en relación a la vía de administración de la medicación, los efectos adversos y la eficacia de los fármacos (Hamman et al. 2003). Otros factores para considerar a la hora de la elección del tratamiento antipsicótico incluyen la edad, el sexo, las comorbilidades médicas psiquiátricas y no psiquiátricas, las medicaciones concomitantes y la adherencia del paciente al tratamiento.

En nuestro medio, sabemos además que aspectos relacionados a la costo-efectividad y la disponibilidad de los tratamientos son determinantes a la hora de elegir el fármaco para el paciente (Kane y Correll, 2021; Hoekstra et al., 2021; Zygmunt et al., 2002). En aquellas oportunidades en las cuales el paciente, por su estado psicopatológico, no se encuentra en condiciones de participar en el proceso de toma de decisiones, es recomendable incorporar a un familiar o allegado.

Cuando no existe una preferencia por parte del paciente a la hora de elegir el tratamiento farmacológico se prefieren aquellos antipsicóticos con menor perfil de efectos adversos, tal es el caso de agonistas parciales D2 (ejemplo: aripiprazol). Se recomienda evitar fármacos capaces de incrementar los niveles de prolactina, sobre todo en pacientes femeninas en edad reproductiva. Dentro de los fármacos de primer nivel de recomendación, la risperidona es una alternativa altamente eficaz, con bajo riesgo de efectos adversos metabólicos.

A la hora de la elección de un fármaco antipsicótico dentro del primer nivel de recomendación, aripiprazol con un rango de dosis entre 15 y 30 mg/día y risperidona con un rango de dosis entre 2 y 6 mg/día son las opciones terapéuticas con mejor balance riesgo/beneficio. Otras alternativas disponibles dentro del primer nivel de recomendación incluyen paliperidona (rango de dosis 6-12 mg/día); lurasidona (rango

de dosis 80-160 mg/día); brexpiprazol (rango de dosis 3-4 mg/día); cariprazina (rango de dosis 3-6 mg/día) y quetiapina (rango de dosis 400-800 mg/día). Podríamos ubicar en este mismo nivel de recomendación amisulprida (rango de dosis 400-1000 mg/día) y asenapina (rango de dosis 10-20 mg/día), pero no son alternativas disponibles actualmente en la Argentina. En un segundo nivel de recomendación podemos pensar alternativas farmacológicas que se ubican en esta posición por exhibir riesgo de efectos adversos metabólicos y cardiovasculares, respectivamente. La olanzapina es una excelente opción terapéutica a la cual se recomienda recurrir tras el fracaso de dos estrategias con mejor balance riesgo/beneficio como aripiprazol y risperidona. Distinto es lo que ocurre con ziprasidona cuyo perfil de efectos adversos se vincula con la prolongación del intervalo QTc y el riesgo añadido de arritmias por torsada de punta (Taylor, 2003).

En la actualidad, la utilización de antipsicóticos de primera generación como haloperidol (rango de dosis 5-15 mg/día) o trifluoperazina (rango de dosis 5-20 mg/día) debería reservarse a aquellos ámbitos donde los profesionales se vean imposibilitados de acceder a antipsicóticos de segunda y tercera generación. Los riesgos inherentes de aparición de efectos adversos extrapiramidales, tal es el caso de disquinesias tardías, avalan esta afirmación (Leucht et al., 2009; Solmi et al., 2011). De este modo, podrían ser considerados dentro de un segundo nivel de recomendación por debajo de olanzapina y ziprasidona.

Finalmente, en una tercera línea de recomendación, por aspectos meramente vinculados con su perfil de seguridad y la necesidad de efectuar un monitoreo hematológico continuo a fin de detectar de forma precoz la aparición de un efecto adverso idiosincrático, infrecuente pero grave como es la agranulocitosis, se ubica la clozapina (ver apartado 20.1), el antipsicótico con más eficacia disponible en términos comparativos (Samara et al., 2016). La clozapina se vuelve una alternativa farmacológica de elección en aquellos casos donde el paciente exhibe resistencia al tratamiento farmacológico o bien alto riesgo suicida (Meltzer et al., 2003).

En aquellos casos donde las reiteradas recaídas que el paciente exhibe no correspondan a una falta de eficacia de los fármacos que se administran sino al incumplimiento terapéutico, esta pseudoresistencia farmacológica (mala adherencia terapéutica) puede dar lugar a la utilización de aquellos antipsicóticos que han demostrado eficacia en el tratamiento oral en alguna formulación de depósito (Haddad y Correll

2023; Kane y Rubio, 2023). De forma coherente con lo planteado, se prefieren las formulaciones de depósito de risperidona (administración quincenal) y paliperidona (administración mensual y trimestral), por sobre el uso de decanoato de haloperidol, reservado a aquellas situaciones donde los primeros no puedan ser accesibles (ver apartado 20.2). Esto está nuevamente vinculado al riesgo de extrapiramidalismo que las formulaciones de primera generación conllevan. Si bien no están disponibles en la Argentina, las formulaciones de paliperidona de administración semestral y aripiprazol de administración mensual son alternativas ampliamente utilizadas en otras latitudes con buenos resultados.

De esta forma, ante el diagnóstico de esquizofrenia, y considerando la necesidad de inicio de tratamiento antipsicótico, este podría comenzar con alguno de los fármacos de primer nivel de recomendación (preferentemente aripiprazol/risperidona). En caso de falta de respuesta con dosis y tiempo suficiente se puede rotar a otra estrategia farmacológica del mismo nivel de recomendación, o bien a un fármaco de segundo nivel de recomendación (ejemplo: olanzapina). El fracaso de dos o más alternativas farmacológicas habilitaría el inicio de tratamiento de clozapina cuyo retraso en la prescripción, como veremos más adelante, supone en muchas oportunidades una complicación adicional a la normal evolución de la enfermedad.

En resumen:

La información de la que se dispone actualmente recomienda el inicio de una farmacoterapia de la esquizofrenia con cualquier antipsicótico, típico o atípico, excepto la olanzapina o la clozapina.

La olanzapina queda excluida de esta primera línea de tratamiento inicial debido a que plantea un riesgo de producir efectos adversos metabólicos mayor que el resto de los antipsicóticos, riesgo que comparte con la clozapina.

La estimación de la relación riesgo/beneficio entonces da como resultado que no es conveniente iniciar el primer abordaje terapéutico con olanzapina. Ante la falta de respuesta y cuando se decide cambiar de antipsicótico la ecuación riesgo/beneficio se modifica, y la olanzapina pasa a ser una opción para considerar, porque tiene buena eficacia.

En este grupo de antipsicóticos, que se considera como opción ante la falta de respuesta a un primer tratamiento, todavía no se incluye la clozapina, pero en este caso debido al riesgo hematológico que conlleva. Este fármaco, de mayor eficacia antipsicótica sobre los síntomas positivos que el resto, queda así relegado a una tercera línea de tratamiento, cuando han fallado dos tratamientos anteriores y, por lo tanto, esa esquizofrenia ya ha pasado a ser denominada como resistente.

Cuadro I. Recomendaciones clínicas relacionadas con el bloqueo dopaminérgico inducido por antipsicóticos

En pacientes que desarrollan **parkinsonismo secundario al bloqueo dopaminérgico D2**, la primera estrategia terapéutica debe orientarse a la optimización del esquema antipsicótico. En este sentido, resulta pertinente considerar una reducción gradual de la dosis o la sustitución por un agonista parcial dopaminérgico D2, o bien por un antagonista con menor afinidad por dicho receptor (Jufe, 2023). El empleo de fármacos anticolinérgicos como tratamiento adyuvante no constituye una recomendación de primera línea, debido a su perfil de efectos adversos y al potencial impacto cognitivo; no obstante, en situaciones en las que las alternativas farmacológicas no sean viables, su utilización puede contemplarse de manera individualizada (Georgiou et al., 2016; Eum et al., 2017).

En relación con la **acatisia inducida por antipsicóticos**, la reducción de la dosis representa una medida inicial razonable. Asimismo, puede evaluarse el cambio a antipsicóticos con menor propensión a inducir síntomas extrapiramidales, como quetiapina u olanzapina (Pringsheim et al., 2018). Cuando estas estrategias no resulten suficientes, el tratamiento adyuvante con propranolol (10–30 mg, dos a tres veces por día) o con mirtazapina (15 mg diarios) puede considerarse como intervención sintomática (Musco et al., 2020; Gambolò et al., 2024).

En los casos de **hiperprolactinemia sintomática**, manifestada por galactorrea, disfunción sexual u otras complicaciones clínicas, se recomienda valorar la sustitución por un antipsicótico con actividad agonista parcial dopaminérgica. De forma alternativa, puede indicarse la adición de aripiprazol en dosis bajas (por ejemplo, 5 mg/día), estrategia que ha demostrado eficacia en la normalización de los niveles de prolactina sin comprometer el control psicopatológico (Lu et al., 2022).

En pacientes que desarrollan **discinesia tardía**, debe evaluarse la posibilidad de cambiar a un antipsicótico con menor riesgo de inducir o perpetuar este trastorno, incluyendo clozapina o un agonista parcial D2. Cuando el cambio no sea posible o los síntomas persistan, puede considerarse la utilización de inhibidores del transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2) como estrategia terapéutica específica (Connolly et al., 2024).

Cuadro 2. Uso de metformina y estatinas para la prevención y el manejo del aumento de peso inducido por antipsicóticos

Se debe ofrecer uso adyuvante de metformina para la prevención y el tratamiento del aumento de peso asociado al uso de antipsicóticos, particularmente en pacientes que inician tratamiento con fármacos con perfil cardiometabólico desfavorable, como olanzapina y clozapina. Esta estrategia puede ofrecerse a todos los pacientes, especialmente en aquellos con mayor riesgo metabólico (McCutcheon, 2025). Sin embargo, las intervenciones deben considerarse ante un aumento rápido de peso ($\geq 5\%$ dentro de los primeros 3 meses tras iniciar un antipsicótico), $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (o $\geq 27,5 \text{ kg/m}^2$ en poblaciones asiáticas, medio orientales, hispanas, africanas o afrocaribeñas), o $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (o $\geq 24,5 \text{ kg/m}^2$ en dichos grupos) en presencia de uno o más criterios de síndrome metabólico (McCutcheon, 2025).

Previo al inicio del tratamiento con metformina, se debe evaluar la función renal. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

La dosis y el esquema de titulación de la metformina son equivalentes a los utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus. Se recomienda iniciar con 500 mg una vez al día, con incrementos de 500 mg cada dos semanas, hasta alcanzar una dosis objetivo de 1 g dos veces al día, de acuerdo con la tolerabilidad clínica del paciente (Wang, 2021; Firth, 2019). El monitoreo continuo debe incluir la evaluación anual de la función hepática, la HbA1c, la función renal y la Vitamina B 12 (NICE, 2014).

Ante la presencia de concentraciones elevadas de colesterol, se recomienda ofrecer tratamiento con una estatina como estrategia farmacológica para la reducción del riesgo cardiovascular (McCutcheon, 2025).

Cuadro 3. Agonistas del receptor GLP-I en el abordaje del síndrome metabólico asociado al tratamiento antipsicótico

En los últimos años, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo I (GLP-1RA) han despertado un creciente interés interdisciplinario debido a su eficacia comprobada en la reducción de peso y la mejora de los perfiles metabólicos (Xie et al., 2025). En los últimos años, su potencial uso en Psiquiatría ha comenzado a considerarse como posible. Si bien existieron preocupaciones iniciales sobre un posible aumento del riesgo de suicidalidad, la evidencia actual proveniente de metaanálisis y estudios observacionales de gran escala respalda la seguridad psiquiátrica de estos fármacos, con efectos mayormente neutros o incluso favorables sobre el estado de ánimo y la cognición (Pierret, 2025; Breit, 2025).

Actualmente se ha demostrado de forma sólida y contundente, por un lado, la pérdida de peso significativa y sostenida, junto con mejoras metabólicas relevantes; y por otro, un perfil de seguridad psiquiátrica consistente, incluso en poblaciones con enfermedad mental grave. Estos efectos parecen ser independientes de la etiología del aumento de peso, incluyendo obesidad primaria, diabetes tipo 2 y alteraciones metabólicas inducidas por psicofármacos (Bak et al., 2024). En particular, estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de alto impacto metabólico, como clozapina y olanzapina, han demostrado que GLP-1RA, como liraglutida y semaglutida, logran reducciones clínicamente significativas del peso corporal y mejoras metabólicas, sin empeoramiento de los síntomas psicóticos ni interferencias farmacocinéticas relevantes (Larsen et al., 2017; Siskind et al., 2025).

Dado que el aumento de peso y la disfunción metabólica inducidos por antipsicóticos constituyen uno de los principales determinantes de riesgo cardiovascular, deterioro de la calidad de vida y falta de adherencia al tratamiento (Saha et al., 2007), el uso de los GLP-1RA debe ser tenido en cuenta como una herramienta terapéutica en los trastornos metabólicos inducidos por antipsicóticos. En este escenario, la incorporación sistemática de los agonistas del receptor GLP-I para el tratamiento del aumento de peso inducido por psicofármacos surge como una oportunidad concreta para mejorar de forma significativa los resultados clínicos y la salud física en personas con trastornos mentales graves.

20.1. Clozapina

Si bien la clozapina está actualmente aprobada por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia resistente, hay evidencia a favor de su eficacia para el tratamiento de síntomas específicos de la enfermedad, como la suicidabilidad (Meltzer et al., 2003; Taipale et al., 2021), la agresividad (Citrome et al., 2001) y la comorbilidad con el abuso de sustancias (Rafizadeh et al., 2023). Clozapina, además, es el antipsicótico asociado a menor riesgo de mortalidad en seguimientos a largo plazo (Tiihonen et al., 2009). Cabe destacar que, desde su reintroducción, su dispensación quedó asociada a un programa de monitoreo para la detección de eventos adversos hematológicos.

Se estima que, aproximadamente, el 22 % de las personas con un primer episodio y el 39,5 % de quienes presentan múltiples episodios desarrollan resistencia al tratamiento (Diniz et al., 2023). Sin embargo, a pesar de la evidencia disponible, la clozapina continúa siendo infrutilizada en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT). Estudios internacionales muestran una variabilidad marcada entre países, con tasas que oscilan entre 189,2 por cada 100.000 habitantes en Finlandia y apenas 0,6 por cada 100.000 en Japón (Bachmann et al., 2017). En la Argentina, un estudio mostró que el 29 % de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se encontraban en tratamiento con clozapina (Goldchluk, 2010).

Los principales obstáculos para su utilización suelen ser clínicos, regulatorios y de accesibilidad, asociados principalmente con temores del médico y/o del paciente al perfil de efectos adversos, a profesionales poco familiarizados con su uso, o a dificultades en la accesibilidad al fármaco y/o a los controles hematológicos.

En distintos contextos se ha documentado una demora considerable en el inicio de clozapina en pacientes que cumplen criterios de ERT. En los Estados Unidos, el tiempo promedio hasta su indicación oscila entre cinco y nueve años (Manuel et al., 2012) y un estudio británico mostró que los pacientes suelen recibir alrededor de nueve antipsicóticos antes de iniciar el tratamiento con clozapina (Taylor et al., 2003).

20.1.1. Programa de monitoreo de eventos adversos hematológicos por clozapina

El uso de clozapina en la Argentina está sujeto a un Programa de Farmacovigilancia Intensiva (Disposición 935/00, ANMAT), en el que se establecen responsabilidades para los Titulares de Autorización y Registro de Comercialización (TARC) de clozapina, para las farmacias que la dispensan, para los laboratorios de análisis clínicos que efectúan los controles hematológicos, para el médico que la prescribe y para el paciente o su responsable legal. Previamente a iniciar tratamiento con clozapina, debe solicitarse un hemograma y obtenerse un recuento de leucocitos y de

neutrófilos normales. Durante las primeras 18 semanas de tratamiento, los controles hematológicos son semanales, y posteriormente mensuales. Los controles deben mantenerse hasta cuatro semanas luego de la suspensión del fármaco (Papale et al., 2018). Frente a una sospecha de infección durante el tratamiento, deberá solicitarse un hemograma control en forma inmediata. En caso de que durante el tratamiento se presentara una disminución en el recuento de glóbulos blancos y/o neutrófilos, se debe proceder según lo indicado en la *Tabla 12*.

Dado que el tratamiento con clozapina se restringe a pacientes refractarios a otros antipsicóticos, la suspensión definitiva implica un riesgo de descompensación clínica, internación y recaída. En este contexto, diversos estudios han demostrado que la reexposición controlada al fármaco puede ser segura, reportándose que entre el 60 % y el 70 % de los pacientes que presentaron leucopenia y/o neutropenia lograron una nueva exposición sin recurrencia del evento adverso y que, en los casos en que se produjo una nueva reacción hematológica, esta tendió a presentarse con menor latencia y menor severidad que la inicial (Dunk et al., 2006; Manu et al., 2012; Prokopez et al., 2016). Estas observaciones respaldan el enfoque de los programas implementados en otros países, como el aprobado por la FDA en 2015 que, entre otras acciones, consideró

Tabla 12. Conducta ante alteraciones hematológicas durante tratamiento con clozapina (Disposición ANMAT 935/00)

Niveles	Conducta
Leucopenia y/o neutropenia leve (leucocitos 3500/mm ³ - 3000/mm ³ , neutrófilos 2000/mm ³ - 1500/mm ³)	Hemograma bisemanal.
	Sin suspensión de clozapina.
Leucopenia y/o neutropenia moderada (leucocitos 3000/mm ³ - 2000/mm ³ , neutrófilos 1500/mm ³ - 1000/mm ³)	Hemograma diario.
	Suspensión definitiva de clozapina.
	Monitoreo de signos de infección. Realizar controles hasta un mes después de normalizados los glóbulos blancos y/o neutrófilos.
Leucopenia y/o neutropenia severa (leucocitos <2000/mm ³ , neutrófilos 1000/mm ³ - 500/mm ³)	Hemograma diario.
	Suspensión definitiva de clozapina.
	Suspensión definitiva de clozapina.
	Monitoreo de signos de infección. Supervisión por Servicio de Hematología.
Agranulocitosis (neutrófilos < 500/mm ³)	Hemograma diario.
	Suspensión definitiva de clozapina. Derivación a Servicio de Hematología para su correcto tratamiento con posible administración de factores estimulantes de colonias.

innecesaria la suspensión de clozapina si el recuento de neutrófilos es mayor a 1000/mm³, y estableció la suspensión transitoria frente a recuentos de neutrófilos < 1000/mm³ y > 500/mm³ hasta que se haya revertido ese valor (Farchione, 2025).

A su vez, estudios posteriores mostraron que la tasa de mortalidad por agranulocitosis fue de 1 por cada 7700 usuarios de clozapina (Myles et al., 2018) y que la ventana de riesgo para la agranulocitosis asociada a clozapina se limita principalmente a los primeros meses de tratamiento: ocurre en un 38 % en el primer mes, un 56 % dentro de los dos primeros meses, y un 89 % durante el primer año. Asimismo, otro estudio ha mostrado que, en el 75 % de los casos, la neutropenia leve no progresa a formas más severas y que el riesgo de neutropenia se vuelve despreciable luego de los 24 meses de tratamiento (Northwood et al., 2024). Estas observaciones respaldan los recientes cambios realizados por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), que estableció que los controles, limitados únicamente al recuento de neutrófilos, sean cada 3 meses luego del primer año de tratamiento, y anual en el segundo año (European Medicines Agency, 2025). En lo que respecta a nuestro país, desde que el Programa de Farmacovigilancia intensiva fue creado, no se han hecho modificaciones.

20.1.2. Guía para su prescripción

Antes de comenzar la indicación de clozapina es necesario llevar a cabo una serie de evaluaciones previas que se detallan en la *Tabla 13* y que tienen como finalidad reconocer preexistencias clínicas y, eventualmente, descartar su uso en aquellos pacientes para los cuales los riesgos superan a los beneficios.

La droga debe titularse lentamente para evitar el desarrollo de efectos secundarios que limitan su tolerabilidad. Si bien hay formas más lentas y otras más rápidas de acuerdo con cada paciente, es aconsejable comenzar con 12.5- 25 mg/día e ir incrementando la dosis en 25 mg cada 1-3 días inicialmente y luego en 50 mg de acuerdo con la tolerancia hasta llegar a una dosis de alrededor de 300 mg/día o menor en caso de que con ella se haya encontrado eficacia. En este período de inicio es particularmente importante tener un contacto directo con el paciente para detectar síntomas secundarios como fiebre, taquicardia o hipotensión ortostática que pueden indicar el desarrollo de eventos adversos que requieren cuidados médicos como neutropenia o miocarditis.

La titulación cruzada entre el antipsicótico fallido y la clozapina debe hacerse de manera gradual. Lo recomendable es reducir la dosis del antipsicótico fallido durante la primera semana, mientras se inicia la titulación de clozapina, y luego reducir la dosis gra-

Tabla 13. Chequeos necesarios antes el comienzo de clozapina (Adaptado de Rubio y Khane, 2022).

Dato a evaluar	Obsevaciones
Temperatura <38°	Evitar confundir la presencia de fiebre luego del inicio de clozapina, lo cual puede indicar un efecto secundario severo como miocarditis.
Frecuencia cardíaca < 100	Evitar confundir la aparición de taquicardia como efecto secundario de clozapina.
Hipotensión ortostática	Evitar confundir con la de aparición posterior al inicio de clozapina.
Hemograma basal	No comenzar si hay neutropenia.
Intervalo QTc	Debe ser > 470 ms.
Consumo de tabaco	Puede reducir la concentración de clozapina hasta el 50 %.
Inductores de CYP3A4	Ejemplo: carbamazepina. Pueden requerir incremento de dosis.
Inhibidores del CYP1A2, del CYP3A4 o CYP2D6	Ejemplos: fluvoxamina, cafeína (CYP1A2) o fluoxetina, paroxetina, citalopram. Pueden requerir reducción de dosis.
Verificar el uso de drogas que pueden causar neutropenia	Ejemplo: carbamazepina.
Indicar perfil metabólico	
Verificar uso de BZD	Verificar uso de BZD.
Verificar antecedentes de convulsiones	
Verificar tratamientos anteriores con clozapina	

dualmente en aproximadamente un 25 % por semana, pudiendo ajustarse según tolerabilidad y efecto terapéutico (Beck et al., 2014).

Los principales factores que influyen en las concentraciones plasmáticas de clozapina incluyen aquellos que las elevan (sexo femenino, edad avanzada, ascendencia asiática o amerindia, obesidad, inflamación, alto consumo de cafeína, coadministración de ácido valproico, baja expresión de la enzima CYP1A2 y uso concomitante de inhibidores de CYP1A2) (de Leon et al., 2021; Correll et al., 2022; Clark et al., 2018) y que la disminuyen (tabaquismo y otros inductores del CYP1A2 y topiramato) (Correll et al., 2022; Albitar et al., 2020). El ajuste de dosis recomendado de acuerdo con la medicación concomitante se encuentra detallado en la *Tabla 14*.

Es conveniente monitorear la concentración plasmática de clozapina ya que se considera que una concentración mínima de 350 ng/dl representa un corte entre respondedores y no respondedores. Esto no quiere decir que pueda encontrarse respuesta con concentraciones menores pero, en caso de la falta de respuesta, el hallazgo de una concentración inferior a la mencionada indica incrementar la dosis en aquellos pacientes que no muestran eficacia clínica (Perry, 1991). Por otro lado, esta evaluación permite verificar la adherencia.

Respecto del tiempo que hay que esperar para esta eficacia, es necesario saber que la mayoría de las res-

puestas se logran dentro de las 12 semanas, aunque se aconseja proseguir hasta 6 meses dado que algunos estudios las han mostrado dentro de ese período (Lieberman et al., 1994). Un dato para tener en cuenta es que luego de un aumento de dosis, no conviene esperar respuesta más allá de las 8 semanas. Su ausencia en este lapso orienta a la necesidad de aumentar la dosis (Conley et al., 1997).

Si es posible, se sugiere evaluar respuesta con escalas estandarizadas y validadas, como la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) de 30 ítems (Kay et al., 1988). Dadas las limitaciones impuestas por el tiempo de administración también podría utilizarse a los mismos fines la PANSS-6, que consta de 6 ítems (Østergaard et al., 2016).

20.1.3. Seguridad y tolerabilidad de la clozapina

El uso de clozapina se asocia con una serie de eventos adversos (EA) de prevalencia y gravedad variables, que pueden clasificarse en EA de aparición temprana, más frecuentes durante el inicio y la titulación del fármaco; y efectos adversos, de aparición tardía. A su vez, su manifestación puede ser dependiente o independiente de la dosis. Algunos pueden resultar potencialmente letales, mientras que otros pueden causar un elevado nivel de malestar. Se detallan los EA de aparición temprana y de mayor gravedad (*ver Tabla 15*) y otros EAs (*ver Tabla 16*), (Citrome et al., 2016).

Tabla 14. Ajuste de dosis recomendado de acuerdo con la medicación concomitante (Adaptado de Correll et al., 2022).

Medicación concomitante	
Inhibidores potentes de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina, enoxacina)	Usar un tercio de la dosis de clozapina.
Inhibidores moderados o débiles de CYP1A2 (por ejemplo, anticonceptivos orales, cafeína)	Vigilar la aparición de reacciones adversas. Considerar reducir la dosis de clozapina si es necesario.
Inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan, rifampicina)	El uso concomitante no se recomienda. Sin embargo, si el inductor es necesario, puede ser preciso aumentar la dosis de clozapina. Vigilar una posible disminución de la eficacia.
Inductores moderados o débiles de CYP1A2 o CYP3A4 (por ejemplo, tabaquismo, omeprazol, dexametasona, famotidina)	Vigilar una posible disminución de la eficacia. Considerar aumentar la dosis de clozapina si es necesario.

Tabla 15. Eventos adversos serios asociados a clozapina (Adaptado de Citrome et al., 2016).

Evento adverso	Prevalencia estimada (%)	Tiempo de aparición	Dosis dependiente	Transitorio
Agranulocitosis	1,3 %	Primeras 24 semanas de tratamiento	NO	NO
Miocarditis*/ miocardiopatía	0,02-1,0 %	Primeras 4 semanas de tratamiento	NO	NO
Hipotensión ortostática*	9 %	Primeras semanas. Duración de 4-6 semanas	SÍ	SÍ
Convulsiones	1,3-1,8 %	No específico. Riesgo aumentado con titulación rápida y elevados niveles plasmáticos	SÍ	NO

Nota: *Asociado con la rápida titulación.

Tabla 16. Otros eventos adversos asociados a clozapina (Adaptado de Citrome et al., 2016).

Evento adverso	Prevalencia estimada (%)	Tiempo de aparición	Dosis dependiente	Transitorio
Fiebre	≤55 %	Primeras 2 semanas	NR	SÍ
Taquicardia sinusal	25 %	Primeras 2 semanas	SÍ	SÍ
Aumento de peso y síndrome metabólico	Aumento de peso (60 %–75 %) Síndrome metabólico (54 %–62 %)	Primeros 6-12 meses	SÍ	NO
Constipación	30 %	Primeros 1 a 2 años	NR	NO
Sedación	44 %	Primeras 6 semanas	SÍ	SÍ
Hipersalivación	30 %–80 %	Primeras 2 semanas	SÍ	SÍ
Enuresis nocturna	21 %	Primeras 2 semanas	SÍ	SÍ

Nota: NR no reportado.

Si bien el tratamiento con clozapina debe suspenderse en casos de miocarditis, miocardiopatía, intervalo QTc mayor a 0,5 seg y discrasias sanguíneas, según lo mencionado previamente, se observa que la discontinuación del fármaco también se debe a EA que podrían ser prevenidos o tratados, como la hipotensión ortostática, la constipación, el aumento de peso y las convulsiones, entre otros (Lachance y Mierzwinski-Urban, 2022; Nielsen, 2013; Lappin et al., 2018; Yuen et al., 2021; Wagner et al., 2023). En la *Tabla 17* se describen opciones para el manejo de algunos de los EAs asociados a clozapina (Citrome et al., 2016; McCutcheon et al., 2025; Siskind et al., 2025).

20.2. Antipsicóticos inyectables de acción prolongada en esquizofrenia

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia tiene como objetivo no solo el control de los síntomas agudos, sino también la prevención de recaídas, la reducción de hospitalizaciones y la promoción de la recuperación funcional a largo plazo. Asimismo, busca favorecer una adherencia terapéutica sostenida y me-

jorar la calidad de vida de las personas afectadas, integrándose dentro de un abordaje terapéutico integral orientado a optimizar los resultados clínicos y psicosociales (Kaplan et al., 2013). En este contexto, los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (*long-acting injectables*, LAI) han adquirido una relevancia creciente, particularmente frente a la persistente problemática de la falta de adherencia al tratamiento antipsicótico oral (Kane y Correll, 2021; Aymerich et al., 2025).

Según el paradigma tradicional, los LAI fueron reservados para pacientes con incumplimiento terapéutico manifiesto o cursos clínicos crónicos. Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas dos décadas, especialmente con formulaciones de segunda generación, ha demostrado que su utilidad se extiende a fases tempranas de la enfermedad, incluyendo el primer episodio psicótico. Estudios observacionales y ensayos clínicos han documentado que la discontinuación del tratamiento antipsicótico se asocia con un incremento marcado del riesgo de recaída, incluso tras la remisión inicial, mientras que la continuidad farmacológica

Clozapina, reconsiderando su lugar en el uso temprano en esquizofrenia, más allá de la esquizofrenia resistente.

Diversos estudios sugieren que el uso de clozapina debería considerarse en una etapa más temprana del curso de la enfermedad, incluso antes de la consolidación del diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento. En este sentido, los primeros tres años tras el inicio del trastorno constituyen una ventana terapéutica crítica, dado que las probabilidades de respuesta a la clozapina disminuyen de forma significativa a medida que se prolonga la duración de la enfermedad (Yoshimura et al., 2017).

La introducción de clozapina durante este período temprano, particularmente dentro de los tres primeros años posteriores al primer episodio de psicosis, se ha asociado con una reducción de la gravedad de los síntomas negativos y con una mejoría en el funcionamiento global de los pacientes. Estos hallazgos sugieren que la intervención precoz podría modificar la trayectoria clínica y funcional de la esquizofrenia. Asimismo, la evidencia disponible indica que el tiempo transcurrido hasta el inicio de la clozapina no parece influir de manera significativa en las tasas de remisión de los síntomas positivos, lo que refuerza la importancia de considerar su uso temprano principalmente por sus beneficios en dominios negativos y funcionales (Muñoz-Machado et al., 2024; O'Donoghue et al., 2025; Pechuán et al., 2025).

En conjunto, la convergencia entre la evidencia de los programas sobre intercesiones tempranas de la psicosis y las recomendaciones de INTEGRATE (McCutcheon et al., 2025), refuerza la necesidad de reconsiderar el uso de clozapina no como una estrategia tardía, sino como una intervención temprana y dirigida, orientada a mejorar el pronóstico a largo plazo de la esquizofrenia.

Tabla 17. Manejo de eventos adversos asociados a clozapina (Adaptado de Citrome, 2016 y Siskind, 2025).

Evento adverso	Evaluaciones /Estudios	Ajuste de dosis o interrupción / Reintroducción	Medicaciones o terapias adyuvantes	Otras intervenciones
Miocarditis/ Miocardiopatía	Síntomas: síndrome gripal, pre-cordalgia, disnea, fiebre, taquicardia.	Interrumpir si hay sospecha. Reintroducir solo con monitoreo cardiológico.	Tratamiento de soporte.	
	Laboratorio (eosinófilos, PCR, CK-MB).			
	ECG.			
	Ecocardiograma.			
Hipotensión ortostática	Control de TA con cambio de postura.	Titulación gradual.		Incorporación lenta de la posición sentada o acostada.
				Ingesta abundante de líquidos.
				Consumo de sal en la dieta.
				Uso de medias de compresión.
				Elevar ligeramente la cabeza de la cama durante la noche.
Convulsiones	Evaluar factores de riesgo y posibles causas (toxicidad, discontinuación de antiepilépticos o benzodiazepinas, alteraciones electrolíticas, cetoacidosis diabética, interacciones farmacológicas, etc.).	Titulación lenta y mínima dosis eficaz.	Antiepilépticos.	
Taquicardia sinusal	Solicitar ECG.	Considerar reducción de dosis.	Considerar betabloqueantes cardioselectivos (atenolol, bisprolol).	Desaconsejar consumo de cafeína, mate y bebidas energizantes.
			Ivabradina.	
Aumento de peso y síndrome metabólico	Medir circunferencia abdominal, controlar peso.	Mínima dosis eficaz.	Considerar aripiprazol, metformina, agonistas GLP-I.	Dieta y ejercicio.
	Laboratorio (glucemia, perfil lipídico).			
Constipación	Consulta periódica.		Considerar laxantes.	Dieta rica en fibras, hidratación, ejercicio regular.
Sedación	Advertir al paciente.	Titulación lenta.	Considerar aripiprazol, modafinilo.	Higiene de sueño.
		Dosis mínima eficaz.		Evitar otros medicamentos sedativos.
		Administración nocturna.		

Tabla 17. Manejo de eventos adversos asociados a clozapina (Adaptado de Citrome, 2016 y Siskind, 2025). *Continuación.*

Evento adverso	Evaluaciones /Estudios	Ajuste de dosis o interrupción / Reintroducción	Medicaciones o terapias adyuvantes	Otras intervenciones
Hipersalivación	Advertir al paciente.	Dosis mínima eficaz.	Preferencia por fármacos de acción local.	Masticar chicle para favorecer la deglución.
			Bromuro de ipratropio spray.	Elevar la cabeza y dormir de costado.
			Gotas oftálmicas con propiedades anticolinérgicas (atropina sublingual).	Cubrir la almohada con una toalla.
			Difenhidramina.	
			Medicación anticolinérgica (biperideno).	
Enuresis nocturna		Dosis mínima eficaz.	Desmopresina.	Evitar el consumo excesivo de líquidos durante la noche.
			Dividir dosis.	Anticolinérgicos (oxibutinina).
		Agonistas alfa-1 (efedrina, pseudoefedrina).		Vaciar completamente la vejiga antes de dormir.
		Antidepresivos.	Evitar la ingesta de diuréticos.	

reduce significativamente ese riesgo (Citrome, 2013; Correll et al., 2016; Haddad et al., 2014; Kane y Correll, 2021). En este marco, los LAI han mostrado tasas superiores de adherencia y remisión en comparación con las formulaciones orales, particularmente en poblaciones jóvenes y en primeros episodios (Vita et al., 2024).

Entre los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) actualmente disponibles, las formulaciones de segunda generación —incluyendo aripiprazol, olanzapina, paliperidona y risperidona— concentran la mayor parte de la evidencia clínica disponible. En términos generales, estos fármacos presentan niveles de eficacia comparables en el tratamiento de la esquizofrenia; sin embargo, difieren en aspectos clínicamente relevantes relacionados con su perfil de tolerabilidad, incluyendo el riesgo de efectos metabólicos, el impacto sobre los niveles de prolactina y la probabilidad de desarrollar síntomas extrapiramidales. Estas diferencias deben considerarse al momento de seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente. La disponibilidad de formulaciones con intervalos de administración extendidos (mensuales, trimestrales y semestrales), así como opciones que permiten el inicio sin suplementación oral, ha contribuido a re-

ducir barreras prácticas y a mejorar la aceptabilidad tanto por parte de pacientes como de profesionales (Riboldi et al., 2022).

Desde una perspectiva farmacocinética, los LAI ofrecen ventajas sustanciales, que incluyen niveles plasmáticos más estables, menor fluctuación pico- valle y reducción del riesgo de omisión de dosis. No obstante, se enfatiza en la necesidad de considerar cuidadosamente las transiciones entre antipsicóticos, dado que los cambios entre fármacos con perfiles receptoriales diferentes pueden asociarse a síntomas de rebote (psicosis, ansiedad, insomnio), especialmente en relación con afinidades dopaminérgicas, histaminérgicas o colinérgicas. Asimismo, las cinéticas de absorción lenta propias de los LAI obligan a contemplar estrategias específicas de carga o suplementación oral según la formulación utilizada (Correll et al., 2021).

A pesar de los beneficios clínicos ampliamente documentados, los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) continúan siendo infrutilizados en la práctica clínica. Diversos estudios han señalado la existencia de una brecha significativa entre la evidencia disponible y su implementación en la atención habitual (Lindenmayer et al., 2020; Velligan et

al., 2025). Entre los factores que contribuyen a esta discrepancia se encuentran la persistencia de percepciones erróneas entre los profesionales de la salud, la asociación histórica de las formulaciones inyectables con enfoques coercitivos en el tratamiento psiquiátrico, así como la limitada formación clínica específica en su prescripción y manejo. Asimismo, la aceptación inicial por parte de pacientes y familiares puede verse condicionada por el temor a las inyecciones, preocupaciones relacionadas con la autonomía o la falta de información clara sobre sus beneficios terapéuticos (Citrome, 2013; Correll et al., 2016; Haddad et al., 2014; Kane y Correll, 2021). Sin embargo, estas barreras resultan cada vez menos justificables a la luz de la evidencia contemporánea, que demuestra de manera consistente que los LAI pueden mejorar la adherencia al tratamiento, reducir el riesgo de recaídas y hospitalizaciones, y aportar beneficios clínicos relevantes incluso cuando se utilizan en fases tempranas del trastorno (Correll, 2025; Etienne et al., 2025).

Los estudios poblacionales de gran escala, como los análisis *mirror-image* en cohortes nacionales, aportan evidencia robusta de que los LAI reducen de manera significativa la frecuencia y duración de hospitalizaciones, particularmente en pacientes no adherentes, independientemente del sexo o la edad. Estos hallazgos también sugieren la existencia de subgrupos potencialmente subtratados, como mujeres y pacientes de mayor edad, que podrían beneficiarse de una indicación más proactiva de LAI (Boyer et al., 2021; Zhang et al., 2025).

La evidencia epidemiológica disponible indica que el tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada (*long-acting injectables*, LAI) se asocia con una reducción significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas, así como de mortalidad no sui-

cida, en pacientes con esquizofrenia, en comparación con las formulaciones orales. Este hallazgo ha sido consistentemente observado en estudios observacionales de gran escala y cohortes poblacionales, lo que sugiere que la utilización de LAI podría contribuir a mejorar los resultados clínicos a largo plazo en esta población (Tiihonen et al., 2017; Taipale et al., 2018; Correll et al., 2022). Este beneficio podría explicarse, al menos en parte, por una mayor adherencia al tratamiento farmacológico y por una vinculación más consistente con los servicios de salud, lo que favorece la continuidad asistencial y la detección temprana de recaídas. En este contexto, la evidencia disponible sugiere que, siempre que sea clínicamente apropiado, la utilización de LAI debería considerarse desde las fases iniciales del trastorno, incluyendo el primer episodio psicótico (FEP) (Kane et al., 2023; Aymerich et al., 2025).

Desde el punto de vista económico, si bien los LAI implican mayores costos farmacéuticos iniciales, los análisis farmacoeconómicos indican que estos se ven compensados por la reducción de recaídas, internaciones y utilización de servicios de urgencia, resultando en una relación costo-efectividad favorable a mediano y largo plazo (Rossi et al., 2012).

Aunque el tratamiento inicial suele iniciarse con formulaciones orales, una vez establecida la tolerabilidad del fármaco debería considerarse y discutirse tempranamente con el paciente la posibilidad de transición hacia una formulación inyectable de acción prolongada. Esta estrategia debe evaluarse teniendo en cuenta sus potenciales beneficios —entre ellos una mayor adherencia terapéutica, la reducción del riesgo de recaídas y una posible disminución de la mortalidad global— así como sus limitaciones, tales como la menor flexibilidad para realizar ajustes rápidos de dosis y la necesidad de administración mediante inyección

Desafíos en la aplicación clínica de tratamientos basados en la evidencia en esquizofrenia

A pesar de los avances terapéuticos disponibles, persisten importantes brechas en la implementación de tratamientos basados en la evidencia en esquizofrenia.

1-La clozapina continúa infrautilizada, incluso en pacientes que cumplen criterios de resistencia al tratamiento (Corrales et al., 2021).

2- De igual manera, los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) son frecuentemente reservados como última alternativa, en lugar de ser incorporados de forma temprana para optimizar la adherencia y prevenir recaídas (Haddad y Correll, 2023).

3- Las comorbilidades metabólicas asociadas al trastorno y a su tratamiento suelen ser escasamente monitorizadas y abordadas de manera reactiva, lo que contribuye al aumento del riesgo cardiovascular y a la reducción de la expectativa de vida (McCutcheon et al., 2025).

(McCutcheon et al., 2025). La oferta de tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada debe enmarcarse dentro de un modelo de toma de decisiones compartidas entre el clínico y el paciente, procurando evitar cualquier percepción de coerción y favoreciendo una adecuada comprensión de las alternativas terapéuticas disponibles. Es así como los LAI son una alternativa válida tras la estabilización inicial en primeros episodios psicóticos (Etienne et al., 2025). En conjunto, la evidencia revisada respalda un cambio paradigmático en el posicionamiento terapéutico de los LAI. La elección del LAI específico debe basarse en un análisis individualizado que contemple el perfil clínico, la tolerabilidad previa, los riesgos metabólicos, la necesidad de suplementación oral y las preferencias del paciente, en el marco de un modelo de toma de decisiones compartidas.

Ventajas de los antipsicóticos LAI

Las formulaciones LAI presentan múltiples ventajas:

- Garantizan la administración continua del fármaco.
- Eliminan la necesidad de dosificación diaria.
- Permiten detectar precozmente la interrupción del tratamiento.
- Reducen la adherencia parcial o el incumplimiento manifiesto.
- Si ocurre recaída, esta no puede atribuirse exclusivamente a falta de toma.
- Menor riesgo de sobredosis.
- Menores tasas de recaída.
- Biodisponibilidad más estable.
- Evitan el metabolismo de primer paso.
- Relación más predecible entre dosis y niveles plasmáticos.
- Menores fluctuaciones plasmáticas.
- Mayor satisfacción en algunos estudios.
- Algunos estudios han reportado una disminución de la mortalidad por todas las causas en pacientes con esquizofrenia tratados con formulaciones antipsicóticas de acción prolongada.

Desventajas y consideraciones de seguridad

Entre las limitaciones se incluyen:

- Titulación más lenta.
- Mayor tiempo para alcanzar niveles estables (Heres et al., 2007).
- Menor flexibilidad para ajustes rápidos.
- Dolor en el sitio de inyección.
- Percepción de estigma.

21. Respuesta, remisión, recaída y recuperación

21.1. Respuesta

La definición clásica de respuesta en esquizofrenia fue propuesta en el estudio de Kane y cols. (1988), y se obtiene cuando se observa una reducción del 20 % en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) más un valor de ≤ 3 en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-S) o un puntaje total en BPRS ≤ 35 postratamiento. Este estudio demostró que la clozapina resultó más eficaz que la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Sin embargo, este criterio ha sido usado también para episodios agudos en esquizofrenia no resistente (Leucht et al., 2009). En otras investigaciones se han establecido valores de corte diferentes en reducción del puntaje total basal de la BPRS para determinar respuesta, tales como una disminución del 30 %, 40 % y 50 % (Leucht, 2014).

Las mejorías clínicas más sustanciales se han asociado con reducciones de alrededor del 50 % en el puntaje de las escalas BPRS o en la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), que se correlacionan bien con un puntaje en la CGI-I ≤ 2 . Por ello, los estudios que evalúan la respuesta en episodios agudos de esquizofrenia deberían usar un valor de corte de reducción del puntaje basal de al menos 50 %, en lugar de 20 % o 30 % pues estos representan mínimos cambios (Leucht et al., 2005). Sin embargo, en el caso de la esquizofrenia resistente, podría ser una mejor opción un valor de corte del 25 %, dado que estos cambios mínimos (CGI-I ≤ 3) pueden ser clínicamente significativos (Leucht, 2014).

Es importante destacar que, en la definición de respuesta, la reducción del porcentaje es mejor parámetro que la reducción absoluta del puntaje. Esto se debe a una mayor facilidad para la interpretación de las tasas de respuesta y los cambios de porcentajes, respecto de los cambios de puntajes en una escala por parte de los médicos especialistas clínicos que hacen asistencia y no investigación (Leucht et al., 2007).

Para hacer el cálculo del porcentaje de reducción se debe restar al puntaje total 1 punto (valor que expresa ausencia de severidad) por cada uno de todos los ítems de la PANSS (30) o BPRS (18). De no hacerlo, se subestimaría el efecto de una intervención, por ejemplo: para reducir de 120 a 60 puntos en la PANSS, hay que restar los 30 puntos del puntaje mínimo de esta escala, por lo que este descenso de 60 puntos signifi-

ca un cambio del 67 % y no del 50 % (Leucht, 2014). Otro aspecto relevante en el uso de escalas es que la severidad de un síntoma/ítem, refleja cuatro aspectos: la intensidad o magnitud, la duración, la frecuencia en un determinado lapso y el impacto funcional.

En el estudio Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) la "respuesta" se determinó como una disminución de la CGI-S ≥ 2 puntos si el puntaje basal era ≥ 4 o una disminución ≥ 1 si el puntaje basal era ≤ 3 (Gargoloff et al., 2009).

En la mayoría de las definiciones de respuesta no se incluye la variable temporal. No obstante, Lee y cols. han considerado que el tiempo estimado para decidir la respuesta al tratamiento en un primer episodio estaría entre 2 y 6 semanas, con mayor consenso para las 4 semanas (Lee et al., 2020). En general las publicaciones hacen referencia al tiempo transcurrido hasta que se cumple el criterio de cambio en los síntomas, ya sea en la reducción de un porcentaje del puntaje basal en una escala (ejemplo: 50 % en la PANSS), o un valor absoluto final del puntaje de una escala (ejemplo: CGI-S ≤ 3). Así, es común encontrar que tal porcentaje de pacientes alcanzó la respuesta en tal semana.

21.2. Remisión

La definición más utilizada hasta la actualidad es la proveniente del Grupo de trabajo de remisión en esquizofrenia (Remission in Schizophrenia Working Group, RSWG) (Andreasen et al., 2005). La definición consta de dos criterios, que para remisión completa deben cumplirse concomitantemente: severidad de los síntomas y duración de los mismos. La remisión sintomática requiere una puntuación en severidad ≤ 3 (leve o menos) en cada uno de los ocho síntomas claves de la PANSS agrupados para esta definición en tres dimensiones, según este grupo de trabajo: síntomas negativos (N1 afecto aplanado, N4 evitación social pasiva, N6 falta de espontaneidad), desorganización (P2 desorganización conceptual, G5 manierismos y posturas) y psicoticismo (P1 ideas delirantes, G9 contenido inusual del pensamiento, P3 conducta alucinatoria). El criterio temporal para remisión requiere que el criterio de severidad se haya alcanzado y sostenido por más de 6 meses. Alcanzar y mantener estos puntajes en la PANSS es necesario para hablar de remisión.

Se ha utilizado como criterio de remisión adicional el valor de corte en CGI-S ≤ 3 , que refleja una severidad leve de la enfermedad (Lieberman et al., 2003).

La desventaja de esta definición es que no refleja el cambio en los síntomas, por lo que en estudios con bajos niveles basales de síntomas, muchos pacientes pueden alcanzar la remisión con mínimos cambios en la

sintomatología global. Otra limitación de la definición es que el tiempo de 6 meses podría ser muy estricto y quizás 3 meses podría ser mejor (Leucht, 2014).

Para la determinación del concepto de remisión no se recomienda usar un puntaje de corte sobre el total de una escala, como en el caso de depresión, pues en esquizofrenia los síntomas son variados y su ocurrencia cambia con el tiempo, siendo que en la fase aguda puede predominar inicialmente la reducción de la severidad de los síntomas positivos y luego los negativos. Por otro lado, usar como criterio de severidad un valor muy bajo en la CGI-S, por ejemplo 1 (síntomas ausentes) o 2 (síntomas muy leves, en el límite de la normalidad), dejaría muchos pacientes fuera del criterio de remisión.

21.3. Recaída

No existe una definición definitiva de lo que se considera recaída en esquizofrenia, como se evidencia en una revisión sistemática que encontró 54 definiciones diferentes en los 81 estudios incluidos (Moncrieff et al., 2020). La recurrencia de síntomas psicóticos, particularmente los positivos, y los cambios significativos en el funcionamiento o la conducta, son los criterios que cuentan con mayor consenso a la hora de definir recaída en esquizofrenia.

Se han utilizado incrementos entre 10 y 30 puntos en el puntaje total de la PANSS, o un aumento del 30 % en la misma escala como puntos de corte para recaída (Moncrieff et al., 2020). Podría señalarse un incremento en la PANSS de 10 puntos (San et al., 2015) o un 25 % (Lee et al., 2020) como los valores de corte más frecuentes. Tal como se señaló en la definición de respuesta, el cambio de porcentaje es mejor parámetro que el incremento absoluto del puntaje en esta escala, por ser de más fácil interpretación clínica.

El criterio de cambio en la definición de recaída puede ser expresado por una CGI-I ≥ 6 (mucho peor) (Saito et al., 2020; San et al., 2015; Lee et al., 2020), mientras que la severidad por una CGI-S ≥ 4 (moderadamente enfermo).

Son pocas las veces que se utilizan medidas específicas de funcionamiento para definir la recaída, como podría ser una reducción ≥ 20 puntos en la escala GAF según algunas recomendaciones (Gleeson, 2020; San et al., 2015).

Otros componentes que se han incorporado en algunas definiciones de recaída incluyen la utilización de recursos sanitarios, las rehospitalizaciones, la conducta violenta que conlleva daño clínicamente significativo a otros o a la propiedad, ideación suicida u homicida, intento de suicidio y, finalmente, las que diferencian las recaídas entre aquellos en remisión completa y quienes presentan síntomas crónicos (Gleeson

et al., 2010).

Pocas definiciones incorporan una duración mínima, por ejemplo, siete días (Wunderink et al., 2007) o catorce días (Craig et al., 2004) en el caso de estudios de prevención de recaídas en primeros episodios. Parece necesario incorporar la variable del tiempo en futuras definiciones, para tener en consideración fluctuaciones sintomáticas breves y leves que no necesariamente se interpreten como recaídas, tanto en primeros como en múltiples episodios.

21.4. Recuperación

El objetivo final del tratamiento de la esquizofrenia es la recuperación, concepto que apunta principalmente a aspectos funcionales con participación social y ocupacional. No existe un consenso en los aspectos íntimos de la definición (Leucht et al., 2007), pero si lo hubiera, debería incluir: 1) algún grado de estabilización sintomática (como ≤ 4 o ≤ 3 puntos en todos los ítems de la BPRS o PANSS); 2) una mejoría en el funcionamiento (mantener un empleo o estudio, o la sociabilización del paciente) y 3) durante un tiempo (de 2 a 5 años) (Leucht, 2014). En el estudio SOHO se definió claramente el concepto de recuperación como alcanzar y mantener por 2 años y, simultáneamente, los criterios de remisión sintomática sostenida, remisión funcional sostenida y calidad de vida adecuada sostenida. Remisión sintomática sostenida entendida como una CGI-SCH ≤ 4 y sin hospitalizaciones. Remisión funcional sostenida se refería a un estado ocupacional/vocacional positivo (empleo parcial o completo remunerado o no, estudiante activo, ama de casa),

vida independiente e interacciones sociales activas (más de un encuentro social al mes o tener pareja). Y, finalmente, calidad de vida adecuada sostenida se definió como ≥ 70 puntos en la escala analógica visual EQ-5D VAS (Novick et al., 2009).

Jääskeläinen y cols. realizaron la más exhaustiva estimación de recuperación en esquizofrenia a la fecha a través de una revisión sistemática de estudios naturalísticos. Para ello, utilizaron una definición de recuperación que incluyó dos dominios que debían cumplirse: remisión clínica sintomática (severidad leve o menos) y funcionamiento social y, al menos uno de ellos, durante dos años (Jääskeläinen et al., 2013).

Lee y cols. desarrollaron una definición con criterios operacionales de recuperación para primer episodio en esquizofrenia, que también tiene en cuenta los aspectos psicopatológicos, de funcionamiento social y ocupacional y el tiempo (Lee et al., 2020). Diferenciaron remisión parcial de remisión total según: relaciones interpersonales apropiadas y empleo o algunas tareas del hogar vs. funcionamiento social y ocupacional pleno; puntaje en ítems de PANSS o en la Escala de la Evaluación de los Síntomas Negativos en la Esquizofrenia (SANS) ≤ 3 (leve o menos) vs. 1 (normal); CGI-S ≤ 3 (leve o menos) vs. 1 (normal); uso de antipsicóticos (≤ 300 mg equivalentes de clorpromazina) vs. sin prescripción de antipsicóticos; Evaluación Global de Funcionamiento (GAF) vs. Social and Occupational Functioning Scale (SOFAS) ≥ 61 o ≥ 71 ; en ambos casos por ≥ 1 año (ver Cuadro 5).

Cuadro 5. Respuesta, remisión, recaída y recuperación.

Respuesta	1. En esquizofrenia no resistente: reducción en PANSS/BPRS ≥ 50 % o CGI-I ≤ 2 (mucho mejor).
	2. En esquizofrenia resistente: reducción en PANSS/BPRS ≥ 25 % o CGI-I ≤ 3 (mínimamente mejor).
	3. Luego de ≥ 4 semanas.
Remisión	1. ≤ 3 en ítems 8 ítems clave de la PANSS (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9) o CGI-S ≤ 3 (mínimamente enfermo).
	2. ≥ 3 meses.
Recaída	1. Aumento ≥ 10 puntos o ≥ 25 % en la PANSS.
	2. CGI-I ≥ 6 (mucho peor).
Recuperación	1. Remisión sintomática sostenida: CGI-SCH ≤ 4 y sin hospitalización.
	2. Remisión funcional sostenida:
	a. Estado ocupacional/vocacional positivo (empleo parcial o completo remunerado o no, estudiante activo, tareas del hogar).
	b. Vida independiente.
	c. Con interacciones sociales activas (más de un encuentro social al mes o tener pareja).
	3. Calidad de vida adecuada sostenida EQ5D VAS ≥ 70 .
	4. ≥ 2 años.

22. Estrategias para el cambio de antipsicóticos

Cambiar un agente antipsicótico (AP) por otro es una práctica muy frecuente en la clínica. Los motivos que plantean la necesidad del cambio pueden ser, por un lado, la falta de eficacia o necesidad de mayor respuesta y, por el otro, problemas con la tolerancia o seguridad. Identificar y registrar el motivo principal del cambio es sumamente relevante para determinar la estrategia de retirada del AP actual e incorporación del AP nuevo. Esto se basa en que se deberán tener en cuenta, según corresponda, el riesgo de sumar efectos adversos cuando el cambio es por falta de eficacia, y la posibilidad de recaídas en caso de cambio por intolerancia o efectos indeseados. El cambio de AP debe ser personalizado y basado en la evaluación clínica del paciente, en un contexto de toma de decisiones compartida con el paciente e idealmente con la participación de sus familiares o referentes principales (Asian Network of Early Psychosis Writing Group, 2022; Keepers et al., 2020).

Presentamos primero las diferentes alternativas para la retirada del AP actual en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, luego datos sobre la incorporación del nuevo AP en estos procesos de cambio y, finalmente, las diversas estrategias de cambio o *switch* del AP actual al nuevo. Se debe resaltar como limitación de la evidencia revisada, que muchos de los estudios son abiertos y existen pocos aleatorizados controlados y doble ciego, como también que existe la necesidad de estudios en diferentes fases de la enfermedad.

22.1. Alternativas para la retirada del AP actual

Para la discontinuación del AP que se viene prescribiendo se nos presentan tres opciones: inmediata, gradual y mantener para luego reducir gradualmente. La forma inmediata o abrupta es aquella donde desde el momento cero se suspende el total de la dosis del AP. La manera gradual es cuando se comienza desde el principio con una reducción de la dosis del AP, que progresa descendentemente hasta llegar a la suspensión total, en un proceso que puede durar desde varios días a semanas. Y, finalmente, el mantenimiento y la reducción gradual del AP, donde se sostiene durante días a semanas la misma dosis del AP mientras se incorpora el nuevo, para recién luego comenzar con la reducción gradual del AP anterior.

La discontinuación gradual del AP actual ha sido postulada como un método seguro para evitar recaídas sobre la base de algunas recomendaciones (New-

comer et al., 2013), lo que contrasta con la práctica del mundo real donde pareciera ser más frecuente la suspensión abrupta (de Smidt et al., 2012).

Los resultados de las siguientes tres estrategias deben ser interpretados con cautela cuando se trata de AP diferentes a los incluidos en esos estudios, sean los AP actuales como aquellos a incorporar.

- a. Suspensión inmediata vs. gradual del AP actual. En una revisión sistemática que incluyó 9 estudios aleatorizados controlados no se encontraron diferencias significativas en puntajes de valoración de la severidad clínica como tampoco en términos de discontinuación por cualquier causa, solamente una tendencia a presentar más insomnio y leve disquinesia con la estrategia de suspensión abrupta (Takeuchi et al., 2017a). En este estudio los AP actuales eran olanzapina, risperidona o haloperidol, y el cambio era a risperidona, olanzapina, ziprasidona, iloperidona o clozapina. La suspensión gradual se realizó entre 1 a 4 semanas y la introducción del AP nuevo se hizo en dos tercios en forma inmediata y un tercio con la estrategia de esperar y luego titular.
- b. Suspensión gradual vs. mantenimiento y reducción gradual del AP actual. En una revisión sistemática que incluyó 5 estudios se demostró que no hubo diferencias significativas en la sintomatología clínica, los efectos adversos y la discontinuación por cualquier causa entre estas estrategias de discontinuación del AP actual (Takeuchi et al., 2017b). En este estudio los AP actuales eran olanzapina, risperidona y haloperidol principalmente, y el cambio era a risperidona, aripiprazol y ziprasidona. El mantenimiento del AP actual antes de comenzar a reducirlo fue entre 3 días y 4 semanas y la finalización de la reducción fue entre 4 días y 6 semanas. La introducción del AP nuevo se hizo en forma inmediata y en dosis efectivas en 4 de 5 los estudios incluidos. En este caso, la suspensión gradual desde el inicio del cambio ofrecería la ventaja de menor riesgo de polifarmacia si se retrasara demasiado el mantenimiento y la posterior reducción del AP actual (Weiden et al., 1997).
- c. Suspensión inmediata vs. mantenimiento y reducción gradual del AP actual. En una revisión sistemática que incluyó 4 estudios se demostró superioridad, en términos de menos discontinuaciones por todas las causas, con la estrategia de mantener por un tiempo y recién luego reducir gradualmente el AP actual sobre la estrategia de suspensión

inmediata (Takeuchi y Remington, 2020), sin diferencias en términos clínicos ni efectos adversos. Los AP actuales eran olanzapina, risperidona y haloperidol, principalmente, y los nuevos AP eran sertindol, risperidona, aripiprazol y ziprasidona. La reducción gradual en los estudios incluidos se realizó entre 1 y 6 semanas, y la incorporación fue en dosis efectiva inmediata en 3 de los 4 estudios.

22.2. Alternativas para la incorporación del AP nuevo

Aquí existen básicamente dos maneras de titular el nuevo AP, rápida o gradualmente, según la velocidad con que se alcance la dosis objetivo recomendada por los consensos internacionales (Gardner et al., 2010; McAdam et al., 2023) o guías de práctica clínica (Keepers et al., 2020). En la rápida, se introduce el AP en una dosis efectiva desde el principio, pudiendo incrementarse en los días o semanas siguientes. En la lenta, se inicia el nuevo AP con una dosis inferior a la mínima efectiva, y se sube gradualmente en un proceso de días o semanas hasta llegar al objetivo. Cabe señalar que no es lo mismo titulación rápida o lenta en pacientes estables que en agudos, pues en estos últimos puede no estar realizándose un cambio de AP sino incorporando el primer AP, como lo señala una revisión sistemática (Takeuchi et al., 2018).

d. Introducción rápida vs. gradual del AP nuevo. En una revisión sistemática que incluyó 3 estudios con pacientes estables que realizaban un cambio de AP, hubo 45 % más discontinuaciones cuando la introducción fue rápida (Takeuchi et al., 2018). Los antipsicóticos a introducir eran: aripiprazol en dos estudios, rápida en 15 mg o 30 mg desde el momento inicial y lenta en 5 mg o 10 mg la primera semana con incremento posterior; y lurasidona en un estudio, rápida en 80 mg desde el primer día y por dos semanas, y lenta 40 mg la primera semana con incremento en las siguientes semanas. Los AP que se retiraban eran risperidona y olanzapina, principalmente en los estudios de incorporación de aripiprazol; y quetiapina y risperidona, entre varios otros AP, en el estudio de cambio a lurasidona. Similar observación se debe señalar en cuanto a la cautela sobre la generalización de los hallazgos cuando se trata de agentes AP diferentes a los reportados.

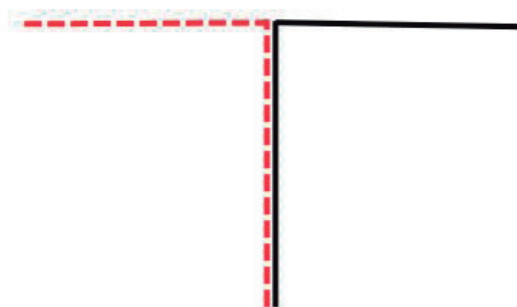
22.3. Estrategias de cambio o switch del AP actual al nuevo AP

A continuación se describen las estrategias más comunes para realizar el cambio de un AP a otro, que incluyen diferentes combinaciones de las formas de

discontinuación e incorporación de AP explicadas anteriormente. Para el uso en la práctica clínica pueden orientar y resultar de utilidad herramientas de internet de acceso libre como <https://www.switchrx.com/> o <https://australianprescriber.tg.org.au/articles/antipsychotic-switching-tool.html> (Keks 2019).

1. Cambio inmediato. El AP actual se suspende en su totalidad abruptamente y se inicia el nuevo AP en el mismo momento, sin un intervalo de transición (Gráfico 1). Puede ser una alternativa en el caso de eventos adversos serios que necesiten imperiosamente se retire de forma inmediata el AP actual, como puede ocurrir ante una neutropenia severa o miocarditis con clozapina, o en un síndrome neuroléptico maligno. Ofrece la ventaja de la rapidez con que se ejecuta el cambio. Presenta como desventaja el elevado riesgo de síntomas de discontinuación, abstinencia o rebote al retirar el efecto anticolinérgico M1, antihistamínico H1, antagonismo alfa 1 y el dopaminérgico D2 entre otros, lo que puede incluir, por ejemplo, emergencia de síntomas psicóticos por supersensibilidad, disquinesias, insomnio, temblor e hipertensión. Esto parece ser más notable con AP de vida media más corta.

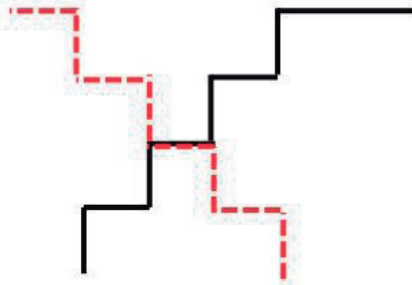
Gráfico 1. Cambio inmediato



2. Titulación cruzada. El AP actual se reduce gradualmente mientras se introduce también gradualmente el nuevo AP (Gráfico 2). En esta situación se pasa por un período donde existe polifarmacia antipsicótica, entendida como el uso concomitante de dos o más antipsicóticos (Faries et al., 2005). Tendría la ventaja de reducir el riesgo de síntomas de discontinuación, abstinencia o rebote dependiendo de la velocidad con que se retira el primer AP. La desventaja es, por un lado, el riesgo relacionado con la sumatoria de efectos adversos e interacciones potenciales del uso de dos AP a la vez; y por el otro,

que existe un período en el medio de la transición donde la dosis total de AP puede ser baja para lograr el efecto deseado y podrían emerger síntomas psicóticos.

Gráfico 2. Titulación cruzada



3. Cambio superpuesto o solapamiento. Se introduce gradualmente el AP nuevo, manteniendo el AP actual para recién comenzar a bajarlo luego de llegar a la dosis objetivo del AP nuevo (Gráfico 3a). Una variante del anterior es sostener en el medio del cruce, y por un tiempo, ambos AP en dosis efectivas (Gráfico 3b). Otra posibilidad de esta estrategia es la introducción inmediata del AP nuevo, con mantenimiento y luego descenso gradual del AP nuevo (Gráfico 3c) (Takeuchi, 2020). La ventaja que ofrecería este tipo de cambio es aportar una fase de ajuste en la que el AP nuevo empezaría a hacer efecto antes de retirar completamente el AP anterior, lo que reduciría el riesgo de empeoramiento de los síntomas psicóticos. Pero, al igual que en la titulación cruzada, el uso concomitante de dos AP aumenta el riesgo de efectos indeseados secundarios por interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Gráfico 3a. Cambio superpuesto. Introducción gradual, con mantenimiento y reducción gradual

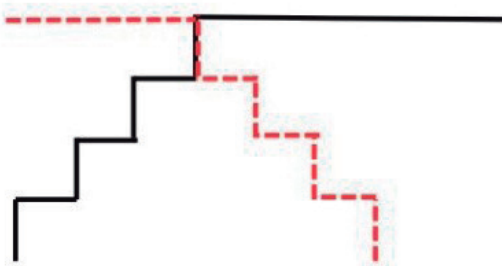


Gráfico 3b. Cambio superpuesto. Introducción gradual, mantenimiento de ambos AP y reducción gradual

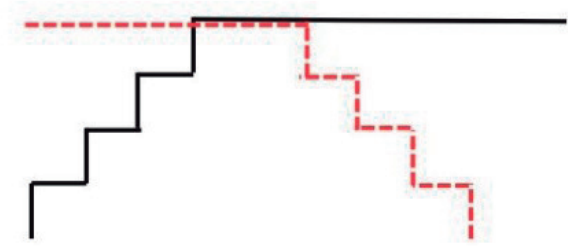


Gráfico 3c. Cambio superpuesto. Introducción abrupta, mantenimiento de ambos AP y reducción gradual



4. Cambio gradual o secuencial. Se disminuye gradualmente la dosis del AP actual hasta suspenderlo por completo antes de comenzar gradual (Gráfico 4a) o inmediatamente (Gráfico 4b) con el AP nuevo. Aquí se presenta la ventaja de reducir al mínimo el riesgo de efectos adversos relacionados con la polifarmacia antipsicótica. La desventaja es el riesgo elevado de recaída en el período que va desde que el AP actual se encuentra por debajo de las dosis efectivas y el AP nuevo alcanza la dosis objetivo.

Gráfico 4a. Cambio secuencial. Reducción gradual e introducción gradual

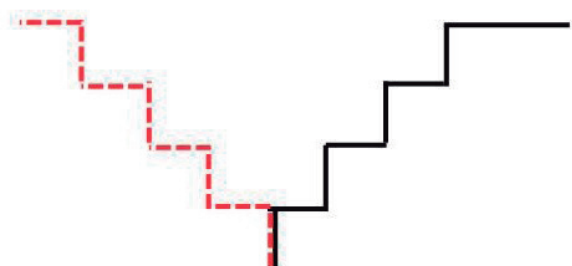
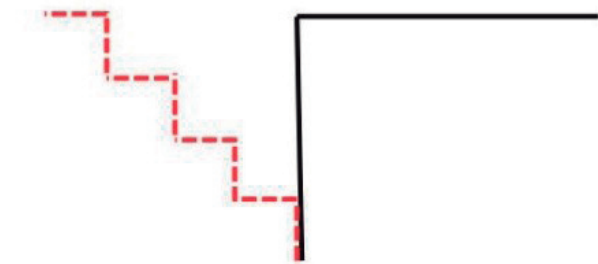


Gráfico 4b. Cambio secuencial. Reducción gradual e introducción abrupta



5. Cambio a un inyectable de acción prolongada. Con el pasaje desde una formulación oral a estas presentaciones se busca fundamentalmente aumentar la adherencia, mejorar la facilidad de toma de medicamentos, disminuir los efectos secundarios, disminuir el estigma y fomentar la participación del paciente en el tratamiento (Barbui, 2020). La ventaja sería la reducción del riesgo de recaídas, rehospitalizaciones y mortalidad evidenciada en estudios clínicos y naturalísticos del mundo real (Kishimoto et al., 2021). Dentro de las desventajas, pero dependiendo del tipo de AP y la formulación, se pueden señalar el corto intervalo entre aplicaciones, la necesidad de suplementación oral o dosis de carga, la vía intramuscular o el tiempo de latencia para el efecto (Højlund y Correll, 2023).

Se deben conocer las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del AP actual y el AP que se pretende incorporar. De esta forma, se podrá plantear una estrategia racional y personalizada, para anticipar y tratar tempranamente los efectos adversos o el empeoramiento del cuadro clínico que pueda resultar del cambio de AP. Muchos AP tienen efectos antihistamínicos H1 (ejemplo: olanzapina, clozapina, quetiapina, clorpromazina, entre otros), por lo que durante su reducción y cambio puede emerger insomnio, ansiedad, síntomas extrapiramidales, acatisia; un curso breve de benzodiazepinas o el antihistamínico difenhidramina podría ser una opción para mitigarlos (Keepers et al., 2020).

La retirada del efecto anticolinérgico M1 de varios AP (clozapina, olanzapina, tioridazina, clorpromazina) puede generar síntomas de rebote colinérgico como insomnio, pesadillas, ansiedad, náuseas, diarrea, sudoración, sialorrea, eritema, visión borrosa, tos, bradicardia, delirium. En el caso anterior, de ser posible se recomienda titular más lentamente a la baja el AP actual; o en su defecto agregar por algunas semanas un anticolinérgico como biperideno, en

un estimativo de 2 mg cada 100 mg de clozapina, en fumadores; o 50 mg, en no fumadores (Stahl, 2019; Inada e Inagaki, 2015) para posteriormente reducirlo y suspenderlo.

Los síntomas de discontinuación del efecto alfa-1 (risperidona, clozapina, ziprasidona, brexpiprazol, clorpromazina, tioridazina) pueden incluir hipertensión, taquicardia, cefalea, temblor, por lo que es necesario el monitoreo de signos vitales y eventualmente tratamiento sintomático. Es clave, a su vez, identificar potenciales interacciones de los AP entre sí pero también de los AP con otros medicamentos clínicos o no, para lo que se recomienda consultar con recursos de internet de acceso libre como: https://www.drugs.com/drug_interactions.html y <https://www.epocrates.com/online/interaction-check>.

Habría que tener en cuenta algunas consideraciones para el cambio hacia un agonista parcial dopaminérgico de receptores D2 y/o D3 (Baumann et al., 2023). En comparación con el resto de los AP de primera y segunda generación, tienen una afinidad mucho mayor por los receptores D2 y, a su vez, requieren una ocupación más elevada de receptores D2 para ejercer el efecto antipsicótico. Por lo que, al agregarlos a un esquema con otros AP pueden asociarse temporalmente con acatisia, insomnio, náuseas o dispepsia (Mohr et al., 2022), pero también empeoramiento de síntomas psicóticos, en especial en pacientes con uso de varios años o dosis elevadas de AP (Takase et al., 2015). La conducta ante estos casos puede incluir una reducción más gradual del AP actual, usar benzodiazepinas como clonazepam 1-4 mg o el betabloqueante propranolol 10-40 mg, según la severidad de los síntomas, o incluso el incremento temporal del AP antagonista D2 para luego reducirlo.

Finalmente, y no menos importante, se debe tener una idea estimativa de las equivalencias de dosis entre los AP para que el proceso de cambio resulte lo más seguro posible. Existen varios métodos para definir equivalencias: el de dosis medias equivalentes de clorpromazina (Davis, 1974) o dosis medias equivalentes de olanzapina (Leucht et al., 2015), el de curva dosis respuesta que define las dosis cercanas a las máximas (Davis y Chen, 2004; Leucht et al., 2020), el de dosis mínimas efectivas (Leucht et al., 2014), el de las dosis máximas autorizadas (MacE y Taylor, 2005), el de la Organización Mundial de Salud conocido como dosis diaria definida o DDD (WHO, 2024) y los consensos de expertos en sus diferentes variantes metodológicas (Kane et al., 2003; Andreasen et al., 2010; Gardner et al., 2010).

No existe acuerdo sobre cuál debería ser el patrón de oro ya que cada uno tiene sus fortalezas y debilidades. Los consensos de expertos con metodología Delphi son especialmente útiles cuando no existe unanimidad de opinión debido a la falta de evidencia científica y a la diversidad de experiencias clínicas (Jones y Hunter, 1995). El Estudio de Consenso Internacional sobre la Dosificación de Antipsicóticos (McAdam et al., 2023) presenta una actualización sobre equivalencias de AP orales y de acción prolongada que puede ser de suma utilidad al lector, así como el anterior consenso del mismo grupo que incluyó AP más antiguos (Gardner et al., 2010). Otra herramienta de utilidad para el clínico es una calculadora de equivalencias de acceso libre desarrollada por la Universidad de Munich (Leucht et al., 2024): <https://ebmpp.org/de/tools/dose-calculator>

23. Estrategias terapéuticas de aumento y combinación

Las estrategias de combinación y potenciación se refieren al agregado de una intervención al tratamiento antipsicótico, cuando esta terapéutica estándar resulta insuficiente en términos de eficacia o se presentan problemas de tolerabilidad (Etchecopar-Etchart et al., 2024). La FDA recomienda para la resistencia al tratamiento el uso de clozapina, debido a la evidencia de superioridad respecto de los otros tratamientos disponibles (Siskind et al., 2016; Siwek et al., 2023) y existe un generalizado consenso en que es el tratamiento de elección para estos pacientes (Faden, 2019).

Sin embargo, el tratamiento de clozapina en monoterapia no es efectivo en todos los casos y una importante proporción de los pacientes que lo realiza, que varía entre el 40 y el 70 %, muestra una respuesta subóptima, configurando una forma con mayor impacto negativo que la propia esquizofrenia resistente al tratamiento, con mayor gravedad y persistencia sintomática, más recaídas y reinternaciones, peor calidad de vida y elevados costos en salud, denominada esqui-

zofrenia resistente a clozapina (Faden, 2019; Chakrabarti, 2021). Este grupo de pacientes es uno de los más gravemente afectados por la patología y representan un complejo desafío (Henna y Elkis, 2007; Chakrabarti, 2021). Teniendo en cuenta que los pacientes que no muestran buena respuesta a clozapina pueden ser considerados doblemente resistentes o ultrarresistentes (Mouaffak et al., 2006), es importante, en primer término, evaluar, y eventualmente ajustar, todas las variables del tratamiento, buscando su optimización (Chakrabarti, 2021).

No se han encontrado predictores consistentes a la resistencia a clozapina (Kim, 2015) aunque se postulan algunos, tales como edad avanzada, gravedad sintomática (principalmente del componente negativo), bajo nivel de funcionamiento y formas no paranoides (Okhuisen-Pfeifer et al., 2020).

Sin embargo, la mejor forma de confirmar la resistencia es realizar un tratamiento con clozapina en las condiciones ideales (Suzuki et al., 2011). Para ello se debe realizar una exhaustiva evaluación clínica y de situación: establecer un adecuado diagnóstico psiquiátrico y de comorbilidades, evaluar las características del cuidador y del entorno identificando, además de posibles factores estresantes, todas las variables vinculadas a la adherencia al tratamiento. Se deben utilizar dosis adecuadas en el contexto de un tratamiento personalizado y, si es necesario, verificar las concentraciones plasmáticas de clozapina; se sugieren 350 ng/ml como referencia (Chakrabarti, 2021). Se estima que la duración del ensayo será de 2 a 3 meses o menos, en casos de riesgo elevado de conductas auto o heteroagresivas, y más si predominan los síntomas cognitivos o negativos (Williams et al., 2002; Nielsen et al., 2011; Subramanian et al., 2017; Chakrabarti, 2021). Cuando hay síntomas refractarios a la clozapina, en primer término se debe considerar el aumento de dosis para elevar los niveles plasmáticos a ≥ 350 ng/ml antes de usar cualquier combinación farmacológica o estrategias de potenciación (Wagner et al., 2020) (*ver Cuadro 6*).

Cuadro 6. Optimización del tratamiento con clozapina (previo estrategias de potenciación)

Diagnóstico	Evaluar diagnósticos diferenciales. Descartar comorbilidades y síntomas por consumo o enfermedades médicas. Evaluar estresantes ambientales y características del entorno.
Tratamiento	Dosis entre 200 y 500 mg/día. Concentración plasmática ≥ 350 ng/ml. Duración 2 a 3 meses (< en casos de auto o heteroagresividad, > en síntomas negativos o cognitivos). Asegurar adherencia >80 %.
Resistencia	Persistencia de síntomas y/o deterioro funcional.

Una vez que la subrespuesta a clozapina se confirme, entonces se comienzan a evaluar decisiones de suma de recursos terapéuticos. La estrategia más frecuente es el agregado de otro psicofármaco al tratamiento con clozapina (Muscatello et al., 2014), siendo más habitual la adición de otro agente antipsicótico (Pai et al., 2012; Muscatello et al., 2014; Wagner et al., 2020).

Si bien este tipo de asociaciones se utilizan con regularidad, las guías de tratamiento no suelen recomendarla o lo hacen solo en casos individuales, donde la monoterapia, principalmente con clozapina, no tuvo los efectos esperados. Aunque la potenciación con antipsicóticos no parece estar asociada a un aumento de la mortalidad, si lo está con los efectos adversos y los costos del tratamiento (Hasan et al., 2012; McDonagh et al., 2017; Lähteenvuo y Tiihonen, 2021).

23.1. Estrategias de potenciación de clozapina con psicofármacos

Antipsicóticos

La utilización de antipsicóticos en forma combinada es una práctica frecuente con el objetivo de mejorar el estado clínico de los pacientes. Su proporción varía de acuerdo con los estudios entre el 10-20 % de pacientes ambulatorios, el 40 % de los pacientes internados (Lähteenvuo y Tiihonen, 2021) y puede alcanzar 2/3 de las prescripciones (Haro et al., 2018; Corrales et al., 2021). Hay que tener en cuenta que esta práctica corre riesgo de no estar respaldada por evidencia de calidad, complejizar el tratamiento y elevar costos y riesgos (Correll et al., 2007; Siwek et al., 2023).

Las evaluaciones de potenciación del tratamiento de clozapina con otro antipsicótico se basan fundamentalmente en los síntomas positivos. El argumento más frecuente para recurrir a la asociación es la respuesta insuficiente de estos síntomas con monoterapia (Sernyak y Rosenheck, 2004). Los síntomas negativos, cognitivos o depresivos han recibido menos atención (Paton et al., 2007). La obtención de evidencia de alto nivel se ha visto también obstaculizada por el modo en que se define la resistencia, el número de pacientes y la duración de los ensayos (Wagner et al., 2020; Chakrabarti, 2021). Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis realizados arrojan resultados variables. En general, no se han podido establecer beneficios significativos de la potenciación de antipsicóticos y, cuando están presentes, apenas exhiben resultados modestos. En algunos casos, estos resultados positivos se minimizan si solo se tienen en cuenta estudios de alta calidad metodológica (Siskind et al., 2018; Roerig, 2019; Chakrabarti, 2021; Siwek et al., 2023).

Es muy importante remarcar que, si bien existen dificultades para encontrar intervenciones efectivas, no es una decisión recomendada intentar el cambio de clozapina por un antipsicótico diferente debido a las complicaciones que pueden aparecer asociadas a su interrupción (Davis et al., 2014; Luykx et al., 2020). El hecho de que, en general, no se cuente con evidencia de primera calidad sobre estrategias de potenciación para pacientes que no responden adecuadamente, no implica que no se deba intervenir para intentar mejorar sus condiciones. La gravedad y sus consecuencias ameritan ver más allá de lo evidente, e indicar esquemas racionales basados en la experiencia y en el consenso.

En el caso de síntomas positivos refractarios a la monoterapia con clozapina podría ser de utilidad el agregado de aripiprazol o amisulpirida (no disponible en nuestro país) (Tiihonen et al., 2019; Wagner et al., 2020; Chakrabarti, 2021; Lähteenvuo y Tiihonen, 2021) y risperidona (Hasan et al., 2012; Etchecopar-Etchart, 2024). En el último tiempo se han realizado publicaciones de reportes o serie de casos sobre la posible efectividad en pacientes refractarios a clozapina favorables para brexpiprazol (Okada et al., 2020; Orsolini et al., 2022), cariprazina (Berardis et al., 2021; Pappa et al., 2022; Karoline et al., 2023; Siwek et al., 2024) y lurasidona (Siwek et al., 2023), pero la calidad de los datos hace que se requieran más estudios para establecer el lugar de estas intervenciones.

Aunque los síntomas negativos han sido menos estudiados, existen algunas publicaciones que indican que aripiprazol (Chakrabarti, 2021; Vasiliu, 2022), memantina (de Lucena et al., 2009) y clonidina (Kruijper et al., 2023) podrían ser de utilidad, aunque los datos no son concluyentes.

Además de las razones de falta de eficacia de la monoterapia, en ocasiones la suma de antipsicóticos puede buscar el manejo de síntomas comórbidos como la ansiedad, la impulsividad o los trastornos de sueño (Stummer et al., 2018); sin embargo, debe privilegiarse la monoterapia sobre el uso asociado de antipsicóticos, debido a sus menores costos, efectos adversos y a las posibilidades de conseguir mejor adherencia (Lähteenvuo y Tiihonen, 2021).

Antidepresivos

El efecto de las combinaciones de antidepresivos con clozapina sobre los síntomas negativos y depresivos se ha examinado con poca frecuencia, los estudios son de menor calidad y la evidencia de posibles beneficios es aún más escasa (Chakrabarti, 2021). Existe alguna evidencia positiva para fluoxetina sobre la gravedad

general de los síntomas (Siskind et al., 2018), citalopram sobre los síntomas negativos y generales (Sommer et al., 2012) y la asociación con duloxetine podría tener un efecto beneficioso sobre síntomas negativos y depresivos (Etchecopar-Etchart, 2024). En un consenso de expertos, citalopram/escitalopram fue la alternativa de mayor coincidencia para tratar los síntomas negativos refractarios a clozapina (Wagner et al., 2020).

Estabilizadores del humor

La decisión sobre terapia de combinación con estabilizadores cuenta con las mismas dificultades metodológicas que los antidepresivos. Algunos estudios indican que la adición de topiramato o lamotrigina podría resultar en algún beneficio sobre la gravedad general de los síntomas (Tiihonen et al., 2009; Sommer et al., 2012; Zheng et al., 2017) pero la evidencia no es concluyente y, del mismo modo, existen trabajos donde no se observan tales resultados (Veerman et al., 2014; Correll et al., 2017; Siskind et al., 2018).

Antipsicóticos de larga duración

La falta de adherencia al tratamiento con antipsicóticos es una circunstancia frecuente en estos pacientes (Barnes et al., 2020) vinculada con peores resultados en el tratamiento (Parellada y Bioque, 2016). Es posible que la clozapina se asocie con tasas de adherencia superiores a las observadas con otros antipsicóticos; sin embargo, la adherencia continúa siendo subóptima y constituye un problema clínico relevante (Davis et al., 2014; Chakrabarti et al., 2021). La literatura que evalúa la adición de antipsicóticos inyectables de larga duración (ALD) a la clozapina es limitada (Caliskan et al., 2021), pero podría ser una opción válida (Mortimer, 2011; Caliskan et al., 2021). En su combinación con clozapina, los ALD muestran los beneficios en la reducción de recaídas y las reinternaciones propias de este grupo (Tiihonen et al., 2017; Patel et al., 2020; de Filippis et al., 2021) sumado a la reducción de síntomas (Chakrabarti et al., 2021). El agregado de antipsicóticos de larga duración no sumaría problemas de tolerancia o seguridad respecto de la monoterapia con clozapina (Caliskan et al., 2021).

La evaluación de esquemas de asociación de fármacos, principalmente a clozapina, no ha demostrado resultados sólidos y convincentes para el tratamiento de síntomas refractarios a la monoterapia. Son necesarias más investigaciones, con mejores metodologías y diseños, para poder establecer la verdadera eficacia y seguridad de este tipo de estrategias de potenciación (Muscatello et al., 2014).

Estrategias de potenciación con terapia electroconvulsiva (TEC)

Cuando el tratamiento no logra disminuir los síntomas positivos persistentes, la TEC puede resultar una intervención eficaz (Miyamoto et al., 2015; Petrides et al., 2015; Kittsteiner Manubens et al., 2016; Gałazkiewicz et al., 2017; Wang et al., 2018), aunque los estudios que sugieren estos resultados no son de alta calidad (Chakrabarti, 2021).

La combinación TEC/clozapina parece ser relativamente segura, pero alrededor del 20 % de los pacientes presentan efectos adversos, principalmente deterioro cognitivo (Kittsteiner Manubens et al., 2016; Lally et al., 2016; Wang et al., 2018; Wagner et al., 2019). Se requieren más estudios que evalúen la asociación de TEC y clozapina, debido a que la evidencia, aunque podría ser favorable, no es concluyente. Sin embargo, hay relativo consenso en utilizarla en casos de síntomas positivos refractarios, incluso en mantenimiento, mientras que su indicación para síntomas negativos no parece tan clara (Faden, 2019; Wagner et al., 2020).

23.2. Estrategias psicosociales de potenciación

Las intervenciones psicosociales, principalmente la terapia cognitivo conductual (TCC), pueden ser eficaces en pacientes con mala respuesta a clozapina (Ranainghe y Sin, 2014; Polese et al., 2019). La TCC podría ser útil para reducir síntomas positivos y negativos, la angustia emocional y la excitación (Morrison et al., 2018). Además, este tipo de estrategias no farmacológicas presentan algunas ventajas en comparación con las otras terapéuticas de adición: se relacionan con altas tasas de adherencia y aceptación y con efectos adversos insignificantes (Morrison et al., 2018).

Es decir que, aunque el cuerpo de evidencia no sea suficiente para establecer una recomendación sistemática para la TCC en pacientes con subrespuesta a clozapina, sus estándares de seguridad y los beneficios exhibidos en algunos estudios hacen que sea una intervención para tener en cuenta en algunos casos (Morrison et al., 2018; Wagner et al., 2020). Aunque la incorporación de TCC se base en la búsqueda de beneficios, y algunos estudios la respalden, su indicación no debe ofrecerse antes de las estrategias de potenciación farmacológica (Wagner et al., 2020).

23.3. Resumen de las estrategias de potenciación y combinación

El subgrupo de pacientes que no responden a un ensayo de clozapina realizado en tiempo y dosis correctos es uno de los mayores desafíos de la terapéutica psiquiá-

trica. Todas las intervenciones propuestas, farmacológicas o no, tienen en común la carencia de información concluyente sobre la eficacia y los hallazgos positivos son sustentados en estudios de baja calidad metodológica. La falta de sólida evidencia no se debe corresponder con la ausencia de estrategias de complementación del único tratamiento con evidencia de efectividad e indicación en estos pacientes, que es la clozapina.

Además de las estrategias farmacológicas señaladas, es probable que la TEC y las intervenciones psicosociales como TCC puedan ofrecer beneficios. Se necesitan evaluaciones y tratamientos personalizados debido a la variabilidad interindividual que se observa en la respuesta al tratamiento. La información obtenida en los ensayos clínicos controlados no siempre coincide con la práctica clínica regular, y la morbilidad y el sufrimiento de los pacientes y sus familias es suficiente estímulo para continuar investigando sobre intervenciones efectivas. Las guías de consenso clínico pueden ser de utilidad en estos casos. En el contexto de severidad de estos pacientes la búsqueda de cualquier mejoría, por modesta que parezca, debería ser una fuerte motivación.

24. Uso de la terapia electroconvulsiva (TEC) en el tratamiento de la esquizofrenia

El término de terapia electroconvulsiva (TEC) hace mención a un tipo de tratamiento biológico cuyo fundamento se sustentó, inicialmente, en la hipótesis propuesta por Ladislav J. Meduna (Berrios, 1997) quien planteó un antagonismo neurobiológico entre la psicosis y la epilepsia basado, en tal momento, en la poco común asociación que observaba de tales trastornos en un mismo paciente. En función de lo expuesto por el mencionado psiquiatra húngaro, se desarrollaron diversos métodos, especialmente farmacológicos, para inducir convulsiones, hasta que Cerletti y Bini utilizaron terapéuticamente la electricidad en la década de 1930 (Arancibia et al., 2022). A lo largo de los años, el hecho demostrable que el efecto terapéutico de la TEC es extensivo a otros trastornos psiquiátricos y que la comorbilidad entre psicosis y epilepsia es más frecuente de lo entendido por Meduna, la hipótesis neurobiológica original ha perdido consistencia.

La TEC implica la inducción eléctrica de convulsiones generalizadas que se llevan a cabo a lo largo de diferentes sesiones que pueden fluctuar, de acuerdo con la respuesta que presente y a la indicación clínica, entre 6 a 20 aplicaciones, siendo posible, de acuerdo

con el tipo de trastorno y sus características, indicarse también como estrategia terapéutica de mantenimiento. El procedimiento vigente en la mayor parte de los países es el modificado por la inclusión de anestesia y miorelajación.

Aunque aún no está definido el modo en que una serie de convulsiones pueden producir el efecto terapéutico, en términos generales se sostiene la necesidad de una convulsión generalizada de duración y características determinadas, ya que aquellas que superan escasamente el umbral convulsivo evidencian poca eficacia y las que presentan intensidad claramente por encima de este umbral se relacionan con un incremento en los efectos secundarios cognitivos (Alcoverro Fortuny et al., 2009).

Al momento actual, sigue siendo útil y necesario su uso en condiciones psicopatológicas severas de trastornos mentales establecidos, entre ellos la esquizofrenia. Al mismo tiempo, se evidencian, cuando se compara la indicación de TEC en distintas regiones, marcadas fluctuaciones en función de los países que fueron observados; en tal sentido la indicación de TEC, por ejemplo, en esquizofrenia, puede variar del 3,1 % en Canadá al 15,2 % en China (Shangani et al., 2018), reflejando que la consideración de la aplicación o no de TEC se relaciona con aspectos que se alejarían estrictamente de lo clínico de una forma tal que en otros campos de la medicina no se hace presente, lo cual, por lo menos en parte, puede responder al estigma que enfrenta esta estrategia de tratamiento, aun con los avances modernos que la técnica de la TEC ha experimentado (Kellner et al., 2019). Todo lo dicho determina que un recurso terapéutico que resulta efectivo en ciertos episodios agudos afectivos y psicóticos tienda a ser relegado como último recurso (Livingston et al., 2018).

En cuanto a las indicaciones más frecuentes de la TEC, además de esquizofrenia, encontramos:

- Depresión, particularmente aquellos episodios caracterizados por ser resistentes a tratamientos previos, así como en los cuadros depresivos donde se hace manifiesta ideación suicida marcada o bien síntomas psicóticos y catatoniformes; en estos últimos, la indicación de mayor pureza, no contemplando los obstáculos estigmatizantes, recomienda que el tratamiento electroconvulsivo se aplique lo más tempranamente posible (Kellner et al., 2019).
- Manía, principalmente manía refractaria (indicación poco común a partir de la utilización de la amplia gama de fármacos disponibles en la actua-

lidad) y manía delirante o excitación catatónica, la que puede ser considerada indicación urgente de TEC (Luchini et al., 2015).

- Catatonía, independientemente de la etiología o comorbilidad psiquiátrica, es marcador de buena respuesta a la TEC (Fink, 2013). La catatonía mortal aguda de Stauder, se encuentra dentro de las indicaciones de urgencia de TEC.

La indicación de TEC en esquizofrenia ha disminuido desde la década de 1960 con la llegada de medicamentos antipsicóticos de cierta eficacia (Leiknes et al., 2012). A pesar de la existencia de múltiples publicaciones que validan su uso y que plantean la necesidad de indicaciones aún más tempranas, en países desarrollados su utilización se restringe a ser aplicada como último recurso (Chanpattana y Andrade, 2006). Al mismo tiempo que su utilización disminuye, aumenta la evidencia que sostiene su efectividad en la esquizofrenia.

Como predictores de respuesta favorable a la TEC en esquizofrenia, se postulan: estadíos tempranos y agudos, con mejor respuesta que en cuadros crónicos y refractarios (Zheng et al., 2016) y mejor respuesta para síntomas de corte productivos que para las manifestaciones defectuales (Kellner et al., 2019).

En sintonía con lo dicho, son crecientes las publicaciones que postulan la potenciación de respuesta al tratamiento de base con fármacos antipsicóticos (Hustig y Onilov, 2009), considerándose que la respuesta de la TEC combinada con antipsicóticos brinda mayor tasa de respuesta que sola o el tratamiento con antipsicóticos únicamente. En tal sentido, y relacionado con la combinación de TEC y fármacos antipsicóticos, el *task force* de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) concluye que un sustancial número de pacientes que presentan esquizofrenia resistente al tratamiento se pueden beneficiar de tal combinación (APA, 2001).

Si tenemos en cuenta lo referido en torno a los obstáculos con los que hoy se enfrenta la indicación de TEC a nivel mundial, y particularmente en los países desarrollados, podemos limitar su aplicación a situaciones específicas como (Corrales et al., 2021; Pompili et al., 2013):

- Esquizofrenia resistente al tratamiento.
- Episodio de descompensación aguda con alta suicidabilidad y/o heteroagresividad.
- Esquizofrenia catatónica.

Como ya se mencionó, y teniendo en cuenta que diferentes estudios muestran la eficacia de la TEC

en primer episodio psicótico y psicosis tempranas (Chanpattana y Andrade, 2006; Keuneman et al., 2002), podría ser necesario seguir profundizando en estudios comparativos entre TEC y antipsicóticos y/o tratamientos biológicos de otro tipo que permitan dilucidar, en función de la respuesta terapéutica y el pronóstico, la conveniencia de una u otra indicación.

En relación con los mecanismos de acción de la TEC, se han propuesto múltiples hipótesis que sugieren una actuación simultánea e inespecífica a nivel molecular y morfofuncional. Sin embargo, hasta el momento ninguna de estas hipótesis ha podido demostrarse de manera concluyente, dado que la evidencia disponible proviene principalmente de modelos animales o de estudios clínicos con tamaños muestrales reducidos. No obstante, es de importancia tener en cuenta que las líneas de investigación profundizan a nivel genético, neurotransmisión y neurotrofismo, mediadores inflamatorios y circuitos neuronales (Arancibia et al., 2022).

Respecto a lo segura que pueda ser o no la TEC como procedimiento terapéutico, múltiples estudios avalan que este abordaje no genera un fenómeno discapacitante para el cerebro, como así también ratifican su buena tolerancia (Teodorczuk et al., 2019). Esto mismo se desprende en relación con su aplicación en pacientes con esquizofrenia donde se observa mínimo impacto neurocognitivo, considerándose, además, un método seguro. En oposición a la mínima impronta negativa en lo cognitivo, los estudios muestran, en el pos-TEC, evidencia manifiesta de mejoría en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal (Vuksan Cusa et al., 2018).

25. Adherencia al tratamiento

El manejo de esta patología requiere psicofarmacoterapia a largo plazo y los antipsicóticos son la base del tratamiento (Zhang et al., 2013; Barnes et al., 2020).

A pesar de los avances en farmacología que se han sucedido en los últimos años, la falta de adherencia al tratamiento continúa siendo uno de sus aspectos más desafiantes (Krogmann et al., 2019). La adherencia al tratamiento es el grado de coincidencia que existe entre la toma de medicación de un paciente en relación con lo que su médico le prescribe, aunque puede extenderse a otras recomendaciones e indicaciones (World Health Organization, 2003; Haddad et al., 2014). La gama de posibilidades de ajuste entre la prescripción y la realización del tratamiento es amplia, pero existe un relativo consenso en considerar

falta de adherencia a la omisión del al menos el 20 % de la medicación (Haddad et al., 2014).

La falta de adherencia es un fenómeno común en las patologías crónicas, pero es particularmente importante en las personas que padecen esquizofrenia (Barnes et al., 2020), porque es más alta que para afecciones no psiquiátricas, pudiendo llegar al 50 % de los pacientes (Kane et al., 2013a; Barnes et al., 2020) y porque se vincula con la elevación de la tasa de recaídas, tanto en pacientes crónicos como en el primer episodio (Parellada y Bioque, 2016).

También se vincula con el incremento del nivel de síntomas residuales, síntomas positivos persistentes, hostilidad, tasas de reinternación, tiempo para lograr la remisión luego de un primer episodio, mortalidad y morbilidad, deterioro del funcionamiento social, peor calidad de vida y niveles de autonomía (Norman y Malla, 2002; Haddad et al., 2014; Czobor et al., 2015). Basta la interrupción del tratamiento entre 1 a 10 días para que el riesgo de internación aumente; y mientras mayor es el período de discontinuación, mayor es el riesgo (Weiden et al., 2004; Velligan et al., 2017).

En consecuencia, aunque los antipsicóticos reducen los síntomas de la enfermedad y mejoran los resultados de los pacientes, el hecho de que muchos de ellos no utilicen la medicación como les ha sido prescripta se interpone con esos rendimientos y aumenta el riesgo de recaída e internación (Velligan et al., 2017; Martin et al., 2022).

Las razones por las cuales los pacientes no realizan el tratamiento como se les ha sido indicado son variadas, algunas se vinculan con la naturaleza del proceso psicopatológico y otras inciden sobre él, tales como los efectos de la medicación y la organización del servicio de salud y de los cuidadores (Haddad et al., 2014).

Las causas de la falta de adherencia pueden dividirse en dos grupos, intencionales y no intencionales, lo que señala la diferencia entre una decisión activa de no tomar la medicación de acuerdo con la prescripción o tener alguna dificultad para hacerlo (Velligan et al., 2017; Barnes et al., 2020).

Las causas intencionales y conscientes de la falta de adherencia incluyen dificultades en el *insight*, actitudes negativas hacia la medicación, una mala alianza terapéutica y el estigma sobre las patologías y la medicación psiquiátrica (Haddad et al., 2014; Velligan et al., 2017).

El déficit de *insight* se considera el factor más importante que contribuye a la falta de adherencia en las enfermedades mentales graves (Velligan et al., 2009).

El *insight* es un proceso complejo de autoconocimiento relativo al proceso patológico con sus consecuencias internas, incluyendo la falta de adherencia y su interrelación con el ambiente (Marková y Berrios, 1992; Amador y David, 2004; Sotelo et al., 2021), y es más severo y permanente en la esquizofrenia que en otros trastornos psiquiátricos (Pini et al., 2001; Sotelo et al., 2021). Entre estos pacientes, el *insight* pobre o ausente varía entre el 50 y el 80 % (Amador et al., 1991; Pousa et al., 2017). Esta condición está presente desde el primer episodio y, a su vez, tiene valor predictivo sobre la falta de adherencia, por lo cual su evaluación es un elemento importante para el pronóstico y la toma de decisiones (Kamali et al., 2006; Lam et al., 2013).

La actitud negativa hacia la medicación incide sobre la adherencia tanto cuando la experimenta el paciente como su entorno (Brain et al., 2014). Por el contrario, una actitud positiva y un buen nivel de *insight* se vinculan con buenos niveles de adherencia al tratamiento (Velligan et al., 2009), del mismo modo que la mejoría sintomática, en particular de los síntomas positivos (Liu-Seifert et al., 2012).

La falta de adherencia tiene una base involuntaria cuando existen impedimentos o interferencias para que haya una coincidencia entre la prescripción y el tratamiento que efectivamente se realiza. En este caso están involucrados el abuso de sustancias, principalmente los períodos de consumo, el deterioro cognitivo, la depresión, el apoyo sociofamiliar deficiente y las dificultades para el acceso a los sistemas de salud (Drake et al., 2015; Velligan et al., 2017). El abuso de sustancias es también un fuerte predictor de falta de adherencia futura (Ascher-Svanum et al., 2006; Novick et al., 2010).

En cualquiera de sus formas, la falta de adherencia al tratamiento es un elemento crítico que interfiere con el logro de los objetivos planteados y ensombrece el pronóstico general, pero es, sin embargo, subestimado por pacientes y profesionales (Byerly et al., 2005; Stephenson et al., 2012; Kane et al., 2013a). A los efectos sobre el curso del trastorno, el grado de adherencia puede agregar incertidumbre sobre si los resultados del tratamiento se deben a falta de eficacia o a algún tipo de refractariedad y conducir a toma de decisiones equivocadas (Velligan et al., 2003). Por lo tanto, es necesario establecerlo como un aspecto para evaluar puntualmente en cada caso y dirigir los esfuerzos hacia la optimización de los resultados en esta área. Dado que una variedad de factores determina el grado de adherencia, es menester un enfoque personalizado (Kane et al., 2013a).

25.1. Evaluación e intervenciones sobre la falta de adherencia

La forma más directa de evaluación que consiste en preguntar al paciente es, con frecuencia, poco fiable, tal como la impresión del profesional (Byerly et al., 2005) o la verificación mediante la observación la toma de la medicación (Farmer, 1999). La utilización de algunas escalas como la MARS (Medication Adherence Rating Scale) o la escala DAI (Drug Attitude Inventory) para evaluar adherencia y actitud hacia la medicación, respectivamente, puede ayudar a identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de resultar no adherentes (Pagès-Puigdemont y Valverde-Merino, 2018; Barnes et al., 2020).

La buena respuesta clínica y una evolución favorable son, a menudo, considerados marcadores indirectos de buena adherencia, pero también son procesos influenciados por una multiplicidad de variables independientes a la toma de la medicación, entre ellas, la propia variabilidad del cuadro psicopatológico (Kane et al., 2013a).

Cuando la falta de adherencia no se debe a una deliberada omisión de las tomas, es decir, cuando resulta de un hecho involuntario, acciones prácticas y sencillas como recordatorios personales o electrónicos pueden ser de ayuda y colaboran con la motivación de realizar el tratamiento adecuadamente (Vervloet et al., 2012; Barnes et al., 2020).

En los casos donde hay una decisión consciente de no ajustarse a la indicación, además de las mencionadas, las intervenciones psicosociales destinadas a mejorar el *insight* y la actitud hacia la medicación pueden ser alternativas que disminuyan la barrera impuesta por el paciente (Velligan et al., 2017).

La subestimación del riesgo de recaída, sobre todo en fases tempranas y en pacientes con buenas respuestas al tratamiento puede generar la sensación de que puede ser discontinuado sin consecuencias negativas (Day et al., 2005; Kane et al., 2013a). Para muchos pacientes realizar un tratamiento de mantenimiento va en contra de la idea de que el riesgo de crisis quedó en el pasado (Barnes et al., 2020). Las intervenciones psicosociales y la psicoeducación sobre estos aspectos son necesarias y resultan más efectivas si, además del paciente, participa su entorno (Kane et al., 2013a).

En pacientes que padecen esquizofrenia, el establecimiento de una buena relación terapéutica se asocia con mejor adherencia al tratamiento (Day et al., 2005) aunque es posible además que aquellos pacientes que la presenten tengan también una tendencia a estable-

cer mejores vínculos con los profesionales, por lo tanto, es difícil trazar un vínculo causal directo (Haddad et al., 2014). La calidad del vínculo es fundamental y se debe incluir, siempre que sea posible, al paciente y su entorno en la toma de decisiones respecto del tratamiento (Patall et al., 2008; Wilder et al., 2010).

Ninguno de los métodos para ajustar la prescripción al tratamiento efectuado es ideal o infalible. Es probable que las estrategias más sencillas sean menos onerosas, pero más inexactas, mientras que las más complejas, por el contrario, sean más precisas, pero también más costosas y complicadas (Osterberg y Blaschke, 2005; Kane et al., 2013a).

Las opciones varían desde verificar la toma de la medicación o facilitarla con preparados de disolución inmediata o solución líquida hasta utilizar tabletas o cápsulas que emiten señales a un receptor cuando entran en contacto con el sistema digestivo (Kane et al., 2013b), pasando por el control de la concurrencia a la consulta o de las recetas efectuadas, la medición de la concentración del fármaco, el recuento de los comprimidos o el uso de dispositivos electrónicos que registran la apertura del frasco de medicación (Byerly et al., 2005; Kane et al., 2013a; Kane et al., 2013b).

Los antipsicóticos de larga duración pueden ser opciones útiles tanto cuando la falta de adherencia es involuntaria como cuando es una decisión consciente del paciente (Velligan et al., 2017; Barnes et al., 2020). La incidencia del *insight* en el curso de la esquizofrenia, a través de la falta de adherencia al tratamiento, es indudable y requiere un abordaje particular.

No obstante, además de desarrollar intervenciones que puedan mejorar este aspecto, es importante contar con abordajes efectivos aún en su ausencia (de Jong et al., 2019). En este sentido, la utilización de esta formulación ofrece un modo de tratamiento que disminuye la tasa de recaídas vinculada a la falta de adherencia, además del control de los síntomas (Heres et al., 2006; Patel et al., 2020; de Filippis et al., 2021). La liberación lenta y sostenida del fármaco reduce la frecuencia de administración (Patel et al., 2020) y tiene el beneficio adicional de ayudar a distinguir pacientes con mala respuesta o resistencia de aquellos con adherencia deficiente (de Filippis et al., 2021).

Cada situación se evaluará particularmente. Es importante tener en cuenta circunstancias especiales como las externaciones, puesto que se vinculan con la disminución de la tasa de adherencia y el incremento del riesgo de suicidio (Upthegrove et al., 2010; Kam et al., 2015). También resulta relevante proponer es-

quemias terapéuticos sencillos que tengan en cuenta la frecuencia, la dosis, la eficacia, los efectos secundarios y las experiencias previas. Las posibilidades de lograr buenos resultados se incrementan si las intervenciones propuestas incluyen al paciente y su entorno en la toma de decisiones, es decir, si son específicas y personalizadas (Barnes et al., 2020) pero cualquier estrategia se basa en la evidencia de que los beneficios potenciales del tratamiento se ven socavados por la falta de adherencia (Velligan et al., 2017).

26. Pseudorresistencia en esquizofrenia

Si bien tiene diferentes acepciones, la pseudorresistencia hace referencia a la situación cuando la condición de un paciente no responde a un tratamiento, pero no se cumplen completamente los criterios para hablar de resistencia al tratamiento debido, por ejemplo, a un diagnóstico incorrecto, a una exposición reducida al tratamiento, entre otros factores (Howes et al., 2022).

La pseudorresistencia es producto, además, de la inestabilidad diagnóstica muy frecuente en el campo de la Psiquiatría y particularmente en la psicosis (Baca Garcia et al., 2007). En primer lugar, estas dificultades exigen una historización minuciosa y profunda antes de un diagnóstico apresurado de una resistencia al tratamiento que, en definitiva, no es tal.

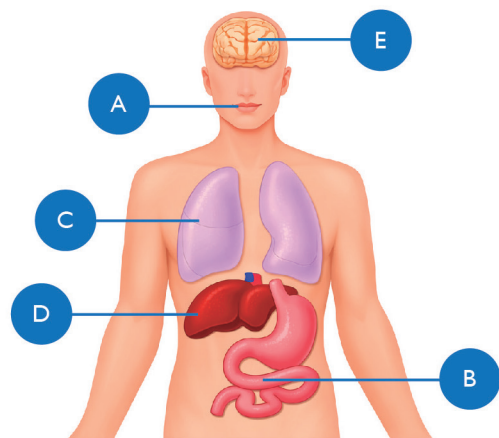
Además de las mencionadas fallas en el registro que conllevan a un diagnóstico incorrecto, otra causa común es la prescripción en dosis subterapéuticas, ya que los fármacos requieren concentraciones suficientes para cruzar la barrera plasmática cerebral y actuar sobre el target terapéutico. También se incluyen como causas de pseudorresistencia la falta de adherencia al tratamiento (Howes et al., 2022; Corrales et al., 2021) y la pobre absorción intestinal por alteraciones endoteliales y las alteraciones en la metabolización (Ver Figura 3 y Cuadro 7).

Una consideración aparte sería el hecho que algunos tratamientos pueden estar asociados con una curva dosis-respuesta en forma de campana, donde

mayores aumentos de la dosis conducen a una disminución de la eficacia y, en este escenario, dosis altas de la medicación podrían ser responsables de pseudorresistencia (Terao et al., 2020).

Entonces, el fenómeno de pseudorresistencia en la esquizofrenia no ocurriría exclusivamente debido a la falta de acción farmacodinámica del/los antipsicótico/s (Corrales et al., 2021), sino que, por el contrario, está mediada por los factores que se enunciaron previamente, a los que se podrían sumar también causas

Figura 3. Factores de pseudorresistencia relacionados al tratamiento (Howes, 2022)



A. Una baja adherencia al tratamiento o el olvido de tomar la medicación pueden provocar una ingesta insuficiente del fármaco para lograr una respuesta terapéutica.

B. Polimorfismos en las glucoproteínas P del endotelio intestinal pueden causar una mala absorción de los fármacos y, por lo tanto, una exposición insuficiente al medicamento.

C. El tabaco induce la expresión de enzimas CYP450, especialmente la CYP1A2, en el hígado.

D. Polimorfismos en las enzimas CYP450 que aumentan su actividad o la administración conjunta de otros medicamentos (psiquiátricos o no) que actúan como inductores enzimáticos tendrán un efecto similar.

E. Una baja acumulación del fármaco en el cerebro, debido a una escasa permeabilidad de la barrera hematoencefálica y/o a polimorfismos en las glucoproteínas P, puede dar lugar a niveles insuficientes del fármaco en el sistema nervioso central para lograr una respuesta terapéutica.

Cuadro 7. Factores más relevantes para detectar pseudorresistencia

Cuando observamos una aparente resistencia, pensar en la posibilidad de:

1. Falta de adherencia.
2. Diagnóstico erróneo.
3. Que los fármacos no cumplan con estándares de calidad.
4. Consumo de sustancias concomitante.
5. Falta de concentración plasmática adecuada del/los fármacos.

clínicas (Potkin et al., 2020). A continuación, se enumeran todos los factores que estarían asociados a la pseudorresistencia:

1. Diagnóstico incorrecto (Howes et al., 2022; Corrales et al., 2021).
2. Dosis inadecuada del antipsicótico (Corrales et al., 2021).
3. Esquema terapéutico inadecuado (Howes et al., 2022).
4. Duración inadecuada del tratamiento antipsicótico (Corrales et al., 2021).
5. Niveles plasmáticos insuficientes del antipsicótico.
6. Escasa adherencia al tratamiento antipsicótico (Goff et al., 2010).
7. Efectos adversos que enmascaran la respuesta al antipsicótico (acatisia, parkinsonismo, ceterexia, etc.) (Howes et al., 2022; Corrales et al., 2021).
8. Condiciones médicas comórbidas que enmascaran la respuesta al antipsicótico (Corrales et al., 2021).
9. Manejo inadecuado de las comorbilidades psiquiátricas.
10. Consumo de sustancias activo asociado.
11. Necesidad no cubierta de figura de apoyo (por ejemplo, acompañante terapéutico).
12. Falta de estimulación psicosocial.

Es importante hacer algunas consideraciones adicionales. En primer lugar, si pretendemos jerarquizar los factores que favorecen la pseudorresistencia, el primero sería la falta de adherencia que en esquizofrenia es mayor que en el resto de los trastornos psiquiátricos (50 % o más de los pacientes no toman, o no toman adecuadamente la medicación) (Goff et al., 2010). Además, la falta de adherencia puede entenderse como la expresión conductual de una alteración del juicio, particularmente vinculada a la ausencia de conciencia de enfermedad, fenómeno conocido como falta de *insight* o anosognosia (Jahuar et al., 2022).

Lo expuesto pone de relevancia que la pseudorresistencia no estaría únicamente vinculada a lo farmacológico: lo mismo podría argumentarse en relación a la carencia de acciones de estimulación que son de extrema importancia en la enfermedad (Jahuar et al., 2022), así como no contar con estrategias de apoyo conductual (acompañamiento terapéutico) que desempeñarían un papel clave en el desarrollo de habilidades.

Un último aspecto sería el de las comorbilidades (Gangdev, 1999) y no nos referimos a la presencia de la comorbilidad en sí misma, sino a su inadecuado diagnóstico y manejo que terminarían afectando tanto los procesos diagnósticos como los terapéuticos

(Gangdev, 1999). Sería el caso, por ejemplo, de los trastornos de ansiedad donde las dificultades en el manejo terapéutico pueden originar falta de respuesta del cuadro integralmente. Lo mismo ocurriría con el trastorno obsesivo compulsivo, con el agravante que, en este caso, la presencia conjunta de síntomas podría configurar un cuadro diferente (Rasmussen et al., 2022); así como con el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor y el trastorno de personalidad (Lermanda et al., 2013). Esta sería entonces la importancia crucial de contar no solo con un buen diagnóstico, sino fundamentalmente con un manejo correcto de las comorbilidades.

A modo de síntesis, más allá de tener presente todos los factores que pueden provocar el fenómeno pseudorresistencial, este Consenso recomienda considerar, cuando hay una aparente refractariedad, la posibilidad de falta de adherencia, de que se haya realizado un diagnóstico erróneo, de que los fármacos no cumplan con estándares de calidad, de que haya un consumo de sustancias concomitante y de que no haya una concentración plasmática adecuada del fármaco (algo muy común en estos pacientes).

27. Tratamiento de mantenimiento

El concepto de tratamiento de mantenimiento implica la atención continua luego de un tratamiento inicial. El tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia tiene como objetivo minimizar los síntomas, prevenir las recaídas y mejorar el funcionamiento general, utilizando antipsicóticos como herramienta principal del abordaje.

El tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia requiere un abordaje individualizado, buscando un adecuado equilibrio entre la evidencia y las preferencias del paciente y su red de apoyo. El enfoque de mantenimiento con medicación antipsicótica puede ser eficaz para muchos pacientes, pero la variabilidad en las respuestas requiere un enfoque individualizado, que equilibre los beneficios y los efectos adversos.

El seguimiento y el monitoreo del tratamiento debe incluir la revisión periódica de síntomas y la evaluación de efectos secundarios mediante la evaluación con entrevistas enfocada y estructurada con la ayuda de instrumentos de evaluación sintomático y funcional. La indicación de pruebas de laboratorio periódicas también forma parte de la evaluación regular en el tratamiento de mantenimiento.

La evaluación de los efectos adversos incluye: síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, efectos endócrinos y metabólicos, efectos cardiovasculares,

efectos anticolinérgicos, sedación, hematológicos. Su manejo es el mismo que se utiliza en la fase aguda del tratamiento.

Un estudio de Ceraso et al. (2022) (n=9145) analizó la tasa de recaídas a lo largo de doce meses en individuos con esquizofrenia, demostrando una tasa de recaída del 24 % en aquellos individuos con medicación vs. un 61 % en aquellos con placebo. Esta significativa reducción (RR= 0.38; IC 95 %: 0.32 - 0.45) destaca el rol fundamental de la medicación antipsicótica a largo plazo al reducir significativamente la probabilidad de recaídas, la tasa de hospitalización (7 % en aquellos pacientes con medicación vs. 18 % en aquellos con placebo) y probabilidad de alcanzar la remisión sintomática (53 % en aquellos con medicación vs. 31 % con placebo). Incluso, la calidad de vida y el funcionamiento social han sido mejores en aquellos pacientes con medicación, comparado con aquellos con placebo.

Una revisión sistemática y metaanálisis en red de 2022 evaluó la eficacia y la prevención de recaídas de 32 antipsicóticos orales y antipsicóticos de larga duración. Los resultados no encontraron diferencias claras en la prevención de recaídas por lo cual la elección del antipsicótico en el tratamiento de mantenimiento debe estar guiada por la tolerabilidad. Los antipsicóticos de larga duración (LAI) pueden considerarse para pacientes que tienen dificultades para cumplir con la medicación oral. Se ha demostrado que los LAI son eficaces para mantener el control de los síntomas y prevenir las recaídas (Schneider-Thoma et al., 2022).

En cuanto a la duración del tratamiento con medicación antipsicótica, se recomienda que sea de entre dos a tres años luego un primer episodio de esquizofrenia. En el caso de pacientes con múltiples episodios, se recomienda un tratamiento de mantenimiento prolongado, aunque nuevamente, en ambos casos, se enfatiza sobre la individualización y caracterización para cada paciente (Hui, 2022).

La comorbilidad con trastornos afectivos y de ansiedad lleva a un aumento de la morbilidad, limitación del funcionamiento, mayores tasas de recaídas y menor calidad de vida. Puede ser un desafío la detección de trastornos comórbidos, difíciles de distinguir de síntomas de la esquizofrenia que no involucren las dimensiones positivas y negativas. Estos trastornos pueden tratarse con medicación antidepresiva y estabilizadores del ánimo, aunque la eficacia y el beneficio general de estas intervenciones tienen resultados mixtos y requieren mayores estudios (Stroup et al., 2019).

La disminución gradual de la medicación antipsicótica podría beneficiar a un subgrupo de pacientes con esquizofrenia, posibilitando el mantenimiento de

la estabilidad a largo plazo. Esta estrategia implica reducir lentamente la dosis de medicación antipsicótica con el objetivo de encontrar la dosis mínima efectiva que controle los síntomas y minimice los efectos secundarios (Davidson y Carpenter, 2024).

Sin embargo, esta estrategia requiere una selección cuidadosa de los pacientes candidatos. Los pacientes que tienen un historial de recaídas frecuentes, que presentan síntomas psicóticos persistentes o que tienen comorbilidades médicas graves pueden no ser candidatos adecuados para la disminución gradual de la medicación antipsicótica. Este enfoque puede ayudar a mejorar la función cognitiva y social del paciente, y puede aumentar su sentido de bienestar.

No obstante, es importante señalar que la disminución gradual de la medicación antipsicótica también puede conllevar riesgos. Estos riesgos incluyen un aumento de la tasa de recaídas, especialmente en pacientes que tienen un historial de recaídas frecuentes. Por lo tanto, la decisión de disminuir gradualmente la medicación antipsicótica debe tomarse de manera individualizada, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios potenciales para cada paciente.

Se ha propuesto una estrategia de tratamiento intermitente, en la que la medicación antipsicótica se administra únicamente durante los episodios de psicosis o exacerbación, y luego se suspende cuando el paciente se estabiliza. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios, el diseño de estos y la interpretación de los resultados no permiten establecer claramente qué pacientes se benefician más de una estrategia continua o intermitente.

Se enfatiza la importancia de considerar la caracterización de los perfiles individuales de los pacientes para decidir el tipo de estrategia en el tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia.

Continuar el tratamiento con antipsicóticos en dosis estándar o cambiar a otro antipsicótico con diferente perfil son dos estrategias igualmente efectivas (Ostuzzi et al., 2022). Este enfoque podría ser más efectivo en la prevención de recaídas comparado con los enfoques de reducción de dosis y enfoque intermitente o suspensión, de acuerdo con una revisión sistemática y metaanálisis en red que incluyó 101 ensayos clínicos aleatorizados (n=13988) (Ostuzzi et al., 2022).

Si bien la medicación antipsicótica es esencial en el tratamiento de mantenimiento, existe evidencia que las intervenciones psicosociales coadyuvantes ayudan a mejorar el *outcome* del tratamiento sobre la prevención de recaídas, mejorando el funcionamiento y la calidad de vida. Las principales intervenciones basadas en las evidencias son: terapia cognitivo conductual, psicoe-

Abordaje longitudinal de la esquizofrenia: recomendaciones para la fase de mantenimiento

Si bien no existe una definición concluyente respecto a la duración óptima del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia —y las guías clínicas disponibles no establecen recomendaciones taxativas en este sentido—, el presente consenso de expertos sostiene que, una vez confirmado el diagnóstico de esquizofrenia, el tratamiento antipsicótico no debería interrumpirse, dado el elevado riesgo de recaída y el impacto funcional asociado a las descompensaciones psicóticas.

Asimismo, el tratamiento farmacológico debe integrarse en el marco de un abordaje terapéutico integral que incluya intervenciones psicosociales, estrategias sistemáticas de monitoreo de la adherencia, vigilancia periódica de efectos adversos y comorbilidades médicas, así como la promoción activa de un estilo de vida saludable. Este enfoque multimodal resulta esencial para optimizar los resultados clínicos, mejorar el funcionamiento psicosocial y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad.

ducación familiar e individual, entrenamiento en habilidades sociales, programas vocacionales y promoción de empleo (Bighelli et al., 2021). Dentro de estas intervenciones, la psicoeducación desempeña un papel fundamental, ya que promueve la adherencia a la medicación, informa sobre los efectos adversos y enfatiza el riesgo aumentado de recaída debido a la interrupción prematura y no supervisada del tratamiento.

28. Prevención de recaídas

Una de las principales preocupaciones en el manejo de la esquizofrenia son las recaídas, cuyos nuevos episodios conducen a mayor hospitalización, limitación y declive funcional, así como reducción en la calidad de vida.

Las recaídas se definen como la reaparición de síntomas psicóticos luego de un período de estabilidad. Utilizar criterios definidos por escalas ayuda a intervenciones tempranas, basadas en el empeoramiento de la sintomatología y el funcionamiento. Uno de estos criterios propuestos es el aumento de 12 puntos cuando se utiliza la escala PANSS, pudiendo ser indicador de desmejoría clínica y correlacionando este valor con un empeoramiento de la severidad (≥ 1 punto en la escala CGI-S, Clinical Global Impression Scale-Severely) y en el funcionamiento (pérdida de ≥ 10 puntos en la escala PSP o SOFAS (Siafis et al., 2024).

El uso de estos criterios definidos por escalas permite a los profesionales identificar tempranamente las recaídas en personas con esquizofrenia y posibilitar intervenciones tempranas para prevenir la hospitalización y mejorar el pronóstico.

La prevención de recaídas requiere un abordaje de monitoreo continuo enfatizando sobre la adherencia al tratamiento y la identificación y el abordaje de los factores de riesgo asociados. Uno de los factores de riesgo más relevante es la falta de adherencia a la medicación. Es importante evaluar los efectos secundarios asociados, la falta de *insight*, las limitaciones socioeconómicas y el estigma como variables asociadas a la falta de adherencia.

La falta o deficiencia de *insight* es uno de los mayores desafíos en el tratamiento de la esquizofrenia. Aquellas intervenciones que buscan mejorar el *insight* y la autogestión de la enfermedad y el tratamiento han demostrado beneficios importantes para mejorar la adherencia al tratamiento y, por lo tanto, la reducción en las recaídas.

Otros factores de riesgo asociados a la falta de adherencia a la medicación son: abuso de sustancias (altamente correlacionado con las tasas de recaídas), eventos estresantes de la vida, falta de apoyo social, presencia de síntomas o trastornos del estado de ánimo.

El objetivo primario en la prevención de recaídas es mantener la estabilidad clínica y prevenir la recurrencia de los síntomas psicóticos.

La prevención de recaídas en esquizofrenia involucra intervenciones farmacológicas y psicosociales. Una de las estrategias utilizadas en la prevención de recaídas es el tratamiento de mantenimiento con medicación antipsicótica mediante el uso de dosis estándar. Este enfoque ha sido uno de los más efectivos en prevenir recaídas, demostrado en el metaanálisis de Ostuzzi et al. (2022). Un enfoque centrado en el paciente con posibilidad de incluir evaluaciones autoadministradas, centrado en las opciones de medicación con sus beneficios y riesgos, así como ofrecer un tratamiento con antipsicóticos de acción prolongada, puede ayudar a mejorar la adherencia al tratamiento.

La indicación de antipsicóticos de acción prolongada puede ser una intervención beneficiosa en aquellos pacientes cuya adherencia a la medicación es baja o errática. Este tipo de intervención garantiza la administración continua del antipsicótico, ayudando a disminuir la fluctuación sintomática, reducir la necesidad de recordar tomas diarias de medicación oral, y a discernir casos de incumplimiento y pseudoresistencia al tratamiento (Ostuzzi et al., 2022).

La reducción de dosis del antipsicótico está asociada a mayor riesgo de recaída comparado con el tratamiento continuo, por lo cual esta estrategia debe ser evaluada cuidadosamente e individualizada.

Las intervenciones psicosociales basadas en la evidencia que han demostrado eficacia para la prevención de recaídas junto al tratamiento antipsicótico han sido la terapia cognitivo conductual, las intervenciones familiares y la psicoeducación.

Las intervenciones familiares están destinadas a reducir la carga familiar y ayudar a la adherencia al tratamiento, así como educar sobre la naturaleza de la esquizofrenia, factores estresores y señales de recaída.

La terapia cognitivo conductual ayuda a desarrollar habilidades y estrategias para mejorar el *insight* y la adherencia al tratamiento, así como a la identificación y la modificación de pensamientos disfuncionales y las habilidades de afrontamiento de situaciones de estrés.

Los programas de psicoeducación ayudan a educar a los pacientes acerca de su enfermedad, las opciones terapéuticas y la importancia de la adherencia.

Incluso, la combinación e integración de estas intervenciones han demostrado su eficacia en la prevención de recaídas (Bighelli et al., 2021). Esto se debe a que, al combinar diferentes enfoques, se pueden abordar múltiples factores que contribuyen a la recaída.

29. Comorbilidades

El término comorbilidad fue introducido en medicina en la década de 1970 por Feinstein para denotar aquellos casos donde una nueva enfermedad era indexada al curso evolutivo de otra que el paciente presentaba de forma previa. A continuación, revisaremos de forma agrupada las principales comorbilidades clínicas que exhiben los pacientes con esquizofrenia.

29.1. Esquizofrenia, síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus tipo II (DBT II)

El síndrome metabólico es definido por el National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), como el fenotipo compuesto por la presencia de tres o más de los siguientes cinco componentes: hipertensión arterial, obesidad abdominal, hiperglucemia en ayunas, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo (*ver Tabla 19*) (Grundy et al., 2005). Mientras, la International Diabetes Federation (IDF) centra su definición en la circunferencia de cintura (Alberti et al., 2005) (*ver Tabla 20*). Su presencia se encuentra asociada con la resistencia periférica a la insulina que incrementa 4 veces el riesgo de diabetes (Hanley et al., 2005) y 2 veces el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Gami et al., 2007; Hayden, 2023).

Un metaanálisis sobre los estudios publicados que analizaron la prevalencia de SM en pacientes con esquizofrenia ha evidenciado tasas de prevalencia del 32 % y 35.3 % cuando se tomaron las definiciones de ATP III e IDF, respectivamente (Mitchel et al., 2013). El riesgo de los pacientes con esquizofrenia de presentar SM se encuentra incrementado cuando se analizan aspectos tales como hábitos insalubres, el tabaquismo (de León y Díaz et al., 2005; Fornaro et al., 2022), el sedentarismo (Zarbo et al., 2023) y la mala alimentación (Dipasquale et al., 2013; van Zonneveld et al., 2022), así también las dificultades en el acceso a los cuidados de salud (Mitchell et al., 2009).

En pacientes que cursan su primer episodio psicótico, sin exposición previa a antipsicóticos se ha ob-

Tabla 18. Prevención de recaídas en esquizofrenia

Aspecto clave	Descripción	Estrategias
Definición de recaída	Reaparición de síntomas psicóticos tras un período de estabilidad.	Utilizar escalas para intervenciones tempranas basadas en síntomas y funcionamiento.
Factores de riesgo	Falta de adherencia a la medicación, abuso de sustancias, eventos estresantes, falta de apoyo social, síntomas del estado de ánimo.	Evaluar otros dominios sintomáticos, efectos secundarios, falta de <i>insight</i> , limitaciones socioeconómicas y estigma.
Objetivo primario	Mantener la estabilidad clínica y prevenir la recurrencia de síntomas psicóticos.	Tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos, monitoreo continuo y estrategias individualizadas.
Intervenciones farmacológicas	Tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos, antipsicóticos de acción prolongada.	Evitar reducción de dosis (aumenta el riesgo de recaída).
Intervenciones psicosociales	Terapia cognitivo conductual (TCC), intervenciones familiares, psicoeducación.	Combinar e integrar estas intervenciones para mayor eficacia.
Enfoque integral	Abordar factores de riesgo, adherencia al tratamiento, educación y apoyo.	Monitoreo continuo y estrategias individualizadas.

Tabla 19. Definición del NCEP-ATP III

Tres o más de los siguientes componentes	
Glucemia en ayunas	>100 mg/dl o medicación específica
Perímetro abdominal	>102 cm en varones o > 88 cm en mujeres
Presión arterial	>130/85 mm Hg o medicación específica
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o medicación específica
Triglicéridos	>150 mg/dl

Tabla 20. Definición de la IDF

Circunferencia abdominal > 94 cm en varones o > 80 cm en mujeres y dos o más de los siguientes componentes	
Glucemia en ayunas	>100 mg/dl o diabetes tipo II
Presión arterial	>130/85 mm Hg o medicación específica
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o medicación específica
Triglicéridos	>150 mg/dl

servado una prevalencia mayor de SM que la población general OR= 2.52 (IC 1.29-5.07) (Garrido-Torres et al., 2021), incrementándose este riesgo cuando los pacientes se encuentran bajo tratamiento farmacológico (Vancampfort et al., 2015). Este contrapunto resulta importante si sopesamos riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico, entendiendo las complicaciones de este y, a su vez, el impacto negativo de la enfermedad descompensada. Sabemos que la primera línea para el abordaje farmacológico de la esquizofrenia son los antipsicóticos que mediante su efecto en los siguientes neurotransmisores: bloqueo H1 y 5-HT_{2c} (Sthal, 2021), exhiben un riesgo *per se* de provocar síndrome metabólico (Correll et al., 2015).

Se ha detectado que el riesgo de provocar este efecto adverso es superior para los antipsicóticos de segunda generación (ASG) en comparación con los antipsicóticos de primera generación (APG) (Hartling et al., 2012), pudiendo establecerse el siguiente orden decreciente en el riesgo de la aparición de SM entre los ASG: aripiprazol 19.4 %, amisulpirida 22.8 %, risperidona 28 %, quetiapina 30.7 %, olanzapina 38.1 % y clozapina 47.2 % (Vancampfort et al., 2015).

Los denominados AP de tercera generación cariprazina y brexpiprazol junto con lurasidona exhiben un riesgo metabólico similar al detectado con aripiprazol, siendo opciones superadoras si se piensa en el

riesgo de aparición de SM (Ricci et al., 2024). En el análisis individualizado de las variables que componen el SM, se ha detectado una prevalencia de obesidad de 49.4 % y 44.4 % considerando los criterios de ATP e IFD, respectivamente (Mitchell et al., 2013).

Entre las intervenciones farmacológicas destinadas a contrarrestar el riesgo de aparición de este problema clínico adicional, el uso de metformina se destaca sin preocupaciones relativas a su perfil de seguridad como una estrategia eficaz para evitar la ganancia de peso de los pacientes con esquizofrenia, como se observa en un metaanálisis recientemente publicado (Agarwal et al., 2023). Este riesgo se reduce cuando el paciente realiza actividad aeróbica de forma regular (Breddin et al., 2022). Nuevas opciones terapéuticas, tales como liraglutida o semaglutida, pueden ser consideradas ante el fracaso del uso de metformina (Deutch, 2017; Prasad et al., 2023).

Por otro lado, la tasa de hiperglucemia fue de 19.5 % (>110 mg/dl; ATP) y 18.8% (IDF > 100 mg/dl), mientras que la de hipertrigliceridemia fue 39.3 % e hipocolesterolemia HDL 42.6 % (Mitchell et al., 2013) en pacientes con esquizofrenia. Adicionalmente, los pacientes con esquizofrenia han exhibido un riesgo mayor de presentar diabetes mellitus tipo II, siendo esta asociación superior en pacientes con múltiples episodios en comparación con los que han exhibido un primer episodio psicótico (Vancampfort et al., 2016). El riesgo de los pacientes con esquizofrenia de presentar diabetes mellitus tipo II es a su vez mayor en aquellos expuestos a antipsicóticos a excepción de aripiprazol y amisulpirida, brexpiprazol, cariprazina y lurasidona (Vancampfort et al., 2016; Ricci et al., 2024).

29.2. Esquizofrenia y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares

El uso de AP (fármacos de primera línea en el abordaje farmacológico de la esquizofrenia) (Sacchetti et al., 2010) y hábitos pocos saludables de los pacientes esquizofrénicos como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo y el estilo de alimentación inadecuado explican, en parte, la mayor incidencia que estos pacientes exhiben de presentar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (McCreadie y Scottish Schizophrenia Lifestyle Group, 2003). Existirían diferencias en el riesgo cardiometabólico de los AP siendo superior para olanzapina y clozapina e inferior para aripiprazol, lurasidona, cariprazina, amisulpirida (Correll et al., 2015). A esto se le debe añadir, como hemos visto, el mayor riesgo de los pacientes con esquizofrenia de presentar DBT tipo II (Vancampfort et al., 2016), dislipidemia e hipertensión arterial (Vancampfort et al.,

2015) que se comportan como variables que interfieren negativamente en el riesgo de aparición de estas comorbilidades clínicas.

Un metaanálisis sobre 13 estudios de cohorte con un total de 3.549.950 individuos ha evidenciado un mayor riesgo de incidencia de los pacientes esquizofrénicos de presentar enfermedades cardiovasculares que la población general RR=1.53 (95 % IC: 1.27-1.86), mientras que también fue superior el riesgo individualizado de incidencia de enfermedad coronaria RR= 1.20 (95 % IC: 0.93-1.53), accidente cerebrovascular RR= 1.71 (95 % IC: 1.19-2.46) e insuficiencia cardíaca RR= 1.81 (95 % IC: 1.42-2.29) (Fan et al., 2013).

Posteriormente, otros metaanálisis han añadido al estudio nuevas publicaciones, que reafirmaron la asociación entre esquizofrenia y *stroke*, no evidenciaron diferencias por género, pero sí asociaron en estos pacientes la presencia del ACV con una mayor mortalidad en el corto plazo ≤ 90 días (HR= 1.37) y largo plazo ≥ 1 año (HR= 1.45) (Li et al., 2014; Chu et al., 2024). Del mismo modo, otros estudios han replicado el dato de la asociación de AP con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, relacionando estos eventos a una mayor mortalidad en pacientes esquizofrénicos (Correll et al., 2017), incrementándose esta tasa tanto en el corto como largo plazo (Hannooodee et al., 2021).

29.3. Esquizofrenia y enfermedades pulmonares

Los pacientes con esquizofrenia han evidenciado un riesgo mayor de presentar síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) comparado con sujetos no esquizofrénicos HR= 1.97. Los mayores registros de obesidad, dislipidemia, diabetes y exposición a AP en sujetos esquizofrénicos explican en parte esta asociación (Wu et al., 2020).

Por otro lado, como hemos mencionado, los pacientes esquizofrénicos exhiben alta prevalencia de consumo de tabaco (Fornaro et al., 2022). Una revisión sistemática recientemente publicada ha evidenciado un riesgo superior al 50 % de los pacientes que presentan esquizofrenia de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en comparación con controles sanos (Jaén-Moreno et al., 2023). Así, la incidencia de nuevos casos de EPOC en pacientes con esquizofrenia es de 2.21 casos/100 personas al año, mientras que es de 1.43 casos/100 personas al año en la población general, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico y clínico (Hsu et al., 2012). Cuando se la compara con la población general, se observa un incremento de la mortalidad por EPOC tanto en mujeres (HR 3.31 IC 2.23-4.91) como en hombres (HR 6.28, IC 4.66-8.4).

Además, los pacientes con esquizofrenia exhiben un riesgo incrementado de presentar cáncer de pulmón en comparación con la población general (RR = 1.93 IC 1.46–2.54), siendo mayor el riesgo de mortalidad en mujeres (RR = 2.49 IC 2.40–2.59) y en hombres (RR = 2.40 IC 2.30-2.50) (Ni et al., 2019). De modo, que intervenciones precoces sobre el tabaquismo y el riesgo de EPOC como las intervenciones psicológicas de cesación tabáquica o bien el abordaje farmacológico (bupropión, terapia de reemplazo de nicotina) se presentan como estrategias destinadas a contrarrestar estos desenlaces desfavorables (Hawes et al., 2021).

Por último, un metaanálisis sobre 21 estudios con 619.214 pacientes con esquizofrenia comparados con 52.159.551 individuos de la población ha evidenciado no solo un mayor riesgo de EPOC (odds ratio [OR]: 1.82 IC 1.28-2.57), sino también de asma (OR: 1.70 IC 1.02-2.83), y neumonía (OR: 2.62 IC 1.10-6.23) en pacientes con esquizofrenia (Suetani et al., 2021)

29.4. Esquizofrenia y enfermedades ginecológicas

Un metaanálisis efectuado sobre un total de 50.402 mujeres expuestas a AP evidenció en esta población un riesgo 1.67 veces superior de presentar cáncer ginecológico en comparación con la población no expuesta (deMoraes et al., 2024). Previamente, al menos 2 metaanálisis habían evidenciado un riesgo mayor en mujeres esquizofrénicas de tener cáncer de mama en comparación con la población general RR=1.18 (Xiping et al., 2019) y RR=1.31, respectivamente (Zhuo y Triplett, 2018).

En lo relativo a la mayor incidencia de cáncer de mama debemos destacar el mayor riesgo de las mujeres esquizofrénicas de presentar obesidad (Renehan et al., 2008), diabetes (Boyle et al., 2012) e hiperprolactinemia (DeHert et al., 2016) que junto a la menor realización de los *screenings* mamarios se presentan como explicaciones posibles de esta mayor asociación (Jensen et al., 2016).

Aunque durante mucho tiempo los AP han sido teorizados como el vector conector entre la asociación de cáncer de mama y esquizofrenia, un metaanálisis sobre estudios observacionales ha demostrado una asociación genética intrínseca entre ambas enfermedades que excede los límites del potencial impacto de los AP (Tang et al., 2022).

29.5. Esquizofrenia y enfermedades infecciosas

Un estudio de cohorte realizado con 44.109 adolescentes esquizofrénicos luego de su primer episodio psicótico comparados con 176.436 sin esquizofrenia, evidenció un riesgo mayor en el primer grupo de con-

traer enfermedades de transmisión sexual (*hazard ratio* [HR] = 2.35 IC 2.08-2.64), siendo estas infecciones el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la sífilis. Este riesgo se acrecentó en aquellos pacientes que además exhibían un trastorno por abuso de sustancias o formas más severas de la enfermedad, y se redujo en aquellos que se encontraban en tratamiento farmacológico con AP (Liang et al., 2020). Además, un metaanálisis recientemente publicado ha evidenciado un mayor riesgo de los pacientes con esquizofrenia de contraer virus de la hepatitis B y C (Aymerich et al., 2024).

Sabemos que las personas con esquizofrenia exhiben mayores dificultades en la toma de decisiones (Sterzer et al., 2019) y en el cuidado de su salud física que los sujetos sanos, esta situación se exacerba en el contexto de la enfermedad descompensada. Por eso, más allá de trabajar activamente, sobre todo cuando el paciente se encuentra en fase de remisión, sobre la importancia del uso de preservativo (Posada Correa et al., 2020), el tratamiento farmacológico y, por ende, la estabilización de la enfermedad resulta una estrategia efectiva para reducir el riesgo de ETS.

29.6. Esquizofrenia y enfermedades oncológicas

Previamente hemos revisado lo relativo al riesgo de cáncer de pulmón y de mama. Pese a la mayor prevalencia de enfermedades oncológicas y la mayor mortalidad asociada a estas, un metaanálisis ha dado cuenta de que las personas con trastornos mentales severos exhiben un menor cumplimiento de los *screenings* para detección precoz de cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de próstata, aunque no así para el cáncer colorrectal que se presenta igual que la población general (Solmi et al., 2020). Fomentar el cumplimiento de los *screenings* oncológicos en esta población corresponde a una de las medidas más importantes de cara a disminuir la mortalidad asociada a su aparición.

29.7. Esquizofrenia y otras comorbilidades clínicas

Una revisión sistemática y metaanálisis que comparó 52.426 personas con esquizofrenia con 4.001.043 controles sanos, ha evidenciado que las personas con esquizofrenia, independientemente del sexo, exhiben una menor densidad mineral ósea, y mayor riesgo de osteoporosis y fractura que la población general (Azimi Manavi et al., 2024). Aspectos a considerar en esta asociación se vinculan a las altas cifras de tabaquismo (de León, Díaz et al., 2005) y desnutrición (Dipasquale et al., 2013), así como los bajos niveles séricos de vitamina D y de actividad física de estos pacientes (Lally et al., 2019). Parte de esta correlación puede ser

explicada por la exposición a AP que incrementan los riesgos de presentar mareos que favorecen las caídas y fracturas óseas (Oderda et al., 2012).

Además, debemos considerar el riesgo de hiperprolactinemia que estos fármacos producen, el cual podría contribuir a la aparición de desmineralización ósea (Stubbs, 2009; Kinon et al., 2013). Algunos estudios han demostrado que esta asociación persiste incluso cuando se controla la variable “exposición a AP” existiendo otros aspectos vinculados a hábitos poco saludables (ejemplo: sedentarismo, mala alimentación, etc.) de los pacientes con esquizofrenia que contribuyen a esta asociación (Partti et al., 2010; Cui et al., 2018; Liang et al., 2019).

30. Esquizofrenia y mortalidad

La mortalidad en los pacientes con esquizofrenia es considerablemente mayor que en la población general (Solmi et al., 2024). Un metaanálisis sobre 135 estudios de cohorte compara la mortalidad de 4.5 millones de personas esquizofrénicas con cerca de 1.11 billones de individuos de la población general, evidenciando en aquellas personas que padecen de esquizofrenia un riesgo 2.9 veces mayor de todas las causas de mortalidad, y un riesgo 1.6 veces mayor de contraer enfermedades físicas que la población general (Correll et al., 2022). En la misma línea, se estima que la expectativa de vida de las personas con esquizofrenia es hasta incluso 15-25 años menor que la población general, dato replicado en estudios realizados en diferentes países (Hennekens et al., 2005; Lawrence et al., 2010; Crump et al., 2013; Plana-Ripoll et al., 2019; Chan et al., 2023).

Así, mientras la expectativa de vida de la población mundial ha registrado un incremento esto no se ha observado en pacientes con esquizofrenia (Llorca-Boffi et al., 2024). Así observamos que en una cohorte finlandesa que compara 34.809-42.712 pacientes con esquizofrenia con 3.877.129-4.515.838 individuos sanos entre 1984 y 2014 no ha evidenciado un cambio significativo en las tasas de mortalidad, que ha permanecido relativamente estable a lo largo del seguimiento (1984=2.6; 2014=2.7) (Tanskanen et al., 2018).

Las principales causas a las que se le atribuye el exceso de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia jóvenes son los accidentes y el suicidio (Wildgust y Beary, 2010), mientras que conforme incrementa la edad el riesgo es mayor para las enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorias y cáncer, al igual que lo que acontece en la población general (Olsson et al., 2015). Las personas que sufren esquizofre-

nia, no obstante, exhiben un riesgo mayor de muerte por enfermedad cardiovascular que la población general (75 % vs. 50 %), siendo el consumo de tabaco, la obesidad, la dislipidemia, la insulinoresistencia y la hipertensión las variables que explican esta asociación (Hennekens et al., 2005). Por su parte, se ha detectado mayores tasas de mortalidad cáncer en personas con esquizofrenia lo cual se atribuye a su detección más tardía y la falta de controles posteriores al diagnóstico (Crump et al., 2013).

Una revisión sistemática ha marcado la influencia de la exposición a largo plazo a AP con la mortalidad en los pacientes con esquizofrenia (Weinmann et al., 2009); sin embargo, estudios ulteriores han planteado una asociación inversa entre la mortalidad de los pacientes con esquizofrenia y la exposición a AP, siendo esto particularmente significativo en el grupo expuesto a clozapina (Tiihonen et al., 2009; Tiihonen et al., 2016). Esta información, que al principio resultó controversial, ha continuado siendo materia de análisis.

Recientemente, un metaanálisis ha dado cuenta que la exposición a AP reduce la mortalidad en pacientes esquizofrénicos (RR=0.71 IC 0.59-0.84) (Correll et al., 2022). Este efecto de los AP en la reducción de la mortalidad fue tanto para las causas naturales como para las no naturales de muerte (ejemplo: suicidio) (Correll et al., 2022). En el subanálisis individualizado de los AP, se evidenció el siguiente orden decreciente en el efecto reductor de la mortalidad de los pacientes esquizofrénicos: ASG inyectables de larga duración (RR=0.39, IC 0.27-0.56), clozapina (RR=0.43, IC 0.34-0.55), cualquier AP inyectable de larga duración (RR=0.47, IC 0.39-0.58), cualquier ASG de administración oral (RR=0.47 IC 0.45-0.50), cualquier APG inyectable de larga duración (RR=0.50 IC 0.43-0.57), cualquier ASG (RR=0.53, IC 0.44-0.63), cualquier AP oral (RR=0.64 IC 0.51-0.80), y cualquier APG (RR=0.73 IC 0.55-0.97) (Correll et al., 2022).

A la hora de analizar el impacto de la dosis de la medicación en esta población, un estudio llevado a cabo en Suecia con 21.492 personas con esquizofrenia, comparadas con 214.920 individuos de la población general, apareados por sexo y edad, evidenció que aquellos no expuestos a AP y los expuestos a altas dosis de AP presentaron una elevada mortalidad; mientras que aquellos sujetos con esquizofrenia expuestos a dosis bajas o moderadas exhibieron menores tasas de mortalidad. Esto parecería relativizar el impacto en la mortalidad de los pacientes con esquizofrenia del tratamiento con AP cuando este es realizado en dosis adecuadas (Torniainen et al., 2015).

Tabla 21. Definición del NCEP-ATP III

Tres o más de los siguientes componentes	
Glucemia en ayunas	>100 mg/dl o medicación específica
Perímetro abdominal	>102 cm en varones o > 88 cm en mujeres
Presión arterial	>130/85 mm Hg o medicación específica
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o medicación específica
Triglicéridos	>150 mg/dl

Tabla 22. Definición de la IDF

Circunferencia abdominal > 94 cm en varones o > 80 cm en mujeres y dos o más de los siguientes componentes	
Glucemia en ayunas	>100 mg/dl o diabetes tipo II
Presión arterial	>130/85 mm Hg o medicación específica
Colesterol HDL	< 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o medicación específica
Triglicéridos	>150 mg/dl

Considerando que las personas con esquizofrenia tienen una propensión a no realizar controles clínicos regulares (Björk Brämberg et al., 2018), el médico psiquiatra se convierte en el referente de salud del paciente, por lo que el conocimiento de estas comorbilidades clínicas es menester en el abordaje de pacientes con esta problemática de salud.

3.1. Tratamiento psicosocial de la esquizofrenia

El tratamiento psicosocial de la esquizofrenia basado en evidencia posee ya una larga historia que comienza con la terapia familiar (TF), el entrenamiento en habilidades sociales (EHS), la terapia cognitivo conductual (TCC) y, más recientemente, los tratamientos que integran elementos de remediación cognitiva (RC) a las intervenciones mencionadas (*ver Tabla 23*).

Si bien la TF se desarrolló desde diferentes perspectivas teóricas, los modelos que lograron niveles acepta-

Tabla 23. Tratamientos psicosociales de la esquizofrenia

1. Terapia familiar
2. Entrenamiento en habilidades sociales
3. Terapia cognitivo conductual
4. Remediación cognitiva

bles de evidencia en los estudios de resultados se centraron en la psicoeducación sobre la esquizofrenia, sus síntomas y problemas frecuentemente asociados, así como la importancia del tratamiento farmacológico y su mantenimiento en el largo plazo (Okafor y Monahan, 2023; Xia, Merinder y Belgamwar, 2011).

La comprensión del paciente y su familia de la esquizofrenia como una enfermedad es el foco central de la psicoeducación. De esta comprensión se desprende la necesidad de reducir la culpa que algunas creencias socialmente arraigadas, muchas veces difundidas por perspectivas teóricas sin base en la evidencia y resultantes de meras especulaciones y generalizaciones sin sustento, cargan sobre los familiares y sobre el propio paciente (mitos difundidos como aquel de la madre esquizofrenizante o la carencia del orden paterno, etcétera).

En segundo lugar, la psicoeducación destaca la necesidad de un tratamiento médico de la enfermedad que debe evaluarse en función de su costo y beneficio de modo abierto y claro, a los fines de que sea sustentable en el largo plazo, evitando así que sus efectos indeseados lleven a una prematura interrupción. Sin este componente, el tratamiento médico no se aprovecha por la sencilla razón de no haberse comprendido su sentido, especialmente cuando ha alcanzado el éxito. El paciente y su familia no ven ya la necesidad de continuarlo, en consecuencia, lo abandonan y la recaída es la posibilidad más probable. La TF es el tratamiento psicosocial de la esquizofrenia más estudiado (Chow, Yeo y Goh, 2024).

Uno de los aspectos psicosociales más acuciantes de la esquizofrenia es el grave deterioro social que produce y la enorme dificultad para la reinserción por parte de personas que no han desarrollado las habilidades sociales necesarias para el establecimiento de interacciones sociales, desde aquellas más simples (las necesarias para ir de compras y resolver problemas de la vida cotidiana) hasta las más complejas (el inicio y el sostenimiento de relaciones afectivas de pareja y/o familiares).

El EHS se desarrolló con el objetivo de enseñar a las personas con esquizofrenia las habilidades sociales necesarias para su reinserción social luego de internaciones en centros de salud mental o clínicas psiquiátricas (Bellack et al., 2004). El modelo se implementa en formato grupal y, si bien mostró un nivel de evidencia alentador en un importante metaanálisis (Kurt y Mueser, 2008), luego se cuestionó esta conclusión por diferentes riesgos de sesgos observados en una gran cantidad de estudios (Almerie et al., 2015).

Entre las intervenciones psicosociales se incluyen varios modelos de abordajes, destacándose las TCC, entre otras intervenciones. Un reciente metaanálisis en red de intervenciones psicosociales para la esquizofrenia resistente (Bighelli et al., 2021; Salahuddin, et al., 2024) incluyó 52 estudios clínicos aleatorizados (ECA), que involucraron 5034 participantes y compararon 20 intervenciones psicológicas o psicosociales. La TCC, con 35 ECA publicados, fue por lejos la más estudiada y con resultados superiores al tratamiento estándar en la reducción de síntomas psicóticos en general. Se hallaron otras tres intervenciones con muchos menos ECA: intervención de realidad virtual (4 estudios), intervención integral (3 estudios) y musicoterapia (1 estudio). Los autores concluyeron que existe robusta evidencia para la TCC mientras que las otras intervenciones requieren de más investigación, aunque son prometedoras.

La TCC comenzó a ocuparse de los trastornos psicóticos hacia fines de la década de 1990. Si bien se observan tempranos antecedentes de autores altamente influyentes (Beck, 1952), la realidad es que el *mainstream* TCC se había centrado en otros problemas clínicos (trastornos depresivos, de ansiedad, de la conducta alimentaria, entre otros). Hacia el inicio de este siglo se observaron gran cantidad de estudios sobre el trabajo terapéutico centrado en el contenido de las creencias delirantes con todo el acervo técnico desarrollado por la TCC para el abordaje de los trastornos depresivos y de ansiedad (Gould et al., 2001; Zimmermann et al., 2005). La reestructuración cognitiva se centró en los síntomas positivos de la esquizofrenia, fueran o no resistentes a los tratamientos farmacológicos, con resultados inicialmente muy alentadores (Rector y Beck, 2012).

Más específicamente, el trabajo psicoterapéutico con los contenidos de las ideas delirantes y con la relación del paciente con las alucinaciones fue destacado por la mayoría de los modelos estudiados. Asimismo, los protocolos incluyeron aspectos altamente relevantes como la relación terapéutica, la psicoeducación sobre el trastorno, la socialización del modelo de comprensión de los síntomas psicóticos, la activación conductual y el abordaje de los síntomas ansiosos y depresivos asociados (Keegan y Garay, 2007).

Se desató una importante controversia sobre posibles sesgos en los estudios de resultados publicados (Jones et al., 2018). Así, los estudios posteriores atenuaron ese entusiasmo temprano, pero arrojaron evidencia que apoya su utilización (Kingdon y Tur-

kington, 2019). El tamaño de efecto actualmente es considerado modesto, pero es sostenido en las diferentes revisiones y el tratamiento se recomienda en las principales guías clínicas (APA, 2020; NICE, 2014). Más recientemente, el metaanálisis en red antes mencionado concluyó que existe robusta evidencia acerca de la reducción en el riesgo de recaída para las intervenciones familiares, psicoeducativas y para la TCC, recomendando considerarlos intervenciones psicosociales de primera línea en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con esquizofrenia (Bighelli et al., 2021; Salahuddin, et al., 2024).

Las características más relevantes de las TCC en general son las siguientes (Keegan y Garay, 2007): objetivos modestos y pragmáticos, búsqueda del alivio sintomatológico, del incremento en la adherencia al tratamiento farmacológico, la reducción del riesgo de recaídas y la mejoría del funcionamiento social. Las intervenciones psicológicas son vistas como parte de un tratamiento global que incluye las intervenciones familiares, el tratamiento farmacológico, actividades de rehabilitación y reinserción social. El modelo se incluye dentro de una perspectiva biopsicosocial y de vulnerabilidad al estrés (*ver Tabla 24*).

Dentro de los aspectos clínicos más relevantes (Hoaas et al., 2011) puede destacarse la importancia de utilizar un lenguaje adecuado, considerando los síntomas cognitivos de la esquizofrenia (déficits en atención, memoria, funciones ejecutivas, procesamiento de la información), evitar el uso de jerga profesional, encontrar un lenguaje común y usar un vocabulario acorde con el nivel educacional del paciente. Se destaca la importancia de dar explicaciones simples y claras sobre qué se propone y por qué (explicar la racionalidad del tratamiento).

También se considera crítico establecer objetivos comunes, proveyendo ayuda con problemas prácticos, desarrollando una comprensión compartida de los problemas del paciente y atendiendo a sus necesidades. Se recomienda mostrarse abierto, receptivo e intentando que cada encuentro culmine con una visión diferente de los problemas abordados. Kingdon y

Turkington (2005) recomiendan hablar de temas neutrales y no amenazantes, no usar técnicas activas antes del establecimiento de un vínculo, no confrontar, expresar empatía, ofrecer apoyo y mostrar aceptación.

La “normalización” de la experiencia del paciente busca reducir la estigmatización. Es el proceso por el cual los pensamientos, comportamientos, emociones y experiencias son comparados y entendidos en términos similares a los que tienen lugar en personas sin esquizofrenia (Dudley y Turkington, 2011). En general, se busca promover una comprensión del fenómeno que ayude a reducir el temor a la “locura” y facilite una visión más amplia de las alucinaciones y explicaciones alternativas a los delirios. Se utiliza el modelo de vulnerabilidad al estrés identificando estresores de diversa naturaleza (por ejemplo, trabajo, escuela, relaciones interpersonales, consumo de sustancias) y vulnerabilidades (por ejemplo, historia familiar, personalidad).

El trabajo sobre las ideas delirantes y las alucinaciones sigue los modelos habituales de las TCC para otros pensamientos y creencias problemáticas (Garay y Sabatés, 2018). Se trabaja diferenciando situación, pensamiento (interpretación delirante), emociones, conductas. La diferencia con el abordaje de otros trastornos mentales, como la ansiedad y la depresión, es el ritmo más lento, debido a los síntomas cognitivos, y la mayor atención a la relación terapéutica, considerando las dificultades en la empatía y los síntomas negativos del cuadro. El abordaje es menos confrontativo y busca reducir los grados de credibilidad en las ideas delirantes o reducir las interpretaciones más problemáticas de las alucinaciones. Se siguen los principios del diálogo socrático y el cuestionamiento guiado con foco en el desarrollo de interpretaciones alternativas menos problemáticas y en un proceso terapéutico más gradual.

En cuanto a los síntomas negativos, un reciente metaanálisis (Xu y Xu, 2024) basado en 10 estudios aleatorizados y controlados, que involucró 680 pacientes con esquizofrenia (686 en los grupos de control) halló una diferencia significativa a favor de la TCC. Los autores concluyeron que la TCC es efectiva al mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Tabla 24. Características de la TCC de la esquizofrenia

1. Objetivos modestos y pragmáticos
2. Foco en el alivio sintomatológico
3. Énfasis en incrementar la adherencia al tratamiento farmacológico
4. Reducción del riesgo de recaídas
- 5 Búsqueda de una mejoría del funcionamiento social.

Tabla 25. Estrategias de la TCC de la esquizofrenia

1. Psicoeducación
2. Normalización
3. Reestructuración cognitiva de ideas delirantes
4. Activación conductual centrada en los síntomas negativos.

Finalmente, los síntomas cognitivos de la esquizofrenia han recibido más atención en los últimos años y se diseñaron intervenciones específicas. La terapia de remediación cognitiva (RC) cuenta con un sólido nivel de evidencia actualmente. Un metaanálisis recientemente publicado (Vita, et al., 2024), realizado sobre la base de 67 estudios, que involucró 5334 participantes, concluyó que la RC provee mejorías duraderas en la cognición y el funcionamiento general de las personas afectadas por la esquizofrenia.

Agradecimiento: por la edición de este artículo a Amalia Beatriz Dellamea, comunicadora científica especializada en divulgación (CONICET - Universidad de Buenos Aires, UBA) y en producción y edición de discurso científico, técnico y académico (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA).

Conflicto de intereses: Gastón Bartoli: ha recibido honorarios como speaker de Bago, Gador, Eurofarma, Siegfried, Lundbeck, Megalabs y Teva; Sebastián Camino: Dirección Médica Laboratorio Aristón, ha recibido honorarios como speaker de ELEA y Baliarda; Marcelo Cetkovich-Bakmas: ha sido conferencista o asesor en Bagó, Adium, Gador, Baliarda y Boehringer; Alejo Corrales: ha recibido honorarios como consultor y/o speaker de Abbot, Adium, Gador, Janssen, Lundbeck, Teva, Bago, Raffo, Glaxo Smith Kline, Baliarda y Casasco, y ha recibido honorarios académicos y de investigación de la Universidad de Aharus, Dinamarca; Pedro Damián Gargoloff: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bago, Baliarda, Teva y Montpellier; Pedro Rafael Gargoloff: no tiene conflictos para declarar en los últimos 5 años; Fabián Lamaison: ha recibido honorarios como speaker e investigador de Janssen, Bago, Baliarda, Boehringer, Elea, Teva, Raffo, Adium y Abbot; Eduardo Leiderman: ha recibido honorarios como speaker de Boehringer Ingelheim y del Laboratorio Elea; Eliana Marengo: ha recibido honorarios como speaker de Elea y Roemmers; Carlos Morra: PI de Janssen (Johnson & Johnson), Novartis, Lilly, John Wyeth, Otsuka, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Pfizer, GSK, Sanofi Syntelabo, Shire, Dainipon Sumitomo Pharma, Bial, Takeda, I3, Roche (Hoffman Laroche), Quintiles, PRA, Parexel, Worldwide Clinical Trials, Covance, Latintrials, Sunovion, Global SMO (fases 1,2,3,4), Eisai, Syneos, ICON, Lundbeck, Boehringer Ingelheim, Alkermes, InQvia, Teva, Acadia, Intra-Cellular Therapies Inc., Sage Therapeutics, Premier, Neurocrine Biosciences, Inc., Axovant, Biogen, Neumora Therapeutics, Inc. Newron, Clinrix y Maplight; Cintia Prokopez: ha

recibido honorarios como conferencista de Baliarda y una beca educativa de Bristol Myers Squibb a través de Oxford Health Policy Forum; Julieta Ramírez: ha recibido honorarios como speaker de Acadia, Bago, Baliarda, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Megalabs, Raffo, Roemmers y Siegfried; Daniel Sotelo: ha recibido honorarios como speaker de Janssen, Bagó, GSK y honorarios como PI de Johnson & Johnson e Intra-Cellular Therapies; Gustavo Vázquez: ha recibido honorarios como speaker/advisor de Abbvie, Adium, Allergan, Asofarma y Elea/Phoenix; Juan José Vilapriño: ha recibido honorarios de Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck/Otsuka y NeonMind; Manuel Vilapriño Duprat: ha recibido honorarios de Biosciences, Psicofarma, Raffo, Sunovion, y Tecnofarma; Marcela Waisman Campos: ha recibido honorarios como speaker de Abbot, Lepetit, Adium, Baliarda, Ariston, Roemmers, Bago y Teva. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Especialidades Medicinales. Disposición N°935/2000. https://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_935-2000.pdf
- Agarwal, M., Stogios, N., Faulkner, G. E. J., Hahn, M. (2023). Pharmacological Interventions for the Prevention of Antipsychotic-Induced Weight Gain in People with Schizophrenia: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*; vol. 49 no. 4 pp. 833–835. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad037>
- Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *The Lancet*; 366(9491):1059-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
- Albitar, O., Harun, S. N., Zainal, H., Ibrahim, B., Sheikh Ghadzi, S. M. (2020). Population pharmacokinetics of clozapine: a systematic review. *BioMed Research International*, 9872936. <https://doi.org/10.1155/2020/9872936>
- Alcoverro Fortuny, O., Centeno Casanovas, M., Fiol Buquets, B., Rojo Rodes, E. (2009). *Manual de Psiquiatría*. 54: 793-818. Life Publicidad S. A. y editores.
- Almerie, M. Q., Okba Al Marhi, M., Jawoosh, M., Alsabbagh, M., Matar, H. E., Maayan, N., Bergman, H. (2015). Social skills programmes for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (6), CD009006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009006.pub2>
- Amador, X. F., David, A. S. (Eds.). (2004). *Insight and psychosis: Awareness of illness in schizophrenia and related disorders* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. J., Gorman, J. M. (1991). Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1),113-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.113>
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. (2004). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27(2), 596-601. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.596>
- American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. (2001). *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American Psychiatric Association* (2nd ed.). American Psychiatric Association. <https://psycnet.apa.org/record/2001-06855-000>

- American Psychiatric Association. (2020). *The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. American Psychiatric Pub.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Andreasen, N. C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D., Ho, B. C. (2010). Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biological Psychiatry*, 67(3), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.040>
- Arancibia, M., Vargas, C., Abarca, M., Fernández, J., Peña, D., Cavieres, A. (2022). Posibles mecanismos de acción de la terapia electroconvulsiva en esquizofrenia: revisión de la evidencia disponible en investigación con seres humanos. *Revista Médica de Chile*, 150, 1493–1500. <https://www.revistamedicadechile.cl/index.php/rmedica/article/view/9726/8280>
- Archibald, L., Brunette, M. F., Wallin, D. J., Green, A. I. (2019). Alcohol Use Disorder and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Alcohol Research: Currents Reviews*, 40(1), arcr.v40.1.06. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.06>
- Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D., Lacro, J. P., Dolder, C. R. (2006). A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(7), 1114–1123. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0715>
- Asian Network of Early Psychosis Writing Group (2022). Guidelines for Discontinuation of Antipsychotics in Patients Who Recover From First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders: Derived From the Aggregated Opinions of Asian Network of Early Psychosis Experts and Literature Review. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(9), 737–758. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac002>
- Aymerich, C., Pedruzo, B., Salazar de Pablo, G., Madaria, L., Goena, J., Sanchez-Gistau, V., Fusar-Poli, P., McGuire, P., González-Torres, M. Á., Catalanm A. (2024). Sexually transmitted infections, sexual life and risk behaviours of people living with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*, 10(3), e110. <https://doi.org/10.1192/bjo.2024.49>
- Aymerich, C., Salazar de Pablo, G., Pacho, M., Pérez-Rodríguez, V., Bilbao, A., Andrés, L., Pedruzo, B., Castillo-Sintes, I., Aranguren, N., Fusar-Poli, P., Zorrilla, I., González-Pinto, A., González-Torres, M. Á., & Catalán, A. (2025). All-cause mortality risk in long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 30(1), 263–271. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02694-3>
- Azimi Manavi, B., Corney, K. B., Mohebbi, M., Quirk, S. E., Stuart, A. L., Pasco, J. A., Hodge, J. M., Berk, M., Williams, L. J. (2024). The neglected association between schizophrenia and bone fragility: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 14(1), 225. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02884-1>
- Baca-García, E., Perez-Rodriguez, M. M., Basurte-Villamor, I., Fernandez del Moral, A. L., Jimenez-Arriero, M. A., Gonzalez de Rivera, J. L. (2007). Diagnostic stability of psychiatric disorders in clinical practice. *The British Journal of Psychiatry*, 190:210–216. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.024026>
- Bachmann, C. J., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Cartabia, M., Clavenna, A., Coma Fuste, A., Furu, K., Garuoliene, K., Hoffmann, F., Hollingworth, S., Huybrechts, K. F., Kalverdijk, L. J., Kawakami, K., Kieler, H., Kinoshita, T., Lopez, S. C., Machado-Alba, J. E., Machado-Duque, M. E., Mahesri, M., Nishtala, P. S., Piovani, D., Reutfors, J., Saastamoinen, L. K., Sato, I., Schuiling-Veninga, C. C. M., Shyu, Y. C., Siskind, D., Skurtveit, S., Verdoux, H., Wang, L. J., Zara Yahni, C., Zoega, H., Taylor, D. (2017). International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 37–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12742>
- Bak, M., Campforts, B., Domen, P., van Amelsvoort, T., Drukker, M. (2024). Glucagon-like peptide agonists for weight management in antipsychotic-induced weight gain: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 150(6), 516–529. <https://doi.org/10.1111/acps.13734>
- Barbui, C., Bertolini, F., Bartoli, F., Calandra, C., Callegari, C., Carrà, G., D'Agostino, A., Lucii, C., Martinotti, G., Mastromo, D., Moretti, D., Monzani, E., Porcellana, M., Prestia, D., Ostuzzi, G., & STAR Network Investigators (2020). Reasons for initiating long-acting antipsychotics in psychiatric practice: findings from the STAR Network Depot Study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 2045125320978102. <https://doi.org/10.1177/2045125320978102>
- Barnes, T. R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S. J., Deakin, B., Ferrier, I. N., Gregory, C. J., Haddad, P. M., Howes, O. D., Jones, I., Joyce, E. M., Lewis, S., Lingford-Hughes, A., MacCabe, J. H., Owens, D. C., Patel, M. X., Sinclair, J. M., Stone, J. M., Talbot, P. S., Upthegrove, R., Wieck, A., Yung, A. R. (2020). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(1), 3–78. <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
- Barnes, T. R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S. J., Deakin, B., Ferrier, I. N., Gregory, C. J., Haddad, P. M., Howes, O. D., Jones, I., Joyce, E. M., Lewis, S., Lingford-Hughes, A., MacCabe, J. H., Owens, D. C., Patel, M. X., Sinclair, J. M., Stone, J. M., Talbot, P. S., Upthegrove, R., ... Yung, A. R. (2020). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(1), 3–78. <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
- Baumann, P., Bauknecht, P., Kuzin, M., Schoretsanitis, G. (2023). Switching antipsychotics to partial dopamine D2-agonists in individuals affected by schizophrenia: a narrative review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 27(4), 367–384. <https://doi.org/10.1080/13651501.2023.2231047>
- Beck, K., McCutcheon, R., Bloomfield, M. A. P., Gaughran, F., Reis Marques, T., MacCabe, J. et al. (2014). The practical management of refractory schizophrenia—the Maudsley Treatment Review and Assessment Team service approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130:427–38. <https://doi.org/10.1111/acps.12327>
- Beck, A. T. (1952). Successful outpatient psychotherapy of a chronic schizophrenic with a delusion based on borrowed guilt. *Psychiatry*, 15(3), 305–312. <https://doi.org/10.1080/00332747.1952.11022883>
- Bellack, A. S., Mueser, K. T., Gingerich, S., Agresta, J. (2004). *Social Skills Training for Schizophrenia*. Guilford Press.
- Berardis, D., Rapini, G., Olivieri, L., Giardini, A., Lauretis, I., Serroni, N., Orsolini, L., Fornaro, M., Iasevoli, F., Trotta, S., Cottura, P., Vellante, F., Alessandrini, M., Giannantonio, M. D. (2021). Cariprazine Add-on in Inadequate Clozapine Response: A Report on Two Cases. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 19(1), 174–178. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.174>
- Berrios, G. (1997). The scientific origins of electroconvulsive therapy: A conceptual history. *History of Psychiatry*, 8(1): 105–19. <https://doi.org/10.1177/0957154X9700802908>
- Bighelli, I., Rodolico, A., García-Mieres, H., Pitschel-Walz, G., Hansen, W. P., Schneider-Thoma, J., Sifas, S., Wu, H., Wang, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Barbui, C., Leucht, S. (2021). Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(11), 969–980. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
- Bighelli, I., Rodolico, A., García-Mieres, H., Pitschel-Walz, G., Hansen, W. P., Schneider-Thoma, J., Sifas, S., Wu, H., Wang, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Barbui, C., Leucht, S. (2021). Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(11):969–980. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)
- Bighelli, I., Rodolico, A., García-Mieres, H., Pitschel-Walz, G., Hansen, W. P., Schneider-Thoma, J., Sifas, S., Wu, H., Wang, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Barbui, C., Leucht, S. (2021). Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(11), 969–980. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00243-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00243-1)

- Björk Brämberg, E., Torgerson, J., Norman Kjellström, A., Welin, P., Rusner, M. (2018). Access to primary and specialized somatic health care for persons with severe mental illness: a qualitative study of perceived barriers and facilitators in Swedish health care. *BMC Family Practice*, 19(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0687-0>
- Boyer, L., Falissard, B., Nuss, P., Collin, C., Duret, S., Rabbani, M., De Chedebien, I., Tonelli, I., Llorca, P. M., & Fond, G. (2023). Real-world effectiveness of long-acting injectable antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 12,373 patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, 28(9), 3709–3716. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02175-z>
- Boyle, P., Boniol, M., Koechlin, A., Robertson, C., Valentini, F., Coppens, K., Fairley, L. L., Boniol, M., Zheng, T., Zhang, Y., Pasterk, M., Smans, M., Curado, M. P., Mullie, P., Gandini, S., Bota, M., Bolli, G. B., Rosenstock, J., Autier, P. (2012). Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 107(9), 1608–17. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.414>
- Brain, C., Sameby, B., Allerby, K. et al. (2014) Twelve months of electronic monitoring (MEMS™) in the Swedish COAST-study: A comparison of methods for the measurement of adherence in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 24(2), 215–222. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.013>
- Brandt, S., Oral, Y., Arellano Bravo, C., Plawecki, M., Hummer, T., Francis, M. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapeutic and Probe in Schizophrenia: Examining the Role of Neuroimaging and Future Directions. *Neurotherapeutics*, Vol. 18, Issue 2, 827–844. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01046-1>
- Bredin, S. S. D., Kaufman, K. L., Chow, M. I., Lang, D. J., Wu, N., Kim, D. D., Warburton, D. E. R. (2022). Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise Training on Psychiatric Symptom Severity and Related Health Measures in Adults Living with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 753117. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.753117>
- Breit, S., Hubl, D. (2025). The effect of GLP-1RAs on mental health and psychotropics-induced metabolic disorders: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 176, 107415. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2025.107415>
- Brunette, M. F., Mueser, K. T., Babbins, S., Meyer-Kalos, P., Rosenheck, R., Correll, C. U., Cather, C., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Penn, D. L., Addington, J., Estroff, S. E., Gottlieb, J., Glynn, S. M., Marcy, P., Robinson, J., Kane, J. M. (2018). Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 194, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.039>
- Byerly, M., Fisher, R., Whatley, K., Holland, R., Varghese, F., Carmody, T., Magouirk, B., Rush, A. J. (2005). A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133(2-3), 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.11.002>
- Caliskan, A. M., Karaaslan, M., Inanli, I., Caliskan, S., Arslan, M., Esra Cicek, I., Eren, I. (2021). The effects of adding long-acting injectable antipsychotic drugs to clozapine on relapse and hospitalization in patients with treatment-resistant schizophrenia: a mirror-image retrospective study. *International Clinical Psychopharmacology*, 36(1), 30–33. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000336>
- Ceraso, A., Lin, J. J., Schneider-Thoma, J. et al. (2022). Maintenance Treatment with Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 48(4), 738–740. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac041>
- Chakrabarti, S. (2021). Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management. *World Journal of Psychiatry*, 11(8), 429–448. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.429>
- Chan, J. K. N., Correll, C. U., Wong, C. S. M., Chu, R. S. T., Fung, V. S. C., Wong, G. H. S., Lei, J. H. C., Chang, W. C. (2023). Life expectancy and years of potential life lost in people with mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 65:102294. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102294>
- Chanpattana, W., Andrade, C. (2006). ECT for treatment-resistant schizophrenia: a response from the far East to the UK. NICE report. *The Journal of ECT*, 22(1), 4–12. <https://doi.org/10.1097/00124509-200603000-00002>
- Chow, R. T. S., Whiting, D., Favril, L., Ostinelli, E., Cipriani, A., Fazel, S. (2023). An umbrella review of adverse effects associated with antipsychotic medications: the need for complementary study designs. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 155, 105454. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105454>
- Chow, J. Y. A., Yeo, Y. T. T., Goh, Y. S. (2024). Effects of Psychoeducation on Caregivers of Individuals Experiencing Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Mental Health Nursing*, 10.1111/inm.13421. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/inm.13421>
- Chu, R. S. T., Chong, R. C. H., Chang, D. H. H., Shan Leung, A. L., Chan, J. K. N., Wong, C. S. M., Chang, W. C. (2024). The risk of stroke and post-stroke mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Research*, 332, 115713. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115713>
- Citrome, L., McEvoy, J. P., Saklad, S. R. (2016). Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 10(3), 163–177. <https://doi.org/10.3371/1935-1232.10.3.163>
- Citrome, L., Volavka, J., Czobor, P. et al. (2001). Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 52(11):1510–4. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.11.1510>
- Citrome, L. (2013). New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(7), 767–783. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.811961>
- Clark, S. R., Warren, N. S., Kim, G., Jankowiak, D., Schubert, K. O., Kisely, S. et al. (2018). Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 192:50–6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.045>
- Conley, R. R., Carpenter, W. T. Jr, Tamminga, C. A. (1997). Time to clozapine response in a standardized trial. *American Journal of Psychiatry*, 154(9), 1243–7. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.9.1243>
- Connolly, A., Wallman, P., Dzahini, O., Howes, O., & Taylor, D. (2024). Meta-analysis and systematic review of vesicular monoamine transporter (VMAT-2) inhibitors in schizophrenia and psychosis. *Psychopharmacology*, 241(2), 225–241. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06488-3>
- Cooper, S. J., Reynolds, G. P. with expert co-authors (in alphabetical order): Barnes, T., England, E., Haddad, P. M., Heald, A., Holt, R., Lingford-Hughes, A., Osborn, D., McGowan, O., Patel, M. X., Paton, C., Reid, P., Shiers, D., Smith, J. (2016). BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 30(8):717–48. <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Höning, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría*, 32(154): 49–85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Corrales, A., Gargoloff, P. D., Vilapriño, M., & Rebok, F. (2021). Pattern of use of clozapine in Argentina. *European Neuropsychopharmacology*, 53(Suppl. 1), S662–S663. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.758>
- Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M., & Manu, P. (2007). Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia Research*, 89(1-3), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.017>
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*, 14(2), 119–36. <https://doi.org/10.1002/wps.20204>

- Correll, C. U., Citrome, L., Haddad, P. M., Lauriello, J., Olfson, M., Calloway, S. M., & Kane, J. M. (2016). The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77(Suppl 3), 1–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P. B., Gaughran, F., Carvalho, A. F., Stubbs, B. (2017). Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*, 16(2), 163–180. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>. Erratum in: *World Psychiatry*. 2018 Feb, 17(1), 120. <https://doi.org/10.1002/wps.20503>
- Correll, C. U., Kim, E., Sliwa, J. K., Hamm, W., Gopal, S., Mathews, M., Venkatasubramanian, R., & Saklad, S. R. (2021). Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*, 35(1), 39–59. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00779-5> afd
- Correll, C. U., Agid, O., Crespo-Facorro, B., de Bartolomeis, A., Fagioli, A., Seppälä, N., Howes, O. D. (2022). A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*, 36(7), 659–679. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>. Erratum in: *CNS Drugs*. 2022 Sep, 36(9), 1015. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00946-w>
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., & Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 21(2), 248–271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Correll, C. U. (2025). Long-acting injectable antipsychotics for patients with first-episode and early-phase schizophrenia: Still not considered often enough. *CNS Spectrums*. <https://doi.org/10.1017/S1092852924000240>
- Craig, T. K., Garety, P., Power, P., Rahaman, N., Colbert, S., Fornells-Ambrojo, M., Dunn, G. (2004). The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 329(7474), 1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.38246.594873.7C>
- Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, K., Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 324–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050599>
- Cui, J., Liu, H., Shao, J., Xu, D. M., Wang, Y., Fei, Z., Wei, J., Lu, W., Wang, C. R., He, R., Tan, Y., Fan, Y., Ning, Y., Cassidy, R. M., Soares, J. C., Huang, X., Zhang, X. Y. (2018). Prevalence, risk factors and clinical characteristics of osteoporosis in Chinese inpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 195:488–494. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.027>
- Czobor, P., Van Dorn, R. A., Citrome, L., Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Volavka, J. (2015). Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1158–1166. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.003>
- Davidson, M., Carpenter, W. T. Jr. (2024). Targeted Treatment of Schizophrenia Symptoms as They Manifest, or Continuous Treatment to Reduce the Risk of Psychosis Recurrence. *Schizophrenia Bulletin*, 50(1):14–21. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad145>
- Davis, J. M. (1974). Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 65–69. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(74\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(74)90071-5)
- Davis, J. M., Chen, N. (2004). Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 192–208. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000117422.05703.ae>
- Davis, M. C., Fuller, M. A., Strauss, M. E., Konicki, P. E., Jaskiw, G. E. (2014). Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(1), 30–39. <https://doi.org/10.1111/acps.12233>
- Day, J. C., Bentall, R. P., Roberts, C., Randall, F., Rogers, A., Cattell, D., Healy, D., Rae, P., Power, C. (2005). Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Archives of General Psychiatry*, 62(7), 717–724. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.7.717>
- de Filippis, R., De Fazio, P., Gaetano, R., Steardo, L., Cedro, C., Bruno, A., Zoccali, R. A., Muscatello, M. R. A. (2021). Current and emerging long-acting antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(7), 771–790. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1910674>
- De Hert, M., Peuskens, J., Sabbe, T., Mitchell, A. J., Stubbs, B., Neven, P., Wildiers, H., Detraux, J. (2016). Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(1):5–22. <https://doi.org/10.1111/acps.12459>
- De Hert, M., Vancampfort, D., Correll, C. U., Mercken, V., Peuskens, J., Sweers, K., van Winkel, R., Mitchell, A. J. (2011). Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *British Journal of Psychiatry*, 199(2), 99–105. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084665>
- de Jong, S., Hasson-Ohayon, I., van Donkersgoed, R. J. M., et al. (2019). Predicting therapy success from the outset: The moderating effect of insight into the illness on metacognitive psychotherapy outcome among persons with schizophrenia. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 26(6):650–660. <https://doi.org/10.1002/cpp.2388>
- de Leon, J., Schoretsanitis, G., Smith, R. L., Molden, E., Solismaa, A., Seppälä, N. et al. (2022). An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry*, 55(02), 73–86. <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
- de Leon, J., Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76(2–3), 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- de Lucena, D., Fernandes, B. S., Berk, M., Dodd, S., Medeiros, D. W., Pedrini, M., Kunz, M., Gomes, F. A., Giglio, L. F., Lobato, M. L., Belmonte-de-Abreu, P. S., Gama, C. S. (2009). Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(10), 1416–1423. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04935gry>
- de Moraes, F. C. A., Sudo, R. Y. U., Souza, M. E. C., Fernandes, M. R., Dos Santos, N. P. C. (2024). The incidence risk of gynecological cancer by antipsychotic use: a meta-analysis of 50,402 patients. *BMC Cancer*, 24(1), 712. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12481-6>
- DeJongh, B. M. (2021). Clinical pearls for the monitoring and treatment of antipsychotic induced metabolic syndrome. *The Mental Health Clinician*, 11(6):311–319. <https://doi.org/10.9740/mhc.2021.11.311>
- Deutch, A. Y. (2017). Liraglutide for the Treatment of Antipsychotic Drug-Induced Weight Gain. *JAMA Psychiatry*, 74(11), 1172–1173. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3053PMC10126648>
- Diniz, E., Fonseca, L., Rocha, D., Trevizol, A., Cerqueira, R., Ortiz, B., Brunoni, A.R., Bressan, R., Correll, C.U., Gadelha, A. (2023). Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalences and correlates. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 45(5), 448–458. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3126>
- Dipasquale, S., Pariante, C. M., Dazzan, P., Aguglia, E., McGuire, P., Mondelli, V. (2013). The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.005>
- Drake, R. J., Nordentoft, M., Haddock, G. et al. (2015). Modeling determinants of medication attitudes and poor adherence in early nonaffective psychosis: Implications for intervention. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3):584–96. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv015>
- Dudley, R., Turkington, D. (2011). Using normalising in cognitive behavioral therapy for schizophrenia. En R. Hagen, D. Turkington, T. Berge, R. W. Grawe, *CBT for psychosis. A symptom-based approach* (pp. 77–85). Routledge.

- Dunk, L. R., Annan, L. J., Andrews, C. D. (2006). Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *The British Journal of Psychiatry*, 188(3), 255-263. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.3.255>
- Etchecopar-Etchart, D., Yon, D. K., Wojciechowski, P., Aballea, S., Toumi, M., Boyer, L., Fond, G. (2024). Comprehensive evaluation of 45 augmentation drugs for schizophrenia: a network meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 69, 102473. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102473>
- Etienne, M., & Verdoux, H. (2025). Impact of long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: An umbrella review. *Schizophrenia Research*, 277, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2025.03.002>
- Eum, S., Hill, S. K., Rubin, L. H., Carnahan, R. M., Reilly, J. L., Ivleva, E. I., Keedy, S. K., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Clementz, B. A., Gershon, E. S., Keshavan, M. S., Keefe, R. S. E., Sweeney, J. A., & Bishop, J. R. (2017). Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 190, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.034>
- European Medicine Agency (EMA). (2025). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7 - 10 July 2025 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-july-2025>
- Faden, J. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia: A Brief Overview of Treatment Options. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(4), 18ac12394. <https://doi.org/10.4088/JCP.18ac12394>
- Falkai, P., Wobrok, T., Lieberman, J. et al. (2005). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 6(3), 132-191. <https://doi.org/10.1080/15622970510030090>
- Fan, Z., Wu, Y., Shen, J., Ji, T., Zhan, R. (2013). Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *Journal of Psychiatric Research*, 47(11), 1549-56. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.011>
- Farchione, T. R. (2015). FDA approves revised prescribing for clozapine; new REMS in effect. *Brown University Psychopharmacology Update*, 26(12):1-5. <https://doi.org/10.1002/psu.30097>
- Faries, D., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Correll, C., Kane, J. (2005). Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*, 5, 26. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-26>
- Farmer, K. C. (1999). Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics*, 21(6), 1074-1073. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(99\)80026-5](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(99)80026-5)
- Farooq, S., Agid, O., Foussias, G., Remington, G. (2013). Using treatment response to subtype schizophrenia: Proposal for a new paradigm in classification. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1169-1172. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt137>
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Disease*, 23(7):455-68. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Fink, M. (2013). Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica; Suppl. 127*:1-47. <https://doi.org/10.1111/acps.12038>
- Fornaro, M., Carvalho, A. F., De Prisco, M., Mondin, A. M., Billeci, M., Selby, P., Iasevoli, F., Berk, M., Castle, D. J., de Bartolomeis, A. (2022). The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 132:289-303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.039>
- Gałaszkiwicz, J., Rebisz, K., Moryłowska-Topolska, J., Karakuła-Juchnowicz, H., Kozak, G. (2017). Clozapine-resistant schizophrenia—non pharmacological augmentation methods. *Current Problems of Psychiatry*, 18(4), 279-291. <https://doi.org/10.1515/cpp-2017-0021>
- Galletly, C., Castle, D., Dark, F. et al. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(5) 410-472. <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
- Gambolò, L., Bottignole, D., D'Angelo, M., Bellini, L., & Stirparo, G. (2024). Comparative efficacy of akathisia treatments: A network meta-analysis. *CNS Spectrums*, 29(4), 243-251. <https://doi.org/10.1017/S1092852924000233>
- Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., Montori, V. M. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(4):403-14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.032>
- Gangdev, P. S. (1999). Do comorbidities result in pseudo-residual/pseudo-resistant schizophrenia? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 33(6):946-7. <https://doi.org/10.1080/0004867990418>
- Garay, C. J., Sabatés, J. (2018). Panorama actual de los modelos cognitivo-conductuales para pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En D. Tolosa (Comp.). *Recursos psicoeducativos y cognitivo-conductuales para esquizofrenia* (pp. 241-252). Editorial Akadia. ISBN 978-987-570-345-2.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *The American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686-693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Gargoloff, P., García-Bonetto, G., Galeno, R., Ortiz, E., Godino, A., Gris, E., Adrianzén, C. (2009). Three-year clinical results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study in Argentina. *Archivos de Neurociencias (Mex.)*, 14(3), 167-175. https://www.researchgate.net/publication/289237621_Three-year_clinical_results_from_the_Schizophrenia_Outpatients_Health_Outcomes_SOHO_study_in_Argentina
- Garrido-Torres, N., Rocha-González, I., Alameda, L. et al. (2021). Metabolic syndrome in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 51(14): 2307-2320. <https://doi.org/10.1017/S0033291721002853>
- Georgiou, R., Lamnisos, D., & Giannakou, K. (2021). Anticholinergic Burden and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia: A Systematic Literature Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 779607. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.779607>
- Gleeson, J. F., Alvarez-Jimenez, M., Cotton, S. M., Parker, A. G., Hetrick, S. (2010). A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1073>
- Goff, D. C., Hill, M., Freudenreich, O. (2010). Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*; 71 Suppl 2, 20-26. <https://doi.org/10.4088/JCP.9096su1cc.04>
- Gould, R. A., Mueser, K. T., Bolton, E., Mays, V., Goff, D. (2001). Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophrenia Research*, 48(2-3), 335-342. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00145-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00145-6)
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C. Jr, Spertus, J. A., Costa, F.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404> Epub 2005 Sep 12. Erratum in: *Circulation*, 2005 Oct 25; 112(17), e297. Erratum in: *Circulation*. 2005 Oct 25, 112(17), e298
- Haddad, P. M., Brain, C., & Scott, J. (2014). Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: Challenges and management strategies. *Patient Related Outcome Measures*, 5, 43-62. <https://doi.org/10.2147/PROM.S42735>

- Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2023). Long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia: opportunities and challenges. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24(4), 473–493. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2181073>
- Hamann, J., Leucht, S., & Kissling, W. (2003). Shared decision making in psychiatry. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(6), 403–409. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00130.x>
- Hanley, A. J., Karter, A. J., Williams, K., Festa, A., D'Agostino, R. B. Jr, Wagenknecht, L. E., Haffner, S. M. (2005). Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 112(24), 3713–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559633>
- Hannood, H., Al Khalili, M., Theik, N. W. Y., Raji, O. E., Shenwai, P., Shah, R., Kalluri, S. R., Bhutta, T. H., Khan, S. (2021). The Outcomes of Acute Coronary Syndrome in Patients Suffering From Schizophrenia: A Systematic Review. *Cureus*, 13(8), e16998. <https://doi.org/10.7759/cureus.16998>
- Haro, J. M., Altamura, C., Corral, R., Elkis, H., Evans, J., Krebs, M. O., Zink, M., Malla, A., Mendez, J. I., Bernasconi, C., Lalonde, J., Nordstroem, A. L. (2018). Understanding the course of persistent symptoms in schizophrenia: Longitudinal findings from the pattern study. *Psychiatry Research*, 267, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.005>
- Hartling, L., Abou-Setta, A. M., Dursun, S., Mousavi, S. S., Pasichnyk, D., Newton, A. S. (2012). Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 157(7), 498–511. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T. et al (WFSBP) (2017). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia – a short version for primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(2), 82–90. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H. J. & World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part I: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Hawes, M. R., Roth, K. B., Cabassa, L. J. (2021). Systematic Review of Psychosocial Smoking Cessation Interventions for People with Serious Mental Illness. *Journal of Dual Diagnosis*, 17(3), 216–235. <https://doi.org/10.1080/15504263.2021.1944712>
- Hayden, M. R. (2023). Overview and New Insights into the Metabolic Syndrome: Risk Factors and Emerging Variables in the Development of Type 2 Diabetes and Cerebrocardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas)*, 59(3), 561. <https://doi.org/10.3390/medicina59030561>
- Henna Neto, J., Elkis, H. (2007). Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(3), 228–232. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300007>
- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150(6), 1115–21. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
- Heres, S., Hamann, J., Kissling, W., & Leucht, S. (2006). Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(12), 1948–1953. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1216>
- Hoas et al. (2011). The therapeutic alliance in cognitive behavioral therapy for psychosis. En R. Hagen, D. Turkington, T. Berge, R.W. Grawe, *CBT for psychosis. A symptom-based Approach* (pp. 59–76). Routledge.
- Hoekstra, S., Bartz-Johannessen, C., Sinkeviciute, I., Reitan, S. K., Kroken, R. A., Løberg, E. M., Larsen, T. K., Rettenbacher, M., Johnsen, E., & Sommer, I. E. (2021). Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder: Results from the BeSt InTro study. *NPJ Schizophrenia*, 7(1), Article 39. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00170-3>
- Højlund, M., Correll, C. U. (2023). Switching to long-acting injectable antipsychotics: pharmacological considerations and practical approaches. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24(13), 1463–1489. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2228686>
- Howes, O. D., Thase, M. E., Pillinger, T. (2022). Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 58–72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
- Hsu, J. H., Chien, I. C., Lin, C. H., Chou, Y. J., Chou, P. (2013). Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in patients with schizophrenia: a population-based study. *Psychosomatics*, 54(4), 345–51. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.08.003>
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., Leucht, S. (2019). 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. *The Lancet*, 394(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Hui, C. L. (2022). Research on maintenance treatment to prevent relapse of psychotic disorders. *Psychiatry Research*, 317, 114928. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114928>
- Hunt, G. E., Large, M. M., Cleary, M., Lai, H. M. X., Saunders, J. B. (2018). Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 191, 234–258. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>
- Hustig, H., Onilov, R. (2009). ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *European Psychiatry*, 24: 521–525. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.04.005>
- Inada, T., Inagaki, A. (2015). Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(8), 440–447. <https://doi.org/10.1111/pcn.12275>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jaén-Moreno, M. J., Rico-Villademoros, F., RuizRull, C., Laguna-Muñoz, D., del Pozo, G. I., Sarramea, F. (2023) A Systematic Review on the Association between Schizophrenia and Bipolar Disorder with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD: *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 20(1), 31–43. <https://doi.org/10.1080/15412555.2022.2154646>
- Jardri, R., Pouchet, A., Pins, D., Thomas, P. (2011). Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate based meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 168(1), 73–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>
- Jauhar, S., Johnstone, M., McKenna, P. J. (2022). Schizophrenia. *The Lancet*, 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
- Jensen, L. F., Pedersen, A. F., Bech, B. H., Andersen, B., Vedsted, P. (2016). Psychiatric morbidity and non-participation in breast cancer screening. *Breast*, 25:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.10.002>
- Jones, R. M., Lichtenstein, P., Grann, M., Långström, N., Fazel, S. (2011). Alcohol use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(6):775–9; quiz 878–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06320>
- Jones, C., Hacker, D., Meaden, A., Cormac, I., Irving, C. B., Xia, J., Zhao, S., Shi, C., Chen, J. (2018). Cognitive behavioural therapy plus standard care versus standard care plus other psychosocial treatments for people with schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD008712. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008712.pub3>
- Jones, J., Hunter, D. (1995). Consensus methods for medical and health services research. *BMJ (Clinical research ed.)*, 311(7001), 376–380. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7001.376>
- Jufe, G. (2023). *Psicofarmacología práctica*, quinta edición, p.410. Plemos.

- Kam, S. M., Singh, S. P., Upthegrove, R. (2015). What needs to follow early intervention? Predictors of relapse and functional recovery following first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 9: 279–283. <https://doi.org/10.1111/eip.12099er>
- Kamali, M., Kelly, B. D., Clarke, M., Browne, S., Gervin, M., Kinsella, A., Lane, A., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (2006). A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *European Psychiatry*, 21(1), 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.015>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9):789-96. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kane, J. M., Leucht, S., Carpenter, D., Docherty, J. P., Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders (2003). The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 12, 5–19. PMID: 14640142.
- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2010). Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 345-357.
- Kane, J. M., Kishimoto, T., Correll, C. U. (2013a). Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*, 12(3), 216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>
- Kane, J. M., Perlis, R. H., DiCarlo, L. A., Au-Yeung, K., Duong, J., Petrides, G. (2013b). First experience with a wireless system incorporating physiological assessments and direct confirmation of digital tablet ingestions in ambulatory patients with schizophrenia or bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), e533–e540. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08222>
- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2021). The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4), MS21018AH1C. <https://doi.org/10.4088/JCP.MS21018AH1C>
- Kane, J. M., Chen, A., Lim, S., Mychaskiw, M. A., Tian, M., Wang, Y., Suett, M., & Rubio, J. M. (2023). Early versus late administration of long-acting injectable antipsychotic agents among patients with newly diagnosed schizophrenia: an analysis of a commercial claims database. *International Clinical Psychopharmacology*, 38(4), 240–248. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000452>
- Kaplan, G., Casoy, J., & Zummo, J. (2013). Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Preference and Adherence*, 7, 1171–1180. <https://doi.org/10.2147/PPA.S53795>
- Karoline, R. D., Sekar, S., Charitha, S. A., Jacob, J. A. (2023). Cariprazine augmentation in a patient with clozapine-resistant schizophrenia. *Industrial Psychiatry Journal*, 32(Suppl 1), S279–S280. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_208_23
- Kay, S. R., Opler, L. A., Lindenmayer, J. P. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Research*, 23(1):99-110. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90038-8)
- Keating, D., McWilliams, S., Schneider I. et al. (2017). Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*, 7: e013881. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013881>
- Keegan, E., Garay, C. (2007). Terapia cognitivo-conductual de la esquizofrenia. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 18(76), 423-427.
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., Hong, S. H. (2020). (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 177(9):868-872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Keks, N., Schwartz, D., Hope, J. (2019). Antipsychotic switching tool. *Australian Prescriber*, 42(5), 156. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.056>
- Kellner, C. H., Obbels, J., Sienaert, P. (2020). When to consider electroconvulsive therapy (ECT). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141: 304–315. © 2019 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/10.1111/acps.13131>
- Keuneman, R. J., Weerasundera, R., Castle, D. J. (2002). The role of ECT in schizophrenia. *Australasian Psychiatry*, 10: 385–388. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1665.2002.00500.x>
- Kim, D. (2015). Indicators of response to clozapine treatment. *Mental Health Clinician*, 5(2), 74-77. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.03.074>
- Kingdon, D., Turkington, D. (2005). *Cognitive therapy of schizophrenia*. Guilford.
- Kingdon, D., Turkington, D. (2019). Cognitive therapy of psychosis: Research and implementation. *Schizophrenia Research*, 203, 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.023>
- Kinon, B. J., Liu-Seifert, H., Stauffer, V. L., Jacob, J. (2013). Bone loss associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(3):115-23. <https://doi.org/10.3371/CSRP.KISE.020113>
- Kirli, U., Alptekin, K. (2021). Pharmacotherapy of Schizophrenia in Acute and Maintenance Phase. *Noro Psikiyatr Ars*, 58: (Supplement 1): S17–S23. <https://doi.org/10.29399/npa.27441>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Kurokawa, S., Kane, J. M., Correll, C. U. (2021). Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *The Lancet. Psychiatry*, 8(5), 387–404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0)
- Kittsteiner Manubens, L., Lobos Urbina, D., Aceituno, D. (2016). Is electroconvulsive therapy effective as augmentation in clozapine-resistant schizophrenia? ¿Es efectivo el uso de terapia electroconvulsiva en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente que usan clozapina? *Medwave*, 16(Suppl5), e6577. <https://doi.org/10.5867/medwave.2016.6577>
- Kreyenbuhl, J., Buchanan, R., Dickerson, F. et al. (2020). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated Treatment Recommendations 2009. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 94–103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp130>
- Krogmann, A., Peters, L., von Hardenberg, L., Bödeker, K., Nöhles, V. B., Correll, C. U. (2019). Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectrums*, 24(S1), 38–69. <https://doi.org/10.1017/S109285291900124X>
- Kruiper, C., Sommer, I. E. C., Koster, M., Bakker, P. R., Durston, S., Olanje, B. (2023). Clonidine augmentation in patients with schizophrenia: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, 255, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.03.039>
- Kuipers, E., Kendall, T., Antoniou, J. et al. Schizophrenia Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). *National Clinical Practice Guideline Number 82*. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia (update): full guideline, March 2009.
- Kurtz, M. M., Mueser, K. T. (2008). A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 491–504. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.3.491>
- Lachance, C. C., Mierzwinski-Urban, M. (2022). Monitoring Patients with Psychotic Disorders for Clozapine-Induced Myocarditis or Cardiomyopathy: Rapid Review [Internet]. Ottawa (ON): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603671/>
- Lähteenvuo, M., Tiihonen, J. (2021). Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *Drugs*, 81(11), 1273–1284. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01556-4>
- Lally, J., Tully, J., Robertson, D., Stubbs, B., Gaughran, F., MacCabe, J. H. (2016). Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 171(1-3), 215-224

- Lally, J., Ajnakina, O., Singh, N., Gardner-Sood, P., Stubbs, B., Stringer, D., Di Forti, M., David, A. S., Smith, S., Murray, R. M., Howes, O. D., Gaughran, F. (2019). Vitamin D and clinical symptoms in First Episode Psychosis (FEP): A prospective cohort study. *Schizophrenia Research*, 204, 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.011>
- Lam, J. W., Lui, S. S., Wang, Y., Chan, R. C., Cheung, E. F. (2013). Prospective memory predicts medication management ability and correlates with non-adherence to medications in individuals with clinically stable schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 147(2-3), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.010>
- Lappin, J. M., Wijaya, M., Watkins, A., Morell, R., Teasdale, S., Lederman, O. et al. (2018). Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophrenia Research*, 199:367–73. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.035>
- Larsen, J. R., Vedtofte, L., Jakobsen, M. S. L. et al. (2017). Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 719–728. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1220>
- Lawrence, D., Kisely, S., Pais, J. (2010). The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(12):752–60. <https://doi.org/10.1177/070674371005501202>. PMID: 21172095.
- Lee, B. J., Kim, S. W., Kim, J. J., Yu, J. C., Lee, K. Y., Won, S. H., Lee, S. H., Kim, S. H., Kang, S. H., Kim, E., Kim, K., Piao, Y. H., Chung, Y. C. (2020). Defining Treatment Response, Remission, Relapse, and Recovery in First-Episode Psychosis: A Survey among Korean Experts. *Psychiatry Investigation*, 17(2), 163–174. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0240>
- Leiknes, K., Jarosh-von Schweder, L., Hoie, B. (2012). Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain and Behavior*, 2(3), 283–344. <https://doi.org/10.1002/brb3.37>
- Lermanda, V., Holmgren, D., Soto-Aguilar, F., Sapag, F. (2013). Trastorno esquizoafectivo. ¿Cuánto de esquizofrenia? ¿Cuánto de bipolar? *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 51(1), 46–60. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272013000100007>
- Leucht, S.; Busch, R.; Hamann, J.; Kissling, W.; Kane, J. M. (2005). Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biological Psychiatry*, 57(12), 1543–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.023>
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., Engel, R. R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*, 79(2-3), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>
- Leucht, S.; Burkard, T.; Henderson, J.; Maj, M.; Sartorius, N. (2007). Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116: 317–33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01095.x>
- Leucht, S., Davis, J. M., Engel, R. R., Kane, J. M., Wagenpfeil, S. (2007). Defining “response” in antipsychotic drug trials: Recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1903–1910. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301325>
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *The Lancet*, 373(9657), 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
- Leucht, S., Davis, J. M., Engel, R. R., Kissling, W., Kane, J. M. (2009). Definitions of response and remission in schizophrenia: Recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(Issue s438), 7–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01308.x>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L. et al. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382:951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Leucht, S. (2014). Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(suppl. 1), 8–14. <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.02>
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Woods, S. W., Davis, J. M. (2014). Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophrenia Bulletin*, 40(2), 314–326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu001>
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., Davis, J. M. (2015). Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
- Leucht, S., Crippa, A., Sifias, S., Patel, M. X., Orsini, N., Davis, J. M. (2020). Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 177(4), 342–353. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
- Leucht, S., Priller, J., Davis, J. M. (2024). Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *The American Journal of Psychiatry*, 181(10), 865–878. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240738>
- Li, M., Fan, Y. L., Tang, Z. Y., Cheng, X. S. (2014). Schizophrenia and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *The International Journal of Cardiology*, 173(3), 588–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.101>
- Liang, C. S., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Ko, N. Y., Chu, H. T., Yeh, T. C., Tsai, S. J., Chen, T. J., Chen, M. H. (2020). The Risk of Sexually Transmitted Infections Following First-Episode Schizophrenia Among Adolescents and Young Adults: A Cohort Study of 220 545 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 795–803. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz126>
- Liang, M., Zhang, B., Deng, L., Xu, R., Wu, H., Chen, J. (2019). Effects of Olanzapine on Bone Mineral Density, Glucose, and Lipid Metabolism in Schizophrenia Patients. *International Journal of Endocrinology*, 2019:1312804. <https://doi.org/10.1155/2019/1312804>
- Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Pollack, S. et al. (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *American Journal of Psychiatry*, 151:1744–1752. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.12.1744>
- Lieberman, J. A., Phillips, M., Gu, H., Stroup, S., Zhang, P., Kong, L., Ji, Z., Koch, G., Hamer, R. M. (2003). Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*, 28(5), 995–1003. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300157>
- Lindenmayer, J. P., Glick, I. D., Talreja, H., & Underriner, M. (2020). Persistent barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(4), 346–349. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001225>
- Liu, Y., Zou, Y., Yang, C., Zhang, L., Yao, Y., Liu, Z., Li, J., Jiang, X., Zhang, B. (2024). Epidemiological and Genetic Analyses of Schizophrenia and Breast Cancer. *Schizophrenia Bulletin*, 50(2), 317–326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad106>
- Liu-Seifert, H., Osuntokun, O. O., Feldman, P. D. (2012). Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 53(1):107–15. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.12.003>
- Livingston, R., Wu, C., Mu, K., Coffey, M. J. (2018). Regulation of electroconvulsive therapy: a systematic review of US state laws. *The Journal of ECT*, 34:60–68. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000460>
- Llorca-Bofi, V., Plana-Ripoll, O., Bioque, M. (2024). Schizophrenia patients are not benefiting from worldwide improvements in life expectancy. *European Neuropsychopharmacology*, 85:2. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.04.001>
- Lu, Z., Sun, Y., Zhang, Y., Chen, Y., Guo, L., Liao, Y., Kang, Z., Feng, X., & Yue, W. (2022). Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 12(1), 267. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02027-4>
- Luchini, F., Medda, P., Mariani, M. G., Mauri, M., Toni, C., Perugi, G. (2015). Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World Journal of Psychiatry*, 5(2):182–92. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i2.182>

- Luyckx, J. J., Stam, N., Tanskanen, A., Tiihonen, J., Taipale, H. (2020). In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 217(3), 498–505. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.267>
- MacE, S., Taylor, D. (2005). A prescription survey of antipsychotic use in England and Wales following the introduction of NICE guidance. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 9(2), 124–129. <https://doi.org/10.1080/13651500510028995>
- Manu, P., Sarpal, D., Muir, O., Kane, J. M., Correll, C. U. (2012). When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophrenia Research*, 134(2-3), 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.014>
- Manuel, J. I., Essock, S. M., Wu, Y., Pangilinan, M., Stroup, T. S., Olfson, M. (2012). Factors associated with time to clozapine initiation in the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services*, 63(12), 1257–1260. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100435>
- Marková, I. S., Berrios, G. E. (1992). The meaning of insight in clinical psychiatry [published correction appears in *The British Journal of Psychiatry*, 161:428]. *The British Journal of Psychiatry*, 160(6), 850–860. <https://doi.org/10.1192/bjp.160.6.850>
- Martin, A., Bessonova, L., Hughes, R., Doane, M. J., O'Sullivan, A. K., Snook, K., Cichewicz, A., Weiden, P. J., Harvey, P. D. (2022). Systematic Review of Real-World Treatment Patterns of Oral Antipsychotics and Associated Economic Burden in Patients with Schizophrenia in the United States. *Advances in Therapy*, 39(9), 3933–3956. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02232-z>
- McAdam, M. K., Baldessarini, R. J., Murphy, A. L., Gardner, D. M. (2023). Second International Consensus Study of Antipsychotic Dosing (IC-SAD-2). *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(10), 982–991. <https://doi.org/10.1177/02698811231205688>
- McCreadie, R. G., Scottish Schizophrenia Lifestyle Group. (2003). Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *The British Journal of Psychiatry*, 183:534–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.183.6.534>. PMID: 14645025.
- McCutcheon, R. A., Pillinger, T., Varvari, I., Halstead, S., Ayinde, O. O., Crossley, N. A., ... Siskind, D. (2025). INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia. *The Lancet. Psychiatry*, 12(5), 384–394. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00031-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00031-8)
- McDonagh, M. S., Dana, T., Selph, S., Devine, E. B., Cantor, A., Bougatsos, C., Blazina, I., Grusing, S., Fu, R., Kopelovich, S. L., Monroe-DeVita, M., Haupt, D. W. (2017). Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. *Agency for Healthcare Research and Quality (US). Report No. 17(18)-EHC031-EF*. PMID: 29537779
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I. et al. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60:82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
- Meyer, J. M., Stahl, S. M. (2019). *The Clozapine Handbook: Stahl's Handbooks*. Cambridge University Press.
- Mitchell, A. J., Malone, D., Doebbeling, C. C. (2009). Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *The British Journal of Psychiatry*, 194(6):491–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.045732>
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., De Hert, M. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 306–318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- Miyamoto, S., Jarskog, L. F., Fleischhacker, W. W. (2015). Schizophrenia: when clozapine fails. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(3), 243–248. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000159>
- Mohr, P., Masopust, J., Kopeček, M. (2022). Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? *Frontiers in Psychiatry*, 12, 781946. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.781946>
- Moncrieff, J., Crellin, N. E., Long, M. A., Cooper, R. E., Stockmann, T. (2020). Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 225, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.035>
- Morrison, A. P., Pyle, M., Gumley, A., Schwannauer, M., Turkington, D., MacLennan, G., Norrie, J., Hudson, J., Bowe, S. E., French, P., Byrne, R., Syrett, S., Dudley, R., McLeod, H. J., Griffiths, H., Barnes, T. R. E., Davies, L., Kingdon, D., & FOCUS trial group (2018). Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. *The Lancet. Psychiatry*, 5(8), 633–643. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6)
- Mortimer, A. M. (2011). Using clozapine in clinical practice. *Advances in Psychiatric Treatment*, 17(4), 256–265. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.110.008136>
- Mouaffak, F., Tranulis, C., Gourevitch, R., Poirier, M. F., Douki, S., Olié, J. P., Léo, H., Gourion, D. (2006). Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultrasensitive schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 29(1), 28–33. <https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00009>
- Muñoz-Manchado, L. I., Perez-Revuelta, J. I., Banerjee, A., Galindo-Guarín, L., Bernardo, M., González-Saiz, F., Villagrán-Moreno, J. M., & Fernández-Egea, E. (2024). Influence of time to clozapine prescription on the clinical outcome. *Schizophrenia Research*, 268, 189–192. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.09.028>
- Muscattello, M. R., Bruno, A., De Fazio, P., Segura-García, C., Pandolfo, G., Zoccali, R. (2014). Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(16), 2329–2345. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.956082>
- Musco, S., McAllister, V., & Caudle, I. (2020). Dopamine-receptor blocking agent-associated akathisia: a summary of current understanding and proposal for a rational approach to treatment. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 2045125320937575. <https://doi.org/10.1177/2045125320937575>
- Myles, N., Myles, H., Xia, S., Large, M., Kisely, S., Galletly, C., ... Siskind, D. (2018). Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 101–109. <https://doi.org/10.1111/acps.12898>
- Nasrallah, H., Morosini, P., Gagnon, D. D. (2008). Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Research*, 161(2), 213–224. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.012>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2009). *Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (Clinical guideline CG82)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg82>
- National Institute for Clinical Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE guidelines*. Last updated: 01 March 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/recommendations#how-to-deliver-psychological-interventions>
- Newcomer, J. W., Weiden, P. J., Buchanan, R. W. (2013). Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(11), 1108–1120. <https://doi.org/10.4088/JCP.12028ah1>
- Ng, F., Mammen, O. K., Wilting, I., Sachs, G. S., Ferrier, I. N., Cassidy, F., Beaulieu, S., Yatham, L. N., Berk, M., International Society for Bipolar Disorders. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disorders*, 11(6), 559–95. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00737.x>
- Ni, L., Wu, J., Long, Y., Tao, J., Xu, J., Yuan, X., Yu, N., Wu, R., Zhang, Y. (2019). Mortality of site-specific cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 19(1):323. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2332-z>

- Nielsen, J., Correll, C. U., Manu, P., Kane, J. M. (2013). Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), 603-13; quiz 613. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08064>
- Nielsen, J., Damkier, P., Lublin, H., Taylor, D. (2011). Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(6), 411-422. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01710.x>
- Norman, R. M., Malla, A. K. (2002). Examining adherence to medication and substance use as possible confounds of duration of untreated psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(5), 331-334. <https://doi.org/10.1097/00005053-200205000-00010>
- Northwood, K., Myles, N., Clark, S. R., Every-Palmer, S., Myles, H., Kisely, S., ... Siskind, D. (2024). Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, 11(1), 27-35. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00343-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00343-7)
- Novick, D., Haro, J. M., Suarez, D., Perez, V., Dittmann, R. W., Haddad, P. M. (2010). Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 176(2-3), 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004>
- Novick, D., Haro, J. M., Suarez, D., Vieta, E., Naber, D. (2009). Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.007>
- Oderda, L. H., Young, J. R., Asche, C. V., Pepper, G. A. (2012). Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(7-8), 917-28. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q589>
- O'Donoghue, B., Mora, L., Bismark, M., Thompson, A., & McGorry, P. (2025). Identifying and managing treatment resistance early with the integration of a clozapine clinic within an early intervention for psychosis service. *Early Intervention in Psychiatry*, 19(1), e13578. <https://doi.org/10.1111/eip.13578>
- Okada, T., Kumakura, J., Yasuda, M., Suda, S. (2020). Treatment-resistant schizophrenia successfully maintained with brexpiprazole following abrupt withdrawal of clozapine due to neutropenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 47, 101836. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.10.016>
- Okafor, A. J., Monahan, M. (2023). Effectiveness of Psychoeducation on Burden among Family Caregivers of Adults with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nursing Research and Practice*, 2023, 2167096. <https://doi.org/10.1155/2023/2167096>
- Okhuijsen-Pfeifer, C., Sterk, A. Y., Horn, I. M., Terstappen, J., Kahn, R. S., Luyckx, J. J. (2020). Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 111, 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.017>
- Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., Stroup, T. S. (2015). Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1172-81. [doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1737](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737)
- Orsolini, L., Bellagamba, S., Salvi, V., Volpe, U. (2022). A case report of clozapine-treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy. *Asian Journal of Psychiatry*, 72, 103121. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103121>
- Osterberg, L., Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353(5), 487-497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Østergaard, S. D., Lemming, O. M., Mors, O., Correll, C. U., Bech, P. (2016). PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133:436-44. <https://doi.org/10.1111/acps.12526>
- Ostuzzi, G., Bertolini, F., Tedeschi, F., Vita, G., Brambilla, P., Del Fabro, L., Gastaldon, C., Papola, D., Purgato, M., Nosari, G., Del Giovane, C., Correll, C. U., Barbui, C. (2022). Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*, 21(2), 295-307. <https://doi.org/10.1002/wps.20972>
- Ostuzzi, G., Vita, G., Bertolini, F. et al. (2022). Continuing, Reducing, Switching, or Stopping Antipsychotics in Individuals with Schizophrenia-Spectrum Disorders Who Are Clinically Stable: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 9(8):614-624. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00158-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00158-4)
- Pagès-Puigdemont, Neus, Valverde-Merino, M. Isabel. (2018). Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 59(3), 163-172. Epub 19 de octubre de 2020. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387>
- Pai, N. B., Laidlaw, M., Vella, S. C. (2012). Augmentation of clozapine with another pharmacological agent: treatment for refractory schizophrenia in the 'real world'. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(1), 40-46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01854.x>
- Palomar, N., Baca Garcia, E. (2023) Diagnostic stability and progress in schizophrenia. *Psiquiatría Biológica*, 30(2), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2023.100414>
- Papale, R. M., Schiaffino, S., García-Darderes, M. G. (2018). *Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia*. Edición Latinoamérica. Ediciones Farmacológicas.
- Pappa, S., Kalniunas, A., Sharma, H., Raza-Syed, A., Kamal, M., Larkin, F. (2022). Efficacy and safety of cariprazine augmentation in patients treated with clozapine: a pilot study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 12, 20451253221132087. <https://doi.org/10.1177/20451253221132087>
- Parellada, E., Bioque, M. (2016). Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs*, 30(8), 689-701. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0350-7>
- Partti, K., Heliövaara, M., Impivaara, O., Perälä, J., Saarni, S. I., Lönnqvist, J., Suvisaari, J. M. (2010). Skeletal status in psychotic disorders: a population-based study. *Psychosomatic Medicine*, 72(9):933-40. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f7abd3>
- Patall, E. A., Cooper, H., Robinson, J. C. (2008) The effects of choice on intrinsic motivation and related outcomes: A meta-analysis of research findings. *Psychological Bulletin*, 134(2), 270-300. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.2.270>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *P T*, 39(9), 638-645. PMID: 25210417; PMCID: PMC4159061.
- Patel, M. X., Bent-Enakhil, N., Sapin, C., di Nicola, S., Loze, J. Y., Nylander, A. G., Heres, S. (2020). Attitudes of European physicians towards the use of long-acting injectable antipsychotics. *BMC Psychiatry*, 20(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02530-2>
- Paton, C., Whittington, C., Barnes, T. R. (2007). Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(2), 198-204. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318036bfb>
- Pechuán, E., Toll, A., Bergé, D., Legido, T., Martínez-Sadurni, L., Trabsa, A., De Iturbe, G., Fernández, S. G., Jiménez-Fernández, B., Fernández, A., Pérez-Solà, V., & Mané, A. (2025). Clozapine use in the first two years after first-episode psychosis in a real-world clinical sample. *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*, 18(2), 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2024.06.001>
- Perry, P. J., Miller, D. D., Arndt, S. V., Cadoret, R. J. (1991). Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 148(2), 231-5. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.2.231>. Erratum in *American Journal of Psychiatry* 1991 Oct, 148(10),1427.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., Kane, J. M., Sanghani, S., Goldberg, T. E., John, M., Mendelowitz, A. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(1), 52-58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>

- Pini, S., Cassano, G., Dell'Osso, L., Amador, X. (2001). Insight into Illness in Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Mood Disorders with Psychotic Features. *The American Journal of Psychiatry*, 158:122–125. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.122>
- Plana-Ripoll, O., Pedersen, C. B., Agerbo, E., Holtz, Y., Erlangsen, A., Canudas-Romo, V., Andersen, P. K., Charlson, F. J., Christensen, M. K., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Iburg, K. M., Momen, N., Mortensen, P. B., Nordentoft, M., Santomauro, D. F., Scott, J. G., Whiteford, H. A., Weyerer, N., McGrath, J. J., Laursen, T. M. (2019). A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *The Lancet*, 394(10211):1827–1835. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32316-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32316-5)
- Polese, D., Fornaro, M., Palermo, M., De Luca, V., de Bartolomeis, A. (2019). Treatment-Resistant to Antipsychotics: A Resistance to Everything? Psychotherapy in Treatment-Resistant Schizophrenia and Non-affective Psychosis: A 25-Year Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 210. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00210>
- Pompili, M., Lester, D., Dominici, G. et al. (20013). Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research*, 146(1-3):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.005>
- Posada Correa, A. M., Andrade Carrillo, R. A., Suarez Vega, D. C., Gómez Cano, S., Agudelo Arango, L. G., Tabares Builes, L. F., Agudelo García, Á. M., Uribe Villa, E., Aguirre-Acevedo, D. C., López-Jaramillo, C. (2020). Sexual and Reproductive Health in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Revista Colombiana de Psiquiatría (Engl. Ed.)*, 49(1):15-22. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2018.04.007>
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophrenia*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Pousa, E., Ochoa, S., Cobo, J., Nieto, L., Usall, J., Gonzalez, B., et al. (2017). A deeper view of insight in schizophrenia: Insight dimensions, unawareness and misattribution of particular symptoms and its relation with psychopathological factors. *Schizophrenia Research*, 189:61-68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.016>
- Prasad, F., De, R., Korann, V., Chintoh, A. F., Remington, G., Ebdrup, B. H., Siskind, D., Knop, F. K., Vilsbøll, T., Fink-Jensen, A., Hahn, M. K., Agarwal, S. M. (2023). Semaglutide for the treatment of antipsychotic-associated weight gain in patients not responding to metformin - a case series. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13:20451253231165169. <https://doi.org/10.1177/20451253231165169>. Erratum in: *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2024 May 28;14:20451253241258536. <https://doi.org/10.1177/20451253241258536>
- Pringsheim, T., Gardner, D., Addington, D., Martino, D., Morgante, F., Ricciardi, L., Poole, N., Remington, G., Edwards, M., Carson, A., & Barnes, T. R. E. (2018). The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia. *Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 63(11), 719–729. <https://doi.org/10.1177/0706743718760288>
- Prokopez, C. R., Armesto, A. R., Aguer, M. F. G., Balda, M. V., Papale, R. M., Bignone, I. M., Daray, F. M. (2016). Clozapine rechallenge after neutropenia or leucopenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(4), 377–380. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000512>
- Rafizadeh, R., Danilewitz, M., Bousman, C. A., Mathew, N., White, R. F., Bahji, A., Honer, W. G., Schütz, C. G. (2023). Effects of clozapine treatment on the improvement of substance use disorders other than nicotine in individuals with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 37(2), 135–143. <https://doi.org/10.1177/02698811221142575>
- Ranasinghe, I., Sin, J. (2014). A systematic review of evidence-based treatment for individuals with treatment-resistant schizophrenia and a suboptimal response to clozapine monotherapy. *Psychosis*, 6(3), 253–265. <https://doi.org/10.1080/17522439.2013.830319>
- Rasmussen, A. R., Parnas, J. (2022). What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. *Schizophrenia Research*, 243,1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.014>
- Rector, N. A., Beck, A. T. (2012). Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 200(10), 832–839. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31826dd9af>
- Renahan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371(9612), 569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- Riboldi, I., Cavaleri, D., Capogrosso, C. A., Crocamo, C., Bartoli, F., & Carrà, G. (2022). Practical Guidance for the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Psychology Research and Behavior Management*, 15, 3915–3929. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S371991>
- Ricci, V., De Berardis, D., Maina, G. (2024). Third-Generation Antipsychotics and Lurasidone in the Treatment of Substance-Induced Psychoses: A Narrative Review. *Healthcare (Basel)*, 12(3), 339. [doi: 10.3390/healthcare12030339](https://doi.org/10.3390/healthcare12030339)
- Roerig, J. L. (2019). Clozapine augmentation strategies. *Mental Health Clinician*, 9(6), 336–348. <https://doi.org/10.9740/mhc.2019.11.336>
- Rossi, G., Frediani, S., Rossi, R., & Rossi, A. (2012). Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: Use in clinical practice and economic considerations. *Clinical Drug Investigation*, 32(6), 363–373. <https://doi.org/10.2165/11631690-000000000-00000>
- Rubio, J. M., Kane, J. M. (2020). How and when to use clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141(3), 178–189. <https://doi.org/10.1111/acps.13111>
- Sa, B., Maristany, A., Subramaniam, A., Guillen, R., Buonocore, B., Smith, A., Oldak, S. E., Padilla, V. (2026). Psychiatric effects of GLP-1 receptor agonists: A systematic review of emerging evidence. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 28(1), 50–59. <https://doi.org/10.1111/dom.70198>
- Sacchetti, E., Turrina, C., Valsecchi, P. (2010). Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Safety*, 33(4), 273–88. <https://doi.org/10.2165/11319120-000000000-00000>
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64(10), 1123–1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Saito, Y., Sakurai, H., Kane, J. M., Schooler, N. R., Suzuki, T., Mimura, M., Uchida, H. (2020). Predicting relapse with residual symptoms in schizophrenia: A secondary analysis of the PROACTIVE trial. *Schizophrenia Research*, 215, 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.037>
- Salahuddin, N. H., Schütz, A., Pitschel-Walz, G., Mayer, S. F., Chaimani, A., Sifias, S., Priller, J., Leucht, S., Bighelli, I. (2024). Psychological and psychosocial interventions for treatment-resistant schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 11(7), 545–553. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(24\)00136-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00136-6)
- Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S. (2016). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 199–210. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
- Samara, M. T., Engel, R. R., Millier, A., Kandenwein, J., Toumi, M., Leucht, S. (2014). Equipercentile linking of scales measuring functioning and symptoms: Examining the GAF, SOFAS, CGI-S, and PANSS. *European Neuropsychopharmacology*, 24(11), 1767–1772. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.009>
- San, L., Serrano, M., Cañas, F., Romero, S. L., Sánchez-Cabezudo, Á., Villar, M. (2015). Towards a pragmatic and operational definition of relapse in schizophrenia: A Delphi consensus approach. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 19(2), 90–98. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.1002501>

- Sanghani, S. N., Petrides, G., Kellner, C. H. (2018). Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(3), 213–22. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000418>
- Schneider-Thoma J, Chalkou, K., Dörries, C. et al. (2022). Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral and Long-Acting Injectable Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Adults with Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet*, 399(10327), 824–836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01997-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01997-8)
- Sernyak, M. J., Rosenheck, R. (2004). Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(12), 1597–1600. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1203>
- Siafis, S., Brandt, L., McCutcheon, R. A., Gutwinski, S., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Kane, J. M., Arango, C., Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., McGorry, P., Carpenter, W. T., Falkai, P., Hasan, A., Marder, S. R., Schooler, N., Engel, R. R., Honer, W. G., Buchanan, R. W., Davidson, M., Weiser, M., Priller, J., Davis, J. M., Howes, O. D., Correll, C. U., Leucht, S. (2024). Relapse in clinically stable adult patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: evidence-based criteria derived by equipercetile linking and diagnostic test accuracy meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 11(1):36–46. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00364-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00364-4)
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 209(5), 385–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
- Siskind, D. J., Lee, M., Ravindran, A., Zhang, Q., Ma, E., Motamari, B., Kisely, S. (2018). Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(8), 751–767. <https://doi.org/10.1177/0004867418772351>
- Siskind, D., Northwood, K., Pillinger, T., Chan, S., Correll, C., Cotes, R. O., ... Yung, A. (2025). Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: consensus guidelines from a global Delphi panel. *The Lancet. Psychiatry*, 13(1)77–86. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00098-7)
- Siwek, M., Chrobak, A. A., Gorostowicz, A., Król, P., Dudek, D. (2023). Lurasidone Augmentation of Clozapine in Schizophrenia-Retrospective Chart Review. *Brain Sciences*, 13(3), 445. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030445>
- Siwek, M., Chrobak, A. A., Gorostowicz, A., Król, P., & Dudek, D. (2024). Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia—a retrospective chart review. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1321112. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112>
- Smidt, C., Haffmans, J., Hoencamp, E. (2012). Antipsychotics switching strategies in real life: A longitudinal study in clinical practice. *The European Journal of Psychiatry*, 26(1), 41–49. <https://dx.doi.org/10.4321/S0213-61632012000100004>
- Solmi, M., Murrú, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., Stubbs, B., Monaco, F., Vieta, E., Seeman, M. V., Correll, C. U., Carvalho, A. F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 13:757–777. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>. PMID: 28721057; PMCID: PMC5499790
- Solmi, M., Croatto, G., Gupta, A., Fabiano, N., Wong, S., Fornaro, M., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., Tiihonen, J., Cortese, S., Dragioti, E., Rietz, E. D., Nielsen, R. E., Firth, J., Fusar-Poli, P., Hartman, C., Holt, R. I. G., Høy, A., Koyanagi, A., Larsson, H., Lehto, K., Lindgren, P., Manchia, M., Norden-toft, M., Skonieczna-Żydecka, K., Stubbs, B., Vancampfort, D., De Prisco, M., Boyer, L., Vieta, E., Correll, C. U.; ECNP Physical And mental Health Thematic Working Group (PAN-Health). (2024). Effects of antipsychotic treatment on cardio-cerebrovascular related mortality in schizophrenia: A subanalysis of a systematic review and meta-analysis with meta-regression of moderators. *European Neuropsychopharmacology*, 88:6–20. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.07.009>
- Solmi, M., Firth, J., Miola, A., Fornaro, M., Frison, E., Fusar-Poli, P., Dragioti, E., Shin, J. I., Carvalho, A. F., Stubbs, B., Koyanagi, A., Kisely, S., Correll, C. U. (2020). Disparities in cancer screening in people with mental illness across the world versus the general population: prevalence and comparative meta-analysis including 4 717 839 people. *The Lancet. Psychiatry*, 7(1):52–63. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30414-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30414-6). Epub 2019 Nov 29. Erratum in: *The Lancet. Psychiatry*. 2020 Jan; 7(1):e3. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30472-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30472-9)
- Sommer, I. E., Begemann, M. J., Temmerman, A., Leucht, S. (2012). Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1003–1011. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr004>
- Sotelo, D., Grasso, V., Meloni, G. (2021). Características del insight en la esquizofrenia. Una revisión bibliográfica [The features of insight in schizophrenia, a bibliographic review]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 32(151), 71–78. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i151.27>
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (5th ed.). Cambridge University Press.
- Stahl, S. M., Sy, S., Maguire, G. A. (2021). How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: Expert review from research to clinical practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(Issue 2), 172–180. <https://doi.org/10.1111/acps.13266>
- Stephenson, J. J., Tunceli, O., Gu, T et al. (2012) Adherence to oral second generation antipsychotic medications in patients with schizophrenia and bipolar disorder: Physicians' perceptions of adherence vs. pharmacy claims. *The International Journal of Clinical Practice*, 66: 565–573. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02918.x>
- Sterzer, P., Voss, M., Schlagenhauf, F., Heinz, A. (2019). Decision-making in schizophrenia: A predictive-coding perspective. *Neuroimage*, 190:133–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.074>
- Stroup, T. S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., Tan, Z., Wall, M. M., Mathai, C., Olfson, M. (2019). Comparative Effectiveness of Adjunctive Psychotropic Medications in Patients with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 508–515. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4489>
- Stubbs, B. (2009). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 16(9), 838–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01472.x>
- Stummer, L., Markovic, M., & Maroney, M. E. (2018). Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicine (Basel, Switzerland)*, 5(3), 88. <https://doi.org/10.3390/medicines5030088>
- Subramanian, S., Völlm, B. A., Huband, N. (2017). Clozapine dose for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD009555. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009555.pub2>
- Suetani, S., Honarparvar, F., Siskind, D., Hindley, G., Veronese, N., Vancampfort, D., Allen, L., Solmi, M., Lally, J., Gaughran, F., Stubbs, B., Pillinger, T. (2021). Increased rates of respiratory disease in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis including 619,214 individuals with schizophrenia and 52,159,551 controls. *Schizophrenia Research*, 237:131–140. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.022>
- Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K., & Kashima, H. (2011). Factors associated with response to clozapine in schizophrenia: a review. *Psychopharmacology Bulletin*, 44(1), 32–60. <https://doi.org/10.64719/pb.4070>
- Taipale, H., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Mittendorfer-Rutz, E., Tiihonen, J. (2021). Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 47(1), 23–30. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
- Takase, M., Kanahara, N., Oda, Y., Kimura, H., Watanabe, H., Iyo, M. (2015). Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(4), 383–389. <https://doi.org/10.1177/0269881115570083>

- Takeuchi, H., Lee, J., Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., Remington, G. (2017). Switching to Clozapine Using Immediate Versus Gradual Antipsychotic Discontinuation: A Pilot, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(2), 223–228. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10286>
- Takeuchi, H., Kantor, N., Uchida, H., Suzuki, T., Remington, G. (2017a). Immediate vs Gradual Discontinuation in Antipsychotic Switching: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(4), 862–871. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw171>
- Takeuchi, H., Thiyanaivel, S., Agid, O., Remington, G. (2017b). Gradual vs. wait-and-gradual discontinuation in antipsychotic switching: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 189, 4–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.011>
- Takeuchi, H., Thiyanaivel, S., Agid, O., & Remington, G. (2018). Rapid vs. slow antipsychotic initiation in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 193, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.012>
- Takeuchi, H., Remington, G. (2020). Immediate versus wait-and-gradual discontinuation in antipsychotic switching: A meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(8), 914–919. <https://doi.org/10.1177/0269881120922964>
- Takeuchi, H., Takekita, Y., Hori, H., Oya, K., Miura, I., Hashimoto, N., & Yasui-Furukori, N. (2021). Pharmacological treatment algorithms for the acute phase, agitation, and maintenance phase of first-episode schizophrenia: Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology treatment algorithms. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 36(6), e2804. <https://doi.org/10.1002/hup.2804>
- Tang M, Wu X, Zhang W, Cui H, Zhang L, Yan P, Yang C, Wang Y, Chen L, Xiao C, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. (2018). Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(6), 492–499. <https://doi.org/10.1111/acps.12913>
- Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jenedius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 197, 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
- Taylor D. (2003). Ziprasidone in the management of schizophrenia : the QT interval issue in context. *CNS Drugs*, 17(6), 423–430. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317060-00004>
- Taylor, D., Paton, C., Paton, C. (2009). *The Maudsley Prescribing Guidelines* (10th ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.3109/9780203092835>
- Taylor, D., Young, C., Paton, C. (2003). Prior antipsychotic prescribing in patients commenced on clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(1), 30–34. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0107>
- Teodorczuk, A., Emmerson, B., Robinson, G. (2019). Revisiting the role of electroconvulsive therapy in schizophrenia: Where are we now? *Australasian Psychiatry*, 1–3. <https://doi.org/10.1177/1039856219860033> journals.sagepub.com/home/apy
- Terao, T., Ishii, N., Hirakawa, H., Aoshima, E. (2020). Is the bell-shaped dose-response curve of the selective serotonin reuptake inhibitor due to 5-HT1A auto-receptors? *Medical Hypotheses*, 140:109681. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109681>
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*, 374(9690):620–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Tiihonen, J., Wahlbeck, K., Kiviniemi, V. (2009). The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109(1–3), 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.002>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniainen, M., Alexanderson, K., Tanskanen, A. (2016). Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *American Journal of Psychiatry*, 173(6), 600–6. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050618>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jenedius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2017). Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 686–693. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., Tanskanen, A. (2019). Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 499–507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
- Torniainen, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., Björkenstam, C., Suvisaari, J., Alexanderson, K., Tiihonen, J. (2015). Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 656–63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu164>. Erratum in: *Schizophrenia Bulletin*, 2016, 42(2), 528. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv181>
- Uphthegrove, R., Birchwood, M., Ross, K. et al. (2010). The evolution of depression and suicidality in first episode Psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122: 211–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01506.x>
- van Zonneveld, S. M., Haarman, B. C. M., van den Oever, E. J., Nuninga, J. O., Sommer, I. E. C. (2022). Unhealthy diet in schizophrenia spectrum disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 35(3), 177–185. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000791>
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Correll, C. U. (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 14(3), 339–47. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166–74. <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
- Vasilu, O. (2022). Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1069432. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1069432>
- Veerman, S. R. T., Schulte, P. F. J., Begemann, M. J. H., Engelsbel, F., & De Haan, L. (2014). Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*, 47(06), 185–194. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383656>
- Velligan, D. I., Lam, F., Ereshefsky, L. et al. (2003) Psychopharmacology: Perspectives on medication adherence and atypical antipsychotic medications. *Psychiatric Services*, 54(5), 665–667. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.5.665>
- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. P., & Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70 Suppl 4, 1–48. PMID: 19686636
- Velligan, D. I., Sajatovic, M., Hatch, A., Kramata, P., Docherty, J. P. (2017). Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Preference and Adherence*, 11, 449–468. <https://doi.org/10.2147/PPA.S124658>
- Velligan, D., Salinas, G. D., Belcher, E., Franzenburg, K. R., Suett, M., Thompson, S., & Hansen, R. T., 3rd (2025). Preferences for Selecting and Initiating Long-Acting Injectable Antipsychotic Agents for the Treatment of Patients With Schizophrenia: Results From the US DECIDE Survey. *Schizophrenia Bulletin Open*, 6(1), sgaf001. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaf001>
- Vervloet, M., Linn, A. J., van Weert, J. C. et al. (2012) The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: A systematic review of the literature. *The Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 696–704. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000748>
- Vita, A., Barlati, S., Ceraso, A., Nibbio, G., Durante, F., Facchi, M., Deste, G., Wykes, T. (2024). Durability of Effects of Cognitive Remediation on Cognition and Psychosocial Functioning in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *The American Journal of Psychiatry*, 181(6), 520–531. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230396>

- Vita, G., Pollini, D., Canozzi, A., Papola, D., Gastaldon, C., Correll, C. U., Barbuti, C., & Ostuzzi, G. (2024). Efficacy and acceptability of long-acting antipsychotics in acutely ill individuals with schizophrenia-spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Research*, 340, 116124. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116124>
- Vuksan Cusa, B., Klepac, N., Jaksic, N. et al. (2018). The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment resistant schizophrenia. *The Journal of ECT*, 34: 31–34. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000463>
- Wagner, E., Löhrs, L., Siskind, D., Honer, W. G., Falkai, P., & Hasan, A. (2019). Clozapine augmentation strategies — a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(4), 423–435. <https://doi.org/10.1177/0269881118822171>
- Wagner, E., Kane, J. M., Correll, C. U., Howes, O., Siskind, D., Honer, W. G., Lee, J., Falkai, P., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., & TRRIP Working Group (2020). Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia -Recommendations from an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1459–1470. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa060>
- Wagner, E., Siskind, D., Falkai, P., Howes, O., Correll, C., Lee, J., Honer, W. G., Kane, J. M., Fernandez-Egea, E., Barnes, T. R. E., Hasan, A., TRRIP Working Group. (2023). Clozapine Optimization: A Delphi Consensus Guideline From the Treatment Response and Resistance in Psychosis Working Group. *Schizophrenia Bulletin*, 49(4), 962–972. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad030>
- Wang, G., Zheng, W., Li, X. B., Wang, S. B., Cai, D. B., Yang, X. H., Ungvari, G. S., Xiang, Y. T., Correll, C. U. (2018). ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 105, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.002>
- Weiden, P. J., Aquila, R., Dalheim, L., & Standard, J. M. (1997). Switching antipsychotic medications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58(Suppl 10), 63–72. PMID: 9265919
- Weiden, P. J., Kozma, C., Grogg, A., Locklear, J. (2004). Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 55(8), 886–891. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.8.886>
- Weinmann, S., Read, J., Aderhold, V. (2009). Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophrenia Research*, 113(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.018>
- Wilder, C. M., Elbogen, E. B., Moser, L. L. et al. (2010). Medication preferences and adherence among individuals with severe mental illness and psychiatric advance directives. *Psychiatric Services*, 61(4), 380–385. <https://doi.org/10.1176/ps.2010.61.4.380>
- Wildgust, H. J., Beary, M. (2010). Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *Journal of Psychopharmacology*, 24(4 Suppl):37–50. <https://doi.org/10.1177/1359786810384639>
- Williams, L., Newton, G., Roberts, K., Finlayson, S., Brabbin, C. (2002). Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 181(Issue 3), 184–187. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.3.184>
- World Health Organization. (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization. <https://www.paho.org/sites/default/files/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Eng-2003.pdf>
- World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2024). *ATC Index with DDDs*. Consultado el 01 de octubre de 2024: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
- Wu, Y. Y., Chang, E. T., Yang, Y. C., Chen, S. F., Hsu, C. Y., Shen, Y. C. (2020). Risk of obstructive sleep apnea in patients with schizophrenia: a nationwide population-based cohort study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(12), 1671–1677. <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01870-4>
- Wunderink, L., Nienhuis, F. J., Sytema, S., Slooff, C. J., Kneegtering, R., Wiersma, D. (2007). Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 654–661. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0502>
- Xia, J., Merinder, L. B., Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(6), CD002831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>
- Xie, Y., Choi, T., Al-Aly, Z. (2025). Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nature Medicine*, 31(3), 951–962. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03412-w>
- Xiping, Z., Shuai, Z., Feijiang, Y., Bo, C., Shifeng, Y., Qihui, C. (2019). Meta-analysis of the Correlation between Schizophrenia and Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 19(1), e172–e185. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.10.012>
- Xu, F., Xu, S. (2024). Cognitive-behavioral therapy for negative symptoms of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 103(36), e39572. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039572>
- Yuen, J., Kim, D., Procyshyn, R. et al. (2021). A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine. *Frontiers of Endocrinology (Lausanne)*, 12, 609240. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>
- Zarbo, C., Rota, M., Calza, S., Crouter, S. E., Ekelund, U., Barlati, S., Bussi, R., Clerici, M., Placenti, R., Paulillo, G., Pogliaghi, S., Rocchetti, M., Ruggeri, M., Starace, F., Zanolini, S., Zamparini, M., de Girolamo, G., DiAPason Collaborators. (2023). Ecological monitoring of physical activity, emotions and daily life activities in schizophrenia: the DiAPason study. *BMJ Mental Health*, 26(1), e300836. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2023-300836>
- Zhang, J. P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., Kane, J. M., Correll, C. U. (2013). Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 1205–1218. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001277>
- Zhang, L., Wu, T., Li, J., Du, C., Chi, R., Jiang, K., Qiu, H., Hsu, Y. J., Dong, W., Wang, H., & Si, T. (2025). Effect of long-acting injectable antipsychotics on treatment adherence and healthcare utilization in Chinese patients with schizophrenia: a mirror-image study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 15, 20451253251360400. <https://doi.org/10.1177/20451253251360400>
- Zheng, W., Cao, X. L., Ungvari, G. S. et al. (2016). Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 11(6), e0156510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156510>
- Zheng, W., Xiang, Y. T., Yang, X. H., Xiang, Y. Q., de Leon, J. (2017). Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(5), e498–e505. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10782>
- Zhuo, C., Triplett, P. T. (2018). Association of Schizophrenia with the Risk of Breast Cancer Incidence: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(4), 363–369. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4748>. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2024 Jul 1, 81(7),738. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.1156>
- Zimmermann, G., Favrod, J., Trieu, V. H., Pomini, V. (2005). The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 77(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.018>
- Zygmunt, A., Olsson, M., Boyer, C. A., & Mechanic, D. (2002). Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1653–1664. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1653>