

# **Guías Clínicas AUGE**

## Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia

Junio, 2017

Departamento de Salud Mental.  
DIPRECE  
Subsecretaría de Salud Pública

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica: Para el tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Santiago: MINSAL, (2016).

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN: (número de registro)

1ª Edición: 2005

2ª Edición: 2009

3ª Edición: 2017

## CONTENIDO

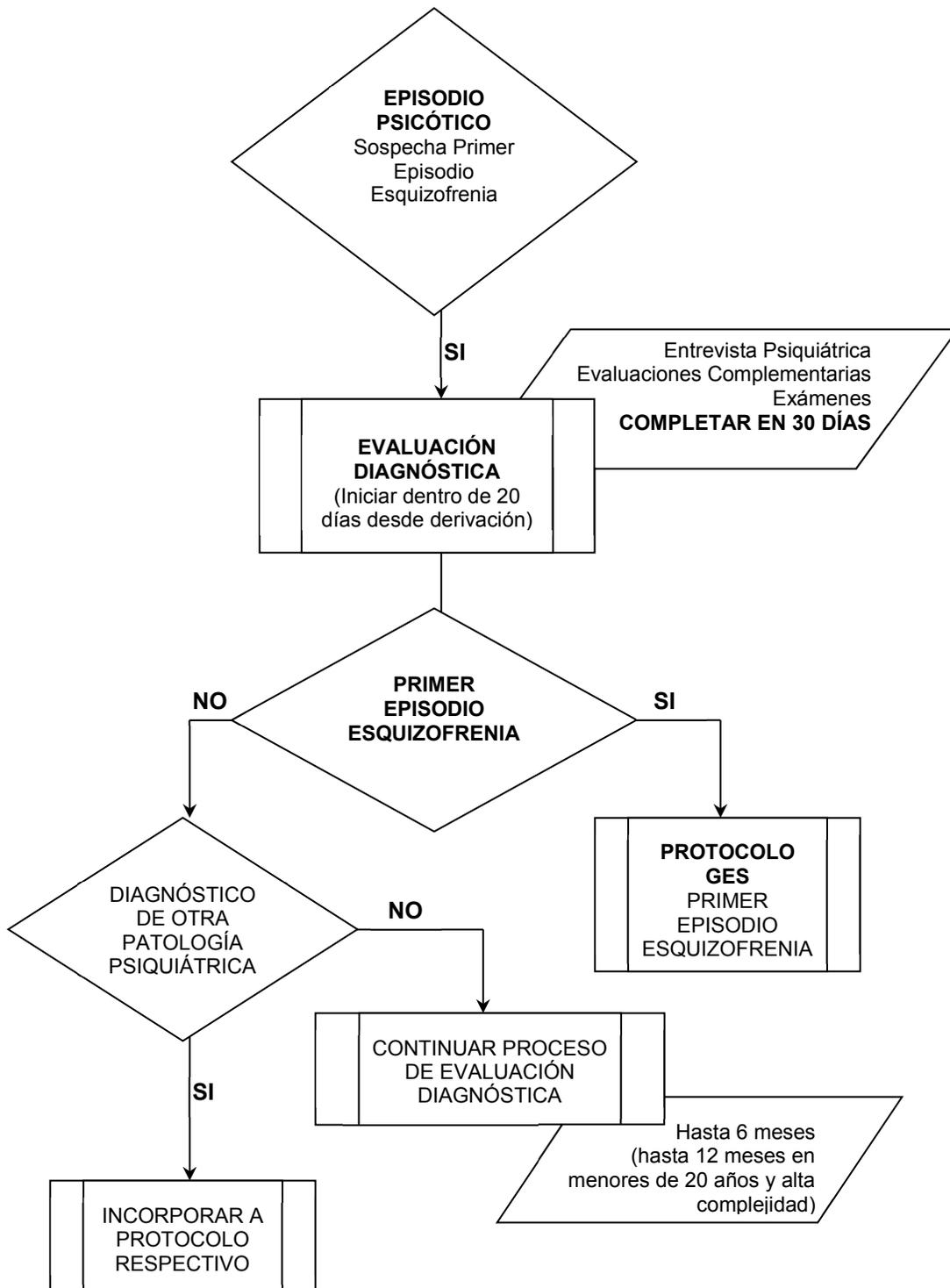
1. ALGORITMO DE DECISIÓN CLÍNICA .....	6
2. RECOMENDACIONES GENERALES .....	7
Recomendaciones basadas en evidencia.....	10
3. INTRODUCCIÓN.....	11
a. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	11
b. Epidemiología en Chile.....	13
c. Etiología de la enfermedad y factores de riesgo .....	17
d. Comorbilidades.....	18
e. Criterios para el diagnóstico.....	18
f. Evolución de la enfermedad.....	21
g. Trema.....	21
h. Clasificación .....	22
4. ALCANCE DE LA GUÍA .....	23
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía .....	23
b. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	24
c. Declaración de intención.....	24
5. OBJETIVOS .....	26
6. METODOLOGÍA.....	27
7. PREGUNTAS CLÍNICAS ABORDADAS EN LA GUÍA .....	29
a. Tamizaje.....	29
b. Esquizofrenia resistente .....	29
c. Esquizofrenia en el embarazo. ....	29
8. ASPECTO CLÍNICO: TAMIZAJE Y ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO.....	30
a. Enfrentamiento diagnóstico .....	34
b. Diagnóstico diferencial .....	37
c. Curso de la enfermedad.....	38
d. Tratamiento de la esquizofrenia .....	39
e. Objetivos del tratamiento .....	40
f. Niveles en que se efectúa el tratamiento .....	42

g. Respuesta Clínica.....	43
h. Consideraciones en términos de los derechos de los pacientes cursando trastornos psicóticos .....	44
9. ASPECTO CLÍNICO: TRATAMIENTO EN FASE AGUDA Y DE MANTENCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA.....	45
a. Tratamiento de Fase aguda .....	45
i. Antipsicóticos.....	45
ii. Antipsicóticos de primera generación versus antipsicóticos de segunda generación: características, efectividad y efectos adversos. ....	46
iii. Posología.....	47
iv. Consideraciones generales del tratamiento en fase aguda .....	48
v. Efectos adversos de los antipsicóticos.....	49
vi. Consideraciones para la elección del fármaco antipsicótico.....	51
b. Tratamiento de Fase de mantención.....	55
i. Adherencia al tratamiento .....	55
ii. Antipsicóticos de depósito .....	56
iii. Remisión.....	57
iv. Recuperación (recovery).....	57
10. ASPECTO CLÍNICO: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE .....	59
a. Clozapina.....	59
b. Agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina.....	61
c. Aumentación con otras familias de medicamentos de los fármacos antipsicóticos .....	61
d. Terapia electro convulsiva (TEC) .....	62
e. Uso de Terapia electroconvulsiva asociada a Clozapina en pacientes resistentes .....	63
11. ASPECTO CLÍNICO: TRATAMIENTO PSICOLÓGICO Y PSICOSOCIAL DE LA ESQUIZOFRENIA .....	64
a. Terapia de Adherencia .....	64
b. Terapia de Arte .....	65
c. Terapia Cognitivo Conductual (TCC).....	65
d. Rehabilitación Cognitiva .....	66
e. Terapia de Apoyo.....	67
f. Intervención Familiar.....	67
g. Terapia Psicodinámica y Psicoanalítica .....	68

h. Psicoeducación.....	68
i. Entrenamiento de Habilidades Sociales .....	69
j. Reinserción laboral y educacional .....	69
12. ASPECTO CLÍNICO: CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO EN MUJERES EMBARAZADAS Y EN PERIODO DE LACTANCIA.....	71
a. Consideraciones generales entorno al embarazo y la sexualidad de mujeres con esquizofrenia .....	71
b. Tratamiento farmacológico durante el embarazo y la lactancia .....	72
c. Uso de terapia electroconvulsiva durante el embarazo .....	74
13. DISEMINACIÓN.....	76
14. DESARROLLO DE LA GUÍA .....	77
a. Grupo de trabajo.....	77
b. Declaración de conflictos de interés.....	79
c. Vigencia y actualización de la guía .....	80
15. DESARROLLO DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y MENSAJES CLAVES.....	81
Anexo 1. Criterios diagnósticos de esquizofrenia CIE-10.....	98
Anexo 2. Acciones en relación a las recomendaciones de la guía 2009.....	99
Anexo 3. Cambios en los adolescentes que pueden despertar sospecha de esquizofrenia.....	102
Anexo 4. Propuesta de herramienta para facilitar la toma de decisiones conjunta entre el clínico y el paciente .....	103
Anexo 5. Principales contenidos tratados en psicoeducación grupal, dirigida a familiares de pacientes adolescentes hospitalizados, por un primer episodio psicótico.....	106
GLOSARIO .....	111
BIBLIOGRAFÍA.....	112

## 1. ALGORITMO DE DECISIÓN CLÍNICA

Flujograma de manejo de personas con sospecha de primer episodio de esquizofrenia



## 2. RECOMENDACIONES GENERALES

<b>Generales.</b>
El tratamiento de las personas con esquizofrenia debe ser personalizado en un Plan Individual de Tratamiento Integral, que se elabora en base al diagnóstico integral y en consenso con el usuario y su familia.
El tratamiento deseable para una persona con esquizofrenia debe considerar los siguientes 5 componentes: evaluación integral, intervenciones psicosociales (incluyendo intervenciones sobre las familias y cuidadores de los pacientes), rehabilitación neuro-cognitiva, farmacoterapia y servicios de apoyo.
Se recomienda analizar y discutir estrategias de abordaje de la sexualidad, anticoncepción, prevención de infecciones de transmisión sexual y planificación familiar en todos los pacientes y las pacientes en tratamiento.
<b>Tamizaje y diagnóstico.</b>
No se aconseja como práctica de uso habitual la aplicación de rutina de instrumentos específicos para el tamizaje de esquizofrenia en poblaciones de mayor riesgo.
<b>Tratamiento farmacológico.</b>
En la fase aguda de la enfermedad se debe iniciar tratamiento con el antipsicótico más adecuado al perfil sintomático que presenta la persona, en dosis cercanas al límite inferior del rango recomendado.
La elección del antipsicótico debe estar basada en la historia de respuesta del paciente a uno u otro medicamento, a las preferencias del paciente y al perfil de efectos colaterales.
Antes de indicar un determinado antipsicótico, informe al usuario/a acerca de los efectos colaterales de los distintos antipsicóticos (tanto convencionales como atípicos), realizando siempre que sea posible un análisis en conjunto de las distintas alternativas, de modo que él/ella decida cuál prefiere usar.
Todo paciente que inicie tratamiento con antipsicóticos deberá tener un ECG. Si la persona presenta riesgo cardiovascular o tiene antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular éste idealmente deberá tomarse previo al inicio del tratamiento con antipsicóticos.
Toda persona con el diagnóstico confirmado de esquizofrenia requerirá tratamiento en tanto se mantenga este diagnóstico, adecuando la intensidad y énfasis de las intervenciones según se manifiesten las distintas etapas de la enfermedad.
Se recomienda no utilizar en forma habitual combinaciones de antipsicóticos como tratamiento regular. En caso de hacerlo, éste debe mantenerse por el menor tiempo posible y la razón para la utilización de la combinación de fármacos debe estar claramente justificada en la ficha clínica del paciente.
Informe al usuario sobre los altos riesgos de recaída si suspenden la medicación.
En caso de que por alguna razón justificada se retire la medicación antipsicótica, ello debe hacerse en forma gradual, controlando en forma regular al usuario para monitorear la posible aparición de signos o síntomas de recaída.

<p>En caso de que por alguna razón justificada se retire la medicación antipsicótica, se debe seguir controlando al usuario al menos de forma trimestral para monitorear la posible aparición de signos o síntomas de recaída.</p>
<p>En caso de mala respuesta al tratamiento integral revise el diagnóstico, compruebe la adherencia a la medicación, compruebe que el usuario y su familia han recibido las intervenciones psicosociales y psicoterapéuticas en la forma y por el tiempo definido en su Plan Individual de Tratamiento Integral (PITI) y evalúe otras causas como consumo de alcohol o drogas, uso concomitante de otros medicamentos, enfermedad física, etc. En caso de que ello se cumpla en forma adecuada se debe revisar y rediseñar el PITI.</p>
<p>Se recomienda tratamiento con Clozapina para personas con esquizofrenia, cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento después del uso secuencial en dosis adecuadas y por un tiempo adecuado de por lo menos dos antipsicóticos, uno de los cuales debe ser atípico.</p>
<p>Para las personas con esquizofrenia, cuya enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento con Clozapina en dosis óptimas, se podría considerar agregar un segundo antipsicótico, previa medición de los niveles plasmáticos de Clozapina. El ensayo de la farmacoterapia combinada puede necesitar hasta 12 semanas para poder evaluar su efectividad. Se debe elegir un segundo antipsicótico que no aumente los efectos secundarios comunes de la Clozapina.</p>
<p>La terapia electro-convulsiva (TEC) debe ser considerada en pacientes resistentes a antipsicóticos o que requieran una disminución de sus síntomas y una mejoría global en forma rápida. Si se decide aplicar TEC éste debe realizarse de acuerdo a las directrices de la norma técnica correspondiente.</p>
<p>En todo paciente que se encuentre en tratamiento con fármacos antipsicóticos se deberá realizar una evaluación médica anual</p>
<p>En pacientes que no hayan respondido a la combinación de Clozapina y un antipsicótico, mantenido durante un tiempo mínimo de 12 semanas, se podría plantear el uso de TEC asociada a Clozapina.</p>
<p>En pacientes con mala adherencia al tratamiento farmacológico oral, se debe plantear (en acuerdo con el paciente) la posibilidad de utilizar medicamentos de depósito.</p>
<p><b>Tratamiento psicoterapéutico y psicosocial.</b></p>
<p>Las intervenciones psicosociales en la fase aguda, de recuperación y de compensación de la enfermedad deben considerar acciones que contribuyan a superar la situación de crisis del individuo y su familia y la relación y permanencia del individuo en su entorno.</p>
<p>Se recomienda la realización de intervenciones psicoeducativas en todos los pacientes y sus familias, idealmente de acuerdo a las directrices que entrega la presente guía.</p>
<p>Se debe intencionar la interacción de los equipos de salud con los centros educacionales a los cuales pertenezcan los pacientes, en caso de encontrarse estudiando, de forma de disminuir en todo lo posible el abandono o la deserción educacional.</p>

Se debe apoyar la inclusión laboral, ya sea en contextos de trabajo con algún grado de apoyo o en el mercado laboral general según las condiciones del paciente, lo más precozmente que esto sea posible.
Incorpore terapia de arte en el tratamiento, tanto en la fase aguda como en la fase de recuperación, particularmente en caso de síntomas negativos marcados.
Incluya intervenciones familiares en el tratamiento de toda persona con esquizofrenia y en todas las fases de la enfermedad, especialmente en los casos con recaídas recientes o con riesgo de recaída.
Se recomienda incluir terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento de las personas con esquizofrenia, intervención que puede iniciarse en la fase aguda, de forma estructurada, por profesionales entrenados adecuadamente para ello.
Se recomienda incorporar terapia de entrenamiento en habilidades sociales en el tratamiento de las personas con esquizofrenia.
Se recomienda implementar intervenciones de estimulación y rehabilitación neurocognitivas, idealmente de forma posterior a una evaluación neuropsicológica del paciente.
<b>Tratamiento durante el embarazo y la lactancia.</b>
Toda elección de tratamiento durante el embarazo, debe ser tomada en conjunto y considerando la opinión de la paciente y/o su familia.
Durante el embarazo es preferible la monoterapia, de ser posible con medicamentos que tengan menor posibilidad de efectos adversos y que hayan demostrado efectividad en la paciente previamente, que la polifarmacia a bajas dosis.
El uso de antipsicóticos típicos como el Haloperidol y la Clorpromazina tienen más evidencia de seguridad para ser utilizados durante el embarazo. La dosis debe ser lo más baja posible y durante el mínimo tiempo posible y la decisión de utilización siempre debe ser tomada en conjunto con la paciente.
La Clozapina no debe ser prescrita de rutina en mujeres embarazadas. Sin embargo, en mujeres que se embarazan utilizando Clozapina no existe evidencia para recomendar su discontinuación.
Los antipsicóticos de depósito no deben ser utilizados durante el embarazo y la lactancia.

## Recomendaciones basadas en evidencia

No se recomienda el uso rutinario de instrumentos de tamizaje para la predicción del desarrollo de esquizofrenia.
Se recomienda utilizar niveles plasmáticos de Clozapina en casos en que se sospeche mala adherencia al fármaco, en casos en que no se produzca respuesta clínica satisfactoria pese a utilizarse dosis adecuadas del fármaco y en casos en que se sospeche toxicidad de la Clozapina.
El agregar un segundo antipsicótico a los pacientes esquizofrénicos resistentes a Clozapina tiene evidencia de escasa o nula efectividad, por lo que se debe sopesar con cuidado riesgos y beneficios de tomar esta alternativa terapéutica.
La terapia electroconvulsiva tiene evidencia moderada de mejoría sintomática en pacientes esquizofrénicos resistentes a Clozapina, sin embargo no ha demostrado disminución de la necesidad de hospitalización y es posible que genere efectos adversos en la esfera cognitiva y en relación al riesgo de convulsiones.
El uso de terapia electroconvulsiva durante el embarazo debe ser cauto dada la baja certeza de la evidencia en relación a riesgos potenciales del procedimiento. Deben sopesarse con cuidado y en conjunto con la paciente y su familia los riesgos y beneficios del procedimiento.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### a. Descripción y epidemiología del problema de salud

La esquizofrenia es un cuadro clínico descrito por primera vez en el siglo XIX bajo la denominación de “demencé précoce” por Benedict Morel, luego como “dementia precox” por Emil Kraepelin, y finalmente fue denominada como esquizofrenia (escisión de los pensamientos, emociones y conductas) por Eugene Bleuler (1). Ya desde esa época se conceptualizaba que la esquizofrenia no correspondía a una entidad clínica única, sino que englobaba varios cuadros clínicos diferentes.

Hoy en día, la esquizofrenia se entiende como un trastorno caracterizado fundamentalmente por distorsiones perceptuales y alteraciones del pensamiento, las cuales se presentan sin alteración de conciencia ni intelectual concomitante, si bien se pueden encontrar alteraciones neurocognitivas, del procesamiento de la información y signos neurológicos blandos en los individuos incluso antes de hacer el primer episodio psicótico (1,2). Es un trastorno con un curso variable, existiendo pacientes que persistirán con síntomas toda la vida, de mayor o menor intensidad, y pacientes con síntomas mínimos que no interferirán en su desempeño social ni laboral (2).

Es un trastorno que habitualmente se inicia en la adolescencia o adultez temprana, y que de no ser bien diagnosticado y tratado puede ser altamente discapacitante para el paciente y generar altos montos de sufrimiento en su familia y personas cercanas. Es también uno de los trastornos psiquiátricos que mayor costo económico entraña para el paciente y su familia, y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, uno de los trastornos que mayormente contribuye a la carga mundial de enfermedad (3,4).

La esquizofrenia es una enfermedad que ha sido observada en todo el mundo, sin embargo, el cálculo de su prevalencia y la comparación de prevalencias entre países presenta algunas complejidades dadas principalmente por asuntos metodológicos: las diferencias de muestreo, la composición de los grupos etarios, los criterios diagnósticos usados y los instrumentos utilizados en las mediciones muchas veces no son directamente comparables. Por estas razones es difícil interpretar las diferencias encontradas en las prevalencias de esquizofrenia en estudios que reportan diferentes países y no es fácil atribuir causalidad étnica o cultural a esas diferencias. Una revisión bastante exhaustiva del año 2015, estima que en población general la prevalencia media a 12 meses es de 0,33% (0,26% - 0,51%) y la prevalencia de vida promedio de 0,48% (0,34% - 0,85%). Sin embargo, estos datos se obtienen de estudios internacionales muy disímiles, en los cuales podemos encontrar diferencias de hasta 14 veces en las prevalencias de vida con cifras que van desde prevalencias de 0,1% en Corea del sur hasta 1,54% en Finlandia (5). Un meta análisis del año 2014, que hace una revisión y un meta análisis de la incidencia de esquizofrenia y otras psicosis en Inglaterra desde el año 1950 al 2009, encontró riesgos relativos diferentes en

relación a la etnia de los pacientes, presentado más riesgo quienes provenían de zonas caribeñas, menos en aquellos con ascendencia asiática y menos aún los caucásicos (6).

El último estudio de carga mundial de enfermedad muestra que los trastornos mentales y el abuso de sustancias dan cuenta del 7,4% de los años de vida ajustados por discapacidad (DALY) en el mundo, del 22,9% de los años vividos con discapacidad (YLD) y del 0,5% de los años de vida perdidos por muerte prematura (YLL). La esquizofrenia como entidad particular es la cuarta causa de los DALY de salud mental, la anteceden los trastornos depresivos, los ansiosos y los bipolares. Si bien todos ellos tienen una prevalencia e incidencia mucho más altas que la esquizofrenia, la edad temprana de inicio, la cronicidad y la alta discapacidad que la esquizofrenia produce la posicionan como una causa importante de años de vida vividos con discapacidad en el mundo (3).

En relación al género, los hombres presentarían una incidencia de esquizofrenia algo superior a la de las mujeres, efecto que se vería más claramente en estudios con criterios más restrictivos para el diagnóstico de esquizofrenia y en aquellos que utilizan CIE-10 para el diagnóstico, en relación a aquellos con criterios de inclusión más amplios o que utilizan DSM. Se ha postulado que ello podría ser explicado por los estrógenos, quienes cumplirían un rol de regulación de los receptores D2 de dopamina, sin embargo, esta teoría aún no se encuentra respaldada por evidencia concluyente. Las mujeres además debutarían algo más tarde en la vida: mientras que en promedio los hombres debutarían entre los 18 y 25 años, las mujeres lo harían entre los 25 y los 30. Existe evidencia que mostraría que el pronóstico en hombres también es algo peor que en mujeres, presentando las mujeres tasas más altas de remisión y los hombres de recaídas. En relación a los síntomas predominantes también habría algunas diferencias, en los hombres habría con mayor frecuencia síntomas negativos y en las mujeres síntomas afectivos, pero este hallazgo no se reproduce en todos los estudios (7-11).

En relación a la provisión de los servicios y cuidados también han existido diferencias de género. Las mujeres afectadas por esquizofrenia han sido históricamente sometidas a prácticas de esterilización no consentida como método predominante de anticoncepción. En nuestro país esta práctica fue habitual y no regulada hasta hace pocos años. Actualmente, la legislación nacional permite de forma excepcional la esterilización de personas a quienes se les juzga como sin capacidad de consentir, con un procedimiento que involucra al Comité Hospitalario de Ética y a la Comisión Nacional de Protección de Personas con Enfermedad Mental. Ésto es controversial y expuesto como cuestionable por organizaciones vinculadas a los Derechos Humanos dado que entra en conflicto con la Convención de Derechos de Personas con Discapacidad, acuerdo suscrito por Chile. Diversos estudios muestran además que las personas con discapacidad mental son objeto de violencia, incluida violencia sexual, en un grado mucho mayor de lo que a ellas se les atribuyen esas conductas (12-14).

## **b. Epidemiología en Chile**

El principal estudio con el que contamos en Chile de epidemiología psiquiátrica es el realizado por Benjamín Vicente, de la Universidad de Concepción, en el contexto del estudio Chileno de Prevalencia Psiquiátrica (ECP) (15). Este estudio se realizó entre los años 1992 y 1999, incluyó cuatro provincias del país que se estimaron representativas de la población nacional, y se aplicó a personas de 15 años y más.

Los estudios de la Universidad de Concepción describen una prevalencia de vida para la Esquizofrenia de 9 por mil (con intervalo de confianza de 95%), con 6 por mil en varones y 11 por mil en mujeres (15). Tomada como grupo, las psicosis no afectivas tenían una prevalencia de los últimos 12 meses de 0,7% (0,2% en hombres y 1,1% en mujeres). Una explicación posible a estos datos, es que el CIDI, instrumento utilizado para hacer la evaluación, presenta algunas falencias en el módulo de psicosis, que no tiene propiedades psicométricas adecuadas para hacer un diagnóstico certero de psicosis.

Este mismo estudio estimó, quiénes de aquellos que presentan una enfermedad psiquiátrica reciben efectivamente tratamiento. En este caso, no se tomó a la esquizofrenia en forma aislada, sino que se la incluyó dentro del grupo psicosis no afectivas, y evaluada de esa forma podemos ver que el 53% (EE 14%) de quienes padecen alguna de estas psicosis ha utilizado un servicio de salud mental en los últimos 6 meses. 52% (EE 17,2%) ha utilizado el nivel primario de atención, 46,6% (EE 16,6%) en servicios no especializados y sólo el 9,6% (EE 6,6%) servicios especializados. (16)

Tabla N° 1. Prevalencia de vida y de 6 meses de trastornos psiquiátricos en Chile según DSM-III-R

Trastornos	Masculino		Femenino		Total	
	Vida	6 meses	Vida	6 meses	Vida	6 meses
Trastornos Afectivos(*)	9,8	4,9	19,7	10,7	15,0	7,9
- T. depresivo mayor	6,4	3,0	11,3	6,0	9,0	4,6
- T. Bipolar	1,8	0,7	2,5	2,1	2,2	1,4
- Distimia	3,5	1,5	12,1	4,8	8,0	3,2
Trastornos ansiosos (*)	8,7	2,6	23,1	12,8	16,2	7,9
- T. de pánico	0,7	0,4	2,5	1,0	1,6	0,7
- Agorafobia sin pánico	6,0	1,5	15,9	8,5	11,1	5,1
- Ansiedad generalizada	0,9	0,4	4,1	2,0	2,6	1,2
- T. estrés posttraumático	2,5	0,7	6,2	3,1	4,4	1,9
Uso de sustancias (*)	20,7	13,8	8,7	6,2	14,4	9,8
- Abuso de alcohol	6,2	3,5	1,2	0,7	3,6	2,0
- Dependencia de alcohol	11,0	7,6	2,1	1,4	6,4	4,3
- Abuso de drogas	1,5	0,5	0,3	0,1	0,9	0,3
- Dependencia de drogas	1,9	1,0	3,2	1,7	2,6	1,3
- Dependencia nicotina	4,0	1,4	3,7	1,6	3,9	2,9
Otros Trastornos						
- T. por somatización	2,7	1,8	4,3	3,8	3,5	2,8
- Esquizofrenia	0,6	0,01	1,1	0,7	0,9	0,3
- T. esquizomorfo	1,0	0,2	0,7	0,1	0,9	0,2
- Personalidad antisocial	2,2	1,5	1,1	0,5	1,6	1,0
- Desórdenes cognitivos	4,0		3,4		3,7	
- Cualquier desorden ECPP	32,0	20,7	39,5	24,3	36,0	22,6

(\*) Agrupaciones diagnósticas para las que se ha calculado prevalencia.

Fuente: Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica. Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S.). Rev Méd Chile 2002

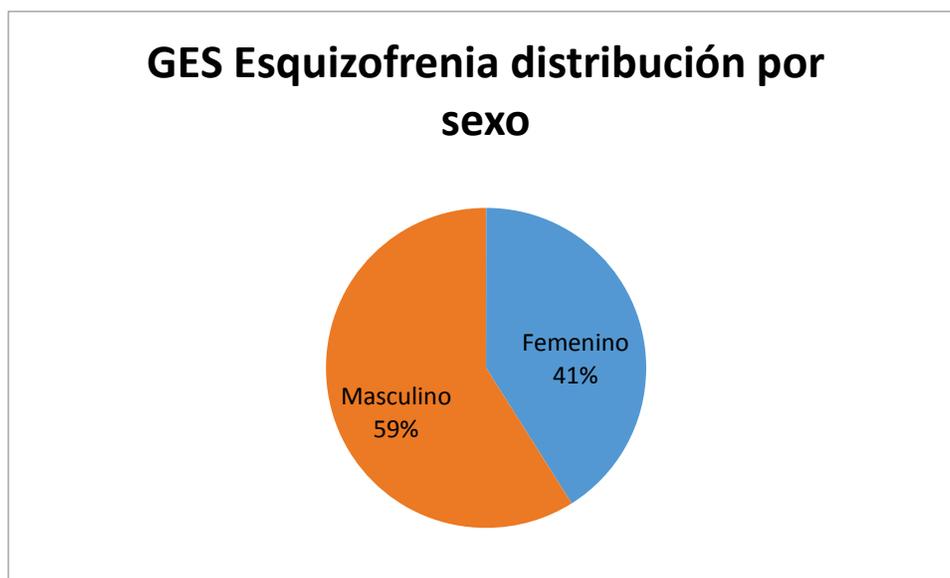
El estudio nacional de carga de enfermedad 2007, muestra que en Chile la esquizofrenia es la 17ª causa específica de AVISA (años de vida saludables perdidos), en todas las edades y en ambos sexos. Ésto aumenta hasta ser la esquizofrenia la séptima causa específica de AVISA en hombres de 10 a 19 años, y la décima en ambos sexos en personas de 20 a 44 años. En este grupo de edad la esquizofrenia da cuenta de 42.245 años de vida saludable perdidos (17).

Por otra parte, a junio del 2015 la Atención Primaria de Salud (APS) en Chile tenía 5.006 personas bajo control con el diagnóstico de esquizofrenia. De ellas 2.644 eran hombres y 2.362 mujeres, de los cuales 55 hombres y 41 mujeres pertenecían a pueblos originarios. En especialidad, siempre en el sistema público de salud, se encontraban bajo control 14.583 personas, 8.304 hombres y 6272 mujeres, de los cuales 53 hombres y 42 mujeres pertenecían a pueblos originarios (DEIS).

De acuerdo a los datos SIGGES al 22 de julio 2016, que incluye casos activos y cerrados de pacientes tratados en el sistema público de salud, en Chile 28.639 personas son parte del programa GES esquizofrenia. De ellos 41,03% son mujeres y 58,97% corresponde a varones. Del total de individuos que son beneficiarios del programa GES, 75 fueron ingresados antes de los 12 años, 239 antes de los 15 años y 2071 a los 18 años o antes.

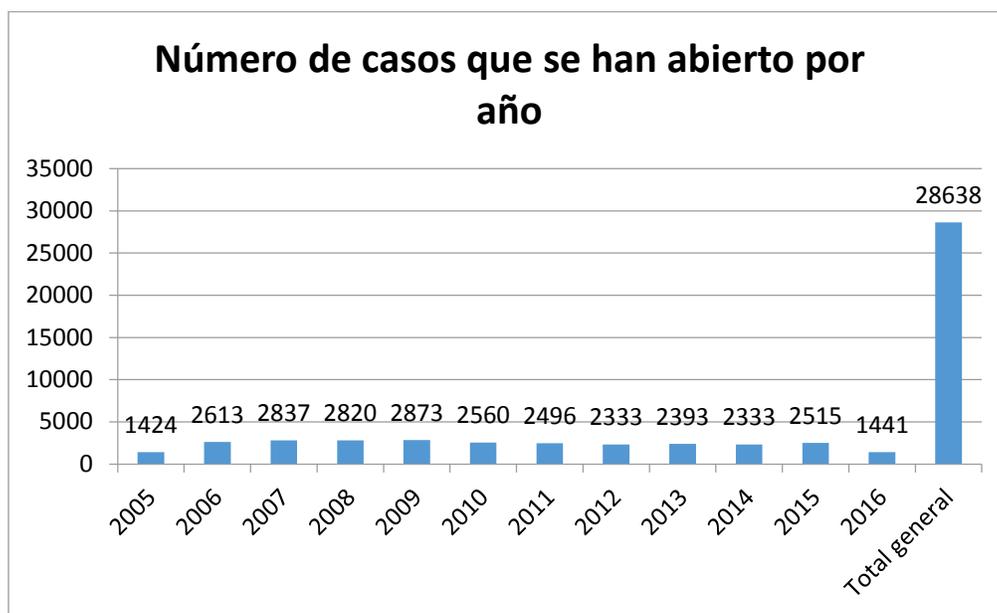
Los siguientes gráficos muestran las principales características de las personas ingresadas al programa GES esquizofrenia anualmente desde su creación en el año 2005 y del estado del GES mismo.

Gráfico nº 1: Distribución de los usuarios según sexo.



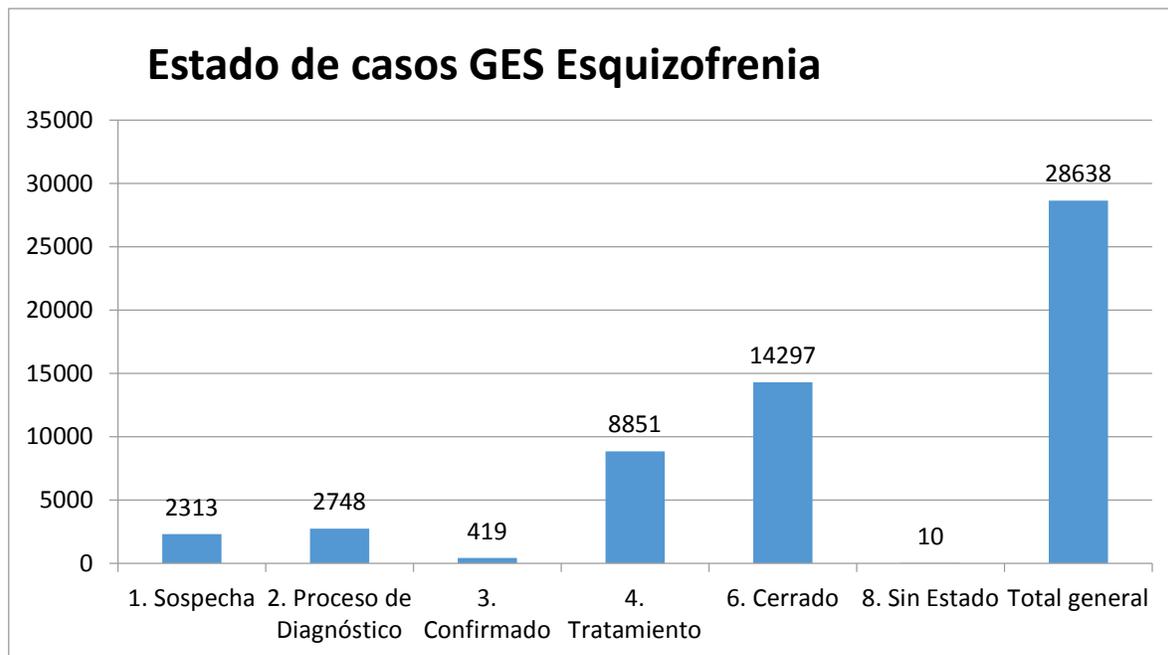
Elaboración propia en base a datos SIGGES a julio 2016.

Gráfico nº 2: Distribución del número de casos abiertos por año.



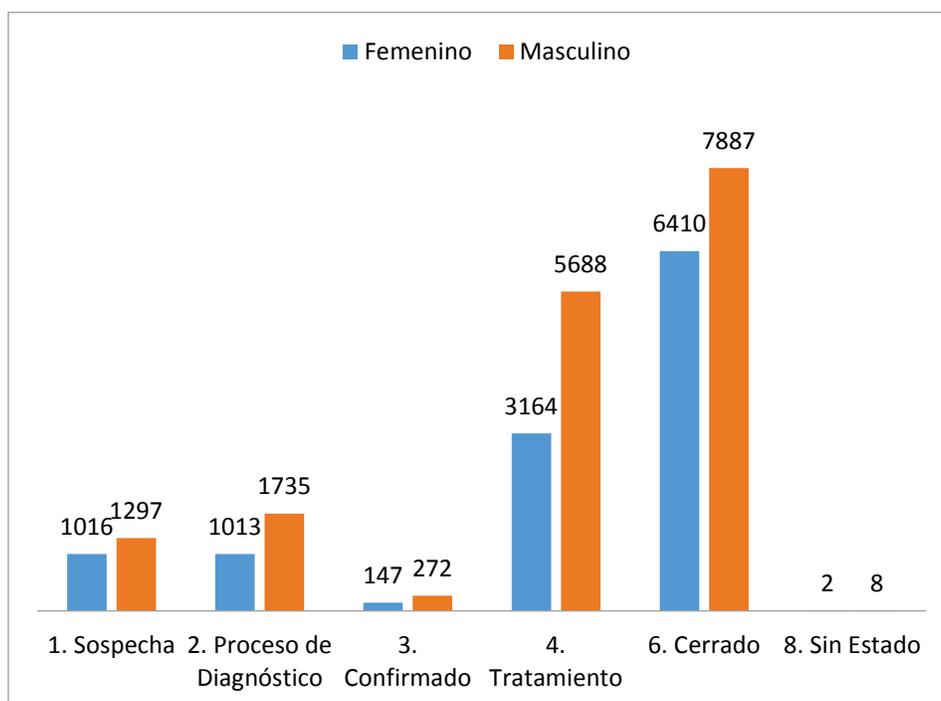
Elaboración propia en base a datos SIGGES a julio 2016.

Gráfico nº 3: Estado de todos los casos creados de GES esquizofrenia julio 2016.



Elaboración propia en base a datos SIGGES a julio 2016.

Gráfico nº 4: Estado de todos los casos creados de GES esquizofrenia julio 2016.



Elaboración propia en base a datos SIGGES a julio 2016.

### **c. Etiología de la enfermedad y factores de riesgo**

Como muchas otras patologías, la etiología de la esquizofrenia no es clara, y en base a los conocimientos que se van desarrollando, los investigadores van proponiendo modelos para comprender sus causas. En el caso particular de la esquizofrenia determinar su etiología tiene un componente de mayor complejidad, ello dado por la idea generalizada de que ella no se trataría de una enfermedad única sino de un grupo de enfermedades que comparten un núcleo de signos y síntomas. Sin embargo, existe bastante acuerdo también en que lo más probable es que sea una enfermedad en la que en la expresión del cuadro convergen vulnerabilidades, dadas genéticamente y gatillantes ambientales. Ello basado en que diferentes estudios han mostrado como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tanto elementos genéticos como ambientales (18-26).

Por una parte, estudios de gemelos muestran una concordancia de 40% a 50% entre gemelos monozigotos, y de un 10 a 15% entre dizigotos, lo que habla de una vulnerabilidad genética alta, sin embargo, dado que la concordancia entre monozigotos (que comparten el 100% de su material genético) no es del 100%, se hipotetiza que habría otros factores que también incidirían en la expresión de la enfermedad. No existe claridad aún acerca de cuáles son los genes específicos involucrados en la etiología de la enfermedad, si bien hay abundante investigación al respecto y varios genes candidatos son estudiados (27-29).

En relación a los genes involucrados en la esquizofrenia existe mucha investigación en curso para tratar de determinar la genómica detrás de la enfermedad. Existen múltiples genes que podrían estar involucrados, sin embargo es un escenario al que aún le faltan muchos elementos para esclarecerse (18,25,28,30-36). También hay trabajos que postulan el rol de la disfunción mitocondrial en la esquizofrenia. Las mitocondrias, centrales en la regulación de varias funciones celulares, podrían afectar la bioenergética del desarrollo cerebral llevando a alteraciones neurodegenerativas que contribuirían a la enfermedad (37,38).

Por otra parte, se han descrito en la literatura varios posibles elementos asociados a la aparición de esquizofrenia. Para algunos de ellos existe una mayor claridad que para otros, en relación a las vías a través de las cuales ellos podrían influir en la aparición de la enfermedad. Entre ellos destacan:

- Vivir en áreas urbanas (39-41).
- La inmigración, ya sea historia personal o familiar de inmigración (40-45).
- Las complicaciones obstétricas perinatales (46,47). Sin embargo, un estudio reciente muestra que no existiría asociación entre nacimiento vía parto vaginal o por cesárea, ni electiva ni de urgencia (48).
- Nacer a finales de invierno o principios de primavera, ha sido un factor de riesgo en algunos estudios para el desarrollo de psicosis o de ciertos subtipos de esquizofrenia (49,50), pero otros más recientes lo descartan (51). El mecanismo que se postula por el cual esto

aumentaría el riesgo de psicosis, es por la mayor frecuencia de infecciones respiratorias en el período intrauterino.

- Exposición de la madre a virus *herpes simplex* tipo 2 (52,53).

También existen autores que postulan que los estrógenos actuarían como factor protector para la aparición de esquizofrenia, sin embargo esta teoría aún no tiene evidencia suficiente que la sustente con firmeza (10,54).

#### **d. Comorbilidades**

La esquizofrenia es una patología frecuentemente asociada a comorbilidades que hacen más difícil su tratamiento y que empeoran su pronóstico. Los cuadros más frecuentemente asociados son los trastornos depresivos, los trastornos ansiosos y el abuso de alcohol, tabaco y otras drogas.

Si bien no es un cuadro clínico, no es posible no mencionar el alto riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia. Esta enfermedad es la que tiene la mayor tasa de suicidio como patología individual dentro de todos los trastornos mentales. Se estima que un 5% de personas con el diagnóstico de esquizofrenia cometen suicidio. Los principales factores de riesgo asociados son los síntomas afectivos, historia de intentos de suicidio previos y número de hospitalizaciones psiquiátricas previas (55).

Por otra parte, siempre deben considerarse las comorbilidades de origen metabólico como son la obesidad, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia. Ellas pueden ser gatilladas por el uso de antipsicóticos, pero no se debe olvidar la contribución que hace a estas enfermedades un estilo de vida sedentario. Sobre este último se puede y se debe intervenir desde el inicio del tratamiento de la enfermedad.

#### **e. Criterios para el diagnóstico**

La esquizofrenia es un síndrome clínico, es decir, no existen exámenes de laboratorio o imágenes que puedan hacer el diagnóstico de la enfermedad, sino que deben cumplirse una serie de criterios clínicos. En la actualidad existen dos manuales de diagnóstico que enumeran criterios para hacer el diagnóstico de esquizofrenia, los del DSM 5 y los del CIE 10, este último de uso oficial en nuestro país. Si bien esta guía se centra en el tratamiento de la esquizofrenia, es importante mencionar que ésta es una enfermedad polimorfa en sus formas de presentación, lo que hace que el diagnóstico muchas veces no sea fácil y que habitualmente se requieran varios meses evaluando al paciente antes de hacer un diagnóstico de certeza. No hay síntomas patognomónicos para diagnosticar esquizofrenia (56), sin embargo en términos generales existen cuatro grupos de síntomas cardinales para el diagnóstico de esquizofrenia:

- Síntomas positivos.
- Síntomas negativos.
- Síntomas afectivos.
- Alteraciones cognitivas.

Los síntomas positivos corresponden a aquellos relacionados a la distorsión de la realidad (alucinaciones y delirios), así como a las alteraciones del curso formal del pensamiento que se expresan en alteraciones del discurso.

Los síntomas negativos son frecuentes en la esquizofrenia y en ocasiones también se les llama síntomas deficitarios. Los más frecuentes son el aplanamiento afectivo, la pobreza del lenguaje, la abulia y apatía. Este grupo sintomático es el más difícil de tratar y frecuentemente el principal causante de la disminución de la funcionalidad de las personas afectadas. Ellos aparecen de forma independiente a la presencia o ausencia de síntomas positivos. Es importante considerar que además aparecen síntomas llamados síntomas negativos secundarios, que son aquellos que aparecen a consecuencia de la medicación antipsicótica.

Existen algunas manifestaciones de la esquizofrenia que corresponden a los llamados síntomas neurológicos blandos, como la dificultad para reconocer objetos familiares sólo por el tacto (asterognosia), para reconocer letras que se les dibujan en la palma de la mano o la dificultad para distinguir derecha de izquierda (confusión derecha-izquierda) (57). La catatonía también en ocasiones se reconoce como un síntoma físico.

Los síntomas afectivos, tanto anímicos como ansiosos pueden aparecer en distintos momentos de la enfermedad, pero habitualmente no son ellos quienes predominan en el cuadro. Los pacientes con síntomas afectivos muy prominentes tienden a ser clasificados como esquizoafectivos. Para distinguir si la psicosis proviene de lo afectivo o si desde la psicosis nacen los síntomas afectivos, en términos generales es importante considerar la temporalidad de la aparición de los síntomas. En los cuadros anímicos con síntomas psicóticos primero aparecerán los síntomas anímicos y luego los psicóticos; y al revés, en los pacientes primariamente psicóticos primero aparecerá lo psicótico y luego lo afectivo en forma secundaria.

No es fácil distinguir si las alteraciones cognitivas presentes en la esquizofrenia representan múltiples déficits que ocurren en paralelo o corresponden a la expresión de un déficit único generado por el compromiso de un área cerebral extensa. Estas alteraciones pueden estar presentes ya al inicio del cuadro, muchas veces, incluso antes del resto de la sintomatología, aunque otras veces las alteraciones son leves y prácticamente indetectables. Estas alteraciones pueden profundizarse ya sea por el uso crónico de ciertos fármacos o por múltiples episodios psicóticos. Estas alteraciones son posibles de ser objetivadas y evaluadas en su evolución a través de test neuropsicológicos. Es recomendable que siempre que exista la necesidad y ésto sea factible, que de forma precoz se derive a los pacientes a programas de rehabilitación neurocognitiva (1,2,58).

Para realizar el diagnóstico de esquizofrenia en Chile, se utilizan en forma oficial los criterios definidos por la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima versión (CIE-10).

Tabla nº 2: Comparación de Criterios Diagnósticos CIE-10 y DSM 5

	CIE-10 (F20.0-9)	DSM-5 (295.90)
Síntomas claves	Eco, robo, inserción o difusión del pensamiento; ideas delirantes de ser controlado; voces alucinatorias que comentan o discuten, o que proceden de otra parte del cuerpo; ideas delirantes persistentes de otro tipo que son completamente imposibles; alucinaciones persistentes de cualquier modalidad; lenguaje desorganizado; catatonía; síntomas negativos (ej. apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional); cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal (ej. pérdida de interés).	Ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado. Comportamiento gravemente desorganizado o catatónico, síntomas negativos (ej. expresión emocional disminuido o abulia).
Número de síntomas	1 síntoma de los síntomas A ó 2 de síntomas B.	2 ó más, de los cuales 1 tiene que ser síntoma A.
Duración de síntomas	1 mes o más.	1 mes (o menos si se ha tratado con éxito) de síntomas A y 6 meses o más de otros síntomas (ej. síntomas negativos, síntomas A leves).
Otros criterios		Una reducción en nivel de funcionamiento en los áreas de actividad (laboral, interpersonal o autocuidado) claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno, o no alcanza el nivel esperable (en caso de inicio en infancia o adolescencia).
Criterios de exclusión	Síntomas depresivos o maníacos, a no ser que los síntomas esquizofrénicos antecedieran claramente al trastorno del afectivo; una enfermedad cerebral manifiesta; intoxicación por sustancias psicótropas o una abstinencia a las mismas.	Trastorno esquizoafectivo, depresivo o bipolar; los síntomas no deben a uso de sustancias psicoactivas u otra condición médica.

*\*Elaboración propia en base a los criterios diagnósticos vigentes DSM-5 y CIE-10.*

Independientemente del sistema de clasificación que se utilice, siempre es importante hacer una historia clínica detallada tanto a los pacientes como a sus familiares, tanto para evaluar los síntomas y signos de la enfermedad en el paciente, como las repercusiones sociales, académicas, laborales y familiares del cuadro clínico. También es central considerar que los síntomas psíquicos pudiesen ser secundarios a otras causas médicas, por lo que dentro de la anamnesis también se debe preguntar por antecedentes médicos, se debe realizar un examen físico a los pacientes y se deben solicitar exámenes generales de laboratorio e imágenes. En los casos en que se sospeche una causa secundaria para los síntomas se deben solicitar los exámenes necesarios para confirmar o descartar esa sospecha.

## **f. Evolución de la enfermedad**

El CIE-10 (59) describe las siguientes formas de evolución de la enfermedad:

- F20.x0 Continua (sin remisión de síntomas psicóticos durante el período de observación).
- F20.x1 Episódica con defecto progresivo (desarrollo progresivo de síntomas “negativos” en los intervalos entre episodios psicóticos).
- F20.x2 Episódica con defecto estable (síntomas “negativos” persistentes, pero no progresivos, en los intervalos entre episodios psicóticos).
- F20.x3 Episódica remitente (remisión completa o virtualmente completa entre los episodios psicóticos).
- F20.x4 Remisión incompleta.
- F20.x5 Remisión completa.
- F20.x8 Otra forma de evolución.
- F20.x9 Curso incierto, período de observación demasiado corto.

Si bien clásicamente se consideraba que el curso de la enfermedad iba mayoritariamente a un importante deterioro, hoy en día vemos una heterogeneidad importante en los pacientes. El curso de la enfermedad parece estar influido por el inicio (abrupto o insidioso), la presentación sintomática continua o con intermitencias, y ello repercutir en un mejor o peor pronóstico funcional de los pacientes (60). Otros estudios longitudinales replican el hallazgo de la disparidad de cursos que adoptan los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, y muestran que un porcentaje importante de pacientes, cerca de la mitad, con un tratamiento adecuado en el tiempo pueden lograr tener mínimos síntomas y buena funcionalidad (61-64).

## **g. Trema**

El trema fue descrito clásicamente por Klaus Conrad, en base a estudios realizados sobre 107 soldados alemanes que habían hecho brotes psicóticos y que fueron ingresados en un lazareto entre 1941 y 1942. Conrad describe 4 etapas de la esquizofrenia, de las cuales el trema

constituye la primera fase o fase prodrómica. Se caracterizaría por intensa angustia, pero también podría haber sentimientos depresivos, de culpa, de disforia, de extrañeza con el medio externo, de inhibición, desconfianza y en ocasiones ideación suicida. Refiere Conrad además, que se genera una sensación de separación del mundo y de dificultad en la comunicación con otros, se pierde la neutralidad de las señales del mundo ya que "el trasfondo comienza a adquirir la misma significación de lo que antes estaba en primer plano...".

La fase del trema finalizaría con el inicio de la fase de Apofanía, en la que toda esta extrañeza cobra un sentido para el paciente. La continúan la fase apocalíptica y finalizaría el brote esquizofrénico con la fase consolidación, en la cual el delirio cede de forma total o parcial, quedando en ocasiones encapsulado (65).

## **h. Clasificación**

La clasificación más habitual de la esquizofrenia, incorporada en el CIE-10, es aquella que distingue los subtipos clínicos de esquizofrenia: paranoide, hebefrénica, catatónica e indiferenciada. También es posible agregar la clasificación de esquizofrenia residual y de esquizofrenia simple en algunas de las evoluciones propias de la enfermedad.

La esquizofrenia paranoide se caracteriza por ser el subtipo más frecuente y presentar síntomas positivos de forma predominante, ya sea ideas delirantes, alucinaciones u otros trastornos de la percepción. Si bien las ideas delirantes podrían ser de cualquier temática, las más frecuentes corresponden a ideas de referencia, a ser controlado, de influencia, de dominio y de persecución. Los síntomas afectivos, los del lenguaje, de la voluntad y los catatónicos son menos predominantes.

En la esquizofrenia hebefrénica los síntomas afectivos son predominantes, con una afectividad superficial e inadecuada, acompañados de alteraciones de conducta, con comportamiento irresponsable e imprevisible, pensamiento desorganizado y manierismos que aparecen en forma frecuente. Los síntomas positivos son menos llamativos, y pueden ser sólo transitorios, sin embargo, los síntomas negativos tienden a aparecer rápidamente, lo cual condiciona una peor evolución de esta forma de esquizofrenia.

La esquizofrenia catatónica tiene predominantemente síntomas psicomotores, que pueden variar desde la obediencia automática al negativismo e incluso el estupor. Pueden mantener posturas fijas por periodos prolongados de tiempo y presentar flexibilidad cérica. Si bien pueden aparecer síntomas psicomotores en cualquier otro tipo de esquizofrenia, y de hecho frecuentemente lo hacen, la predominancia de ellos es lo que permite clasificar una esquizofrenia como catatónica.

En la esquizofrenia indiferenciada los pacientes si bien cumplen los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, no presentan características que permitan clasificarlos en ninguno de los subtipos anteriores o presentan características de más de uno de esos subtipos, sin predominancia (1,2,56,59).

#### **4. ALCANCE DE LA GUÍA**

La presente Guía Clínica viene a actualizar la última Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia, publicada el año 2009. El objetivo es hacer una puesta al día de los elementos más relevantes del manejo de esta patología e incorporar algunos avances que se han producido desde esa fecha al presente año. Muchas de las recomendaciones de la Guía del año 2009 siguen siendo válidas y han sido revisadas, pero no han requerido ser actualizadas.

##### **a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía**

En Chile, el sistema de clasificación oficial utilizado para hacer el diagnóstico de esquizofrenia es del CIE-10 y requiere de un plazo de al menos 6 meses para poder realizarse. Sin embargo, debemos considerar que el diagnóstico de esquizofrenia es un proceso complejo, que requiere de un estudio longitudinal en el cual se combina la presencia de signos y síntomas clínicos específicos con diferentes formas de evolución del cuadro clínico, el que es específico en cada paciente particular. Junto a ello se deben descartar causas alternativas que pudiesen explicar de mejor forma el conjunto de síntomas y signos observados. Es por esto que esta guía abarca tanto a pacientes con sospecha de un primer episodio de esquizofrenia como a pacientes ya diagnosticados con la enfermedad. Es decir, la guía establece recomendaciones para el tratamiento de personas con un episodio psicótico sin diagnóstico previo de esquizofrenia, para aquellos a los que por primera vez se les diagnostica esquizofrenia y para las personas que persisten con el diagnóstico de esquizofrenia después del primer episodio, en todos los niveles de atención del sistema público y privado de salud.

Considerando la complejidad del cuadro clínico y la multiplicidad de términos para designar los distintos cuadros clínicos que presenta la esquizofrenia, para efectos de esta Guía se incluyen, dentro del primer episodio de esquizofrenia y su tratamiento integral posterior, las siguientes enfermedades y los sinónimos que las designan en la terminología médica habitual:

- Esquizofrenia Paranoide: incluye además los términos trastorno delirante no orgánico, bouffee delirante con síntomas de esquizofrenia, estado delirante no orgánico, estado paranoide.

- Esquizofrenia Hebefrénica: incluye además los términos de esquizofrenia desorganizada, hebefrenia.
- Esquizofrenia Catatónica: incluye además el término catatonía esquizofrénica.
- Esquizofrenia Indiferenciada: incluye además los términos esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, estado esquizofrénico residual.
- Esquizofrenia Simple.
- Otras esquizofrenias: incluye además los términos esquizofrenia atípica, esquizofrenia latente, esquizofrenia pseudoneurótica, esquizofrenia pseudopsicopática, trastorno de ideas delirantes inducidas con síntomas de esquizofrenia, folie a deux con síntomas de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico agudo con síntomas de esquizofrenia, psicosis esquizofreniforme, trastorno esquizofreniforme, reacción esquizofrénica, trastorno esquizotípico.
- Esquizofrenia sin Especificación

En esta Guía, cada vez que se utilice el término “esquizofrenia” se entiende referido a la totalidad de los diagnósticos identificados en la lista precedente.

Estas recomendaciones han sido desarrolladas para ser aplicadas en los diferentes contextos clínicos, tanto en el nivel primario como en los niveles secundario y terciario de atención.

## **b. Usuarios a los que está dirigida la guía**

Esta guía está dirigida a los profesionales y técnicos que se desempeñan en los distintos niveles de atención del sistema de salud público y privado, médicos generales, médicos de familia, médicos psiquiatras, médicos especialistas no psiquiatras, psicólogos, químicos farmacéuticos, terapeutas ocupacionales, nutricionistas, enfermeras, kinesiólogos, matronas, tecnólogos médicos, asistentes sociales, técnicos paramédicos, técnicos en rehabilitación y otros profesionales de la Salud.

Esta guía de práctica clínica no está dirigida a paciente ni familiares.

## **c. Declaración de intención**

Esta guía pretende apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas, fomentando las buenas prácticas con un uso eficiente de los recursos. Para ésto, se han definido recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible.

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la

base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente descritas y fundamentadas en los registros del paciente.

## 5. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención bajo el régimen de garantías explícitas, de personas con un episodio psicótico sin diagnóstico previo de esquizofrenia y para aquellas a quienes se les diagnóstica esquizofrenia por primera vez y mientras persista dicho diagnóstico, en ese contexto tiene los siguientes objetivos:

- Favorecer la detección y tratamiento precoz de personas con esquizofrenia.
- Disminuir las complicaciones médicas y sociales de la esquizofrenia, mediante el tratamiento oportuno, continuo, eficiente, con protagonismo de la persona afectada y su familia, basado en las recomendaciones emanadas de la evidencia.
- Contribuir al desarrollo de contextos sociales que favorezcan el reconocimiento y respeto de los derechos de las personas con esquizofrenia, su plena inclusión social y ejercicio de ciudadanía, de modo de facilitar su integración, vinculación, nivel de funcionamiento, ajuste biopsicosocial y mejoramiento de su calidad de vida.
- Favorecer el uso racional de recursos mediante las recomendaciones de las intervenciones más costo-efectivas para el tratamiento de personas con esquizofrenia.
- Mejorar la sobrevivencia y la calidad de vida de todos los pacientes abarcados por esta guía, estableciendo con claridad medidas de prevención de comorbilidades médicas, de rehabilitación e integración social.

En ese contexto la guía entrega recomendaciones tanto para la sospecha diagnóstica, el tamizaje, el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Además, hace mención a consideraciones particulares en el contexto de las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Junto a ello, la guía hace un esfuerzo por considerar de forma explícita la perspectiva de género, y un enfoque de derechos al momento de evaluar y tratar a los pacientes que sufren de un episodio psicótico y que son diagnosticados con esquizofrenia.

Esta guía clínica se complementa con la Norma Técnica de manejo de Clozapina y las Orientaciones para la aplicación de Terapia Electro Convulsiva, ambas desarrolladas por el Ministerio de Salud y en proceso de actualización.

## 6. METODOLOGÍA

Dado que la presente guía constituye una actualización de la guía del año 2009, se utilizó una metodología mixta entre la adaptación y el desarrollo de búsquedas abreviadas de nuevas preguntas clínicas.

Se realizó una primera reunión de expertos para revisar las recomendaciones efectuadas por la GPC del año 2009. Es importante mencionar que la metodología utilizada en la guía 2009 difiere significativamente a la metodología implementada en la presente guía. Una de las principales diferencias es que en el año 2009 no se formularon preguntas específicas sobre las cuales estructurar el proceso de generación de recomendaciones, sino que ellas surgieron del trabajo del grupo de expertos. Por esto, las recomendaciones existentes fueron revisadas con el panel de expertos y a partir de ellas se generaron algunas preguntas específicas para operacionalizar el proceso. De esas preguntas se seleccionaron aquellas que requerían un proceso de actualización de la evidencia. El panel de expertos decidió mantener algunas de las recomendaciones realizadas el año 2009 por considerarlas adecuadas, sin el requerimiento de actualización de la evidencia. Del trabajo del panel, surgieron además algunas inquietudes adicionales que requirieron la construcción y el desarrollo de preguntas adicionales.

Posteriormente se realizó una búsqueda de GPC publicadas en la literatura, y de entre las GPC encontradas se seleccionó la guía publicada por NICE el año 2014, como aquella que cumple de mejor forma criterios de calidad y actualización para ser utilizada para una adaptación local. Se cotejó cada una de las preguntas desarrolladas en base a las recomendaciones de la guía del año 2009 y a las inquietudes planteadas por el grupo de expertos de la nueva guía para el tratamiento de personas desde el primer episodio de psicosis con la sección pertinente de la guía NICE, y se categorizaron en las siguientes:

- a. La recomendación está actualizada y no existen razones que hagan sospechar que el proceso de toma de decisión variará en el contexto chileno. En este caso la decisión es adoptar la recomendación.
- b. La recomendación está actualizada, pero existen razones que hagan sospechar que el proceso de toma de decisión variará en el contexto chileno. En este caso la decisión es adaptar la recomendación.
- c. Existen dudas sobre qué tan actualizada está la recomendación, o no existe una recomendación al respecto en la guía. En este caso la decisión es desarrollar una búsqueda de novo.

Para todas las preguntas en que se decidió desarrollar de novo la recomendación, el proceso llevado a cabo fue:

- a. Búsqueda de revisiones sistemáticas.
- b. Elaboración de matrices de evidencia en Epistemonikos. La matriz de evidencia muestra todas las revisiones sistemáticas, y todos los estudios primarios incluidos que comparten.

Se utilizó esta herramienta para seleccionar las revisiones sistemáticas a utilizar en la guía (en base a la exhaustividad de la revisión, grado de actualización y calidad metodológica), así como también para identificar preguntas en las cuales no existe una revisión sistemática adecuada.

- c. En los casos en que se identificó una o más revisiones sistemáticas adecuadas, éstas fueron la base de la evidencia utilizada en la recomendación.
- d. En los casos en que se identificaron revisiones actualizadas, pero éstas no fueron consideradas adecuadas, se realizó un re-análisis de los estudios relevantes dentro del total de estudios identificados por el conjunto de revisiones sistemáticas. Para las preguntas en las que el re-análisis de la evidencia sugirió que ninguna de las revisiones existentes estaba suficientemente actualizada, como para aquellas en que no se encontraron revisiones, se realizaron búsquedas abreviadas (66).

## 7. PREGUNTAS CLÍNICAS ABORDADAS EN LA GUÍA

### a. Tamizaje

1. ¿En población con alto riesgo de desarrollo de psicosis es útil el uso sistemático de instrumentos de tamizaje para la predicción del desarrollo de esquizofrenia y así, la disminución del tiempo de psicosis no tratada?

### b. Esquizofrenia resistente

2. ¿En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente, que inician uso de Clozapina, presenta ventajas el uso de niveles plasmáticos de Clozapina para titular la dosis en relación a la titulación de la dosis de Clozapina basados en la clínica en relación a la respuesta clínica/efectos adversos?
3. ¿En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente, que utilizan Clozapina sin lograr aún remisión sintomática, es útil la adición de un segundo antipsicótico para mejorar la respuesta clínica?
4. ¿En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente que no han respondido al uso de Clozapina, presenta ventajas el uso de terapia electro convulsiva (TEC) en relación a la no adición de terapia electro convulsiva en cuanto a la mejoría sintomática?

### c. Esquizofrenia en el embarazo.

5. ¿En mujeres embarazadas que cursan un episodio psicótico reporta el uso de Terapia Electro Convulsiva mayores efectos adversos que el no uso de terapia anticonvulsiva?

## 8. ASPECTO CLÍNICO: TAMIZAJE Y ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por la aparición de psicosis, ya sea en episodios únicos, recurrentes o crónicos asociada a alteraciones en las esferas cognitiva y afectiva, y a alteraciones en el funcionamiento social de los pacientes.

Es importante separar con claridad algunas condiciones que han atraído atención en la literatura y sobre las cuales se ha generado investigación. Una, es la prevención primaria, concepto que involucra la promoción de la salud, el estudio de factores de riesgo y la intervención sobre ellos para evitar la aparición de una enfermedad y que se enfoca en personas sanas. Otra, es la condición de personas también sanas, pero que presentan factores de riesgo específicos, particularmente asociados a la carga genética, que los hacen especialmente vulnerables al desarrollo de la enfermedad y que han sido denominados en la literatura como grupos de alto riesgo. Otra situación, es la de personas que presentan ciertos síntomas y alteraciones de su funcionalidad inespecíficos, que podrían o no posteriormente constituirse en un primer episodio psicótico pero que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de psicosis posterior. En los casos en que posteriormente se declare una esquizofrenia, esta sintomatología inespecífica podría ser considerada como pródromos del desarrollo de esquizofrenia. Y finalmente tenemos la etapa de psicosis temprana, etapa que media entre la aparición franca de síntomas psicóticos y la detección de éstos, etapa que ha atraído particular atención por la posibilidad de generar estrategias de detección temprana, cuya principal finalidad sería la disminución a lo máximo posible del tiempo de psicosis no tratada (PNT). Se ha propuesto en la literatura, tomando como base la hipótesis neurotóxica, la cual propone que la psicosis en sí misma genera daño cerebral y por tanto que la disminución de la PNT traería beneficios a largo plazo a los pacientes. Es importante entender que la detección precoz de psicosis con el fin de disminuir el tiempo de PNT no es lo mismo que la prevención primaria, ya que en el caso de la detección precoz la enfermedad ya se presentó a diferencia de la prevención primaria en que el paciente no presenta síntomas de la enfermedad. El objetivo de la prevención primaria es evitar la aparición de la psicosis (67-75).

La etiología de la esquizofrenia, su presentación, curso clínico y factores de riesgo fueron desarrollados en un capítulo anterior de esta guía, por lo cual no se repetirán en este capítulo. Sólo es importante señalar que la esquizofrenia corresponde a un grupo de enfermedades para el cual no existe un único elemento causal que explique su aparición, sino que parece ser el resultado de una serie de factores que convergen e interactúan. Entre los factores que se han estudiado en relación a la predicción del riesgo de desarrollar de esquizofrenia, el más consistente es el riesgo ligado a la carga genética, es decir, la historia familiar (76,77), sin embargo, la carga genética por sí sola no permite explicar el desarrollo de la enfermedad. El hecho de que no exista ningún elemento que sea en sí mismo ni necesario ni suficiente para gatillar la aparición de la esquizofrenia, trae como consecuencia el que tampoco existan

intervenciones específicas, que sean capaces de evitar con certeza que la esquizofrenia se presente, es decir, eficaces para la prevención primaria del desarrollo de esquizofrenia.

Si bien predecir con certeza el desarrollo de psicosis no es posible, sí lo ha sido identificar algunos elementos relacionados al mayor riesgo de desarrollo de psicosis y a ciertos grupos de individuos que presentan una mayor vulnerabilidad. Desde ahí que en la literatura tienden a identificarse dos grupos particulares de pacientes de mayor riesgo de desarrollo de psicosis, identificados habitualmente como grupos de alto riesgo y grupos de ultra alto riesgo.

Se definen como personas con alto riesgo de desarrollar una psicosis aquellos que tienen una vulnerabilidad genética conocida, es decir, antecedentes familiares de esquizofrenia. Por su parte, se conceptualizan como personas de ultra alto riesgo de desarrollo de psicosis aquellos individuos quienes han presentado ciertos síntomas psiquiátricos (problemas psiquiátricos transitorios en la infancia, rasgos esquizotípicos de personalidad, ansiedad, suspicacia, problemas conductuales en la adolescencia, etc.) (78-80).

Diferentes estudios han tratado de encontrar otros elementos que pudiesen predecir el desarrollo de psicosis, por ejemplo, un estudio reciente muestra que las personas que en el tiempo desarrollaran esquizofrenia utilizan más los sistemas de atención primaria de salud, 43% más en promedio que los controles en los 6 años previos al diagnóstico y 132% más que los controles en los dos meses previos al diagnóstico. El 30% de los pacientes que posteriormente desarrollaron esquizofrenia habían tenido al menos un contacto con psiquiatra 6 años previo al diagnóstico y el 75% de los pacientes habían tenido un contacto en los 2 meses previos al diagnóstico (81). Estos hallazgos hacen pensar en la posibilidad de generar sistemas de alerta que pudiesen contribuir a realizar diagnósticos más tempranos de la enfermedad y disminuir el tiempo de psicosis no tratada. Pero también levantan la alerta en relación a las conductas de búsqueda de ayuda de los pacientes a las que el sistema de salud no logra dar una respuesta adecuada (71), y a la necesidad de generar mayor entrenamiento en los profesionales de salud, en especial en aquellos que se desempeñan en la atención primaria, en la detección precoz de los síntomas psicóticos.

En ese contexto hay quienes han planteado estrategias focalizadas de tamizaje de psicosis a los grupos de mayor riesgo (personas de alto riesgo y de ultra alto riesgo). Hay bastante acuerdo en que el hacer tamizaje poblacional de psicosis no es una política costo efectiva ni viable dada la baja prevalencia poblacional y el hecho de que no tenemos instrumentos adecuados para hacer tamizaje poblacional de psicosis (82). Sin embargo, surge la pregunta de si en población con alto riesgo de desarrollo de psicosis se justifica el aplicar sistemáticamente instrumentos de tamizaje de psicosis. Más adelante en la guía, se encuentra el desarrollo en extenso de esta pregunta, sin embargo el resumen es que actualmente no contamos con instrumentos de tamizaje que nos permitan predecir con certeza el desarrollo de psicosis ni en la población general ni en grupos de alto o muy alto riesgo de desarrollo de psicosis (78,83-85). Ante la falta de instrumentos, no es posible plantearse el realizar tamizajes en grupos de alto o muy alto riesgo, y parece ser que la

evaluación clínica en atención primaria, realizada por médicos entrenados y con la posibilidad de derivar a atención por especialista, es la estrategia más costo efectiva actualmente (86).

Un tema relacionado, pero diferente, se refiere a hacer el diagnóstico precoz de psicosis de forma de lograr disminuir el tiempo de psicosis no tratada. Ésto difiere a predecir qué individuos tienen más riesgo de desarrollar psicosis, dado que acá estamos hablando de personas que ya se encuentran cursando un primer episodio psicótico. Hay evidencia que muestra que, en promedio pasan varios meses e incluso años entre la presentación de los primeros síntomas psicóticos en los pacientes y el diagnóstico e inicio del tratamiento clínico, ello tanto por fallas de los sistemas de salud para hacer diagnóstico a los pacientes, como también por el estigma ante la enfermedad tanto de parte de pacientes como de familiares, que lleva muchas veces a la negación de los síntomas y al retraso en la consulta (80). En la literatura existe mucha y diversa investigación entorno a estrategias efectivas para disminuir este tiempo de PNT. Una revisión sistemática del año 2014 no encontró diferencias en relación a la etnia o raza de los pacientes en cuanto a los tiempos reportados de psicosis no tratada. Sin embargo, dada la metodología de los estudios incluidos (ninguno de los cuales tenía como objetivo principal analizar esta diferencia), no es posible asegurar que esta no diferencia sea real o más bien responda a problemas metodológicos propios de la información que se extrae de estudios que no se han diseñado con el objetivo de medir esa información específica (87).

Desde la década de los noventa se ha postulado que aplicar intervenciones integrales, farmacológicas, psicológicas y psicosociales, en una etapa precoz de la enfermedad, sería una estrategia beneficiosa para los pacientes, logrando con ello mejores resultados en cuanto a la evolución de la enfermedad a largo plazo (88). Ésto se basa en la llamada hipótesis de la neurotoxicidad, la cual postula que la psicosis en sí misma generaría un daño a nivel cerebral, el cual sería progresivo y generaría consecuencias irreversibles en los pacientes. Sin embargo, y pese a que es una hipótesis antigua, no cuenta con evidencia clara a su favor. Se ha postulado como explicación de esta falta de evidencia, el que la neurotoxicidad aparecería cuando la psicosis se prolonga por sobre un cierto umbral, es decir, que sobre una cierta duración de la psicosis se produciría la neurotoxicidad, lo que haría más difícil de probar el fenómeno. Ello en contraste con la hipótesis más extendida de la posible existencia de una correlación lineal dosis-respuesta, o sea, que el tiempo de exposición al estímulo produjese un daño proporcional (89). Una revisión sistemática del año 2015, muestra que no hay evidencia sólida en relación a que el tiempo de psicosis no tratada en el primer episodio psicótico, se correlacione con daños en la estructura cerebral (90).

La evidencia muestra que existiría un beneficio, aunque pequeño, al disminuir el tiempo de psicosis no tratada en relación al pronóstico a largo plazo de la psicosis, beneficio que se expresaría en especial en términos de recaída, remisión y funcionamiento cognitivo (69,82,91-93). Existe una revisión sistemática del año 2014 que muestra problemas metodológicos en varios de los estudios que reportan claros resultados positivos de la intervención temprana, por lo que los resultados continúan sin ser concluyentes y se hace necesario generar mayor

investigación en relación a este tópico (94). En relación al género la evidencia sugiere que existiría una mayor prevalencia de hombres que cursarían con cuadros psicóticos, pero no hay evidencia que muestre diferencias de género en relación a la duración de la psicosis no tratada (70). Probablemente un elemento que contribuye a la poca claridad en los resultados es la dificultad en la medición del tiempo de psicosis no tratada y el que hasta el momento no poseamos instrumentos suficientemente buenos para medir el tiempo de PNT (95).

Otra revisión reciente, del año 2015, muestra por su parte que intervenciones psicosociales precoces tendrían un efecto positivo, aunque modesto, en cuanto a la inserción laboral pero no mostrarían beneficio en cuanto a la continuidad de las personas en el contexto educativo (96).

Independientemente de lo ya descrito, existen otros beneficios que son claros y que hacen importante el detectar precozmente a los pacientes y tratar adecuadamente la enfermedad para disminuir el periodo de PNT. Primero, en relación al mejoramiento del funcionamiento social de los pacientes, que al estar activamente sintomáticos se ve notablemente disminuido. También existe evidencia que muestra que un funcionamiento pre/comórbido disminuido genera peores resultados al largo plazo (94). Segundo, en relación al sufrimiento que la enfermedad acarrea tanto a la persona como a sus familias.

La intervención precoz en la psicosis es una aproximación que presenta varios desafíos. El primero, en cuanto a la identificación de las personas que se encuentran en etapas tempranas de la psicosis. Hasta el momento no tenemos instrumentos con propiedades psicométricas adecuadas para determinar con certeza qué personas desarrollarán una psicosis, ni en población general ni en población de alto o muy alto riesgo, por lo cual no es posible recomendar la implementación de tamizajes para ello (78,85). Ello se explica en parte por la baja prevalencia de la psicosis en la población general y por el relativamente bajo porcentaje de personas de los grupos de mayor riesgo, que finalmente desarrollan una psicosis. Por otra parte, hace difícil el desarrollo de instrumentos de tamizaje el que la psicosis es intrínsecamente difícil de diagnosticar a través de instrumentos. De hecho, incluso instrumentos complejos como el Composite International Diagnostic Interview (CIDI), utilizados en diversos países para estimar la prevalencia de trastornos psiquiátricos, tienen baja especificidad para el diagnóstico de psicosis (97). El segundo desafío se relaciona a definir la utilidad real de desarrollar tratamientos específicos para esta fase de la enfermedad. Si bien diferentes países desde hace ya algunos años han desarrollado unidades específicas para el manejo de la psicosis temprana, es necesario desarrollar más evidencia para obtener certeza en términos de la utilidad de estas unidades específicas en comparación al tratamiento habitual en cuanto a los resultados clínicos de los pacientes (98-102). Por su parte, un estudio de costos y costo-efectividad de las unidades de tratamiento temprano de psicosis comparándolas con unidades de tratamiento habitual, tampoco mostró un beneficio económico claro de este enfrentamiento en relación al manejo usual de los pacientes (103).

La detección temprana de la psicosis como estrategia poblacional también presenta varios desafíos. Muchas de las estrategias de detección temprana de la psicosis reportadas en la literatura se focalizan en centros especializados de tratamiento, lo que difiere de nuestra realidad en que la gran mayoría de la atención se efectúa en centros de salud alojados en la comunidad (104). Poblacionalmente, campañas que aumentan la alerta del público en relación a algunos síntomas que se relacionan a la psicosis y que los alientan a consultar en cuanto ellos aparecen tienen evidencia de efectividad, y diferentes países las han puesto en práctica con buenos resultados en relación a disminuir el tiempo de psicosis no tratada (105-107).

## **a. Enfrentamiento diagnóstico**

El diagnóstico de esquizofrenia es eminentemente clínico, y se realiza basándose en los criterios diagnósticos del CIE-10 (desarrollado por la Organización Mundial de la Salud y de uso oficial en Chile) o del DSM-V (desarrollado por la Asociación Americana de Psiquiatría), los que previamente ya han sido discutidos. Para realizar el diagnóstico, se requiere la concurrencia de cierto conjunto de síntomas y signos al corte transversal, junto a un seguimiento longitudinal de la evolución del paciente. Ello muchas veces se debe complementar con información obtenida de entrevistas con familiares u otros actores relevantes en la vida del paciente. Además, durante la evaluación es necesario descartar en forma dirigida que los síntomas sean secundarios al uso de sustancias, a una patología médica o a otro cuadro clínico. La evaluación de la sospecha de esquizofrenia debe ser realizada por un equipo multidisciplinario, en un proceso longitudinal que podría durar hasta 12 meses en el caso de los adolescentes. En menores de 20 años es un proceso que habitualmente toma entre 30 días y 6 meses.

En el estudio del paciente, previo al diagnóstico definitivo, se sugiere realizar un examen físico completo además de pruebas de laboratorio. Hay exámenes que se sugiere sean realizados a todos los pacientes y otros que se sugiere se realicen sólo en los casos en que la historia y/o los hallazgos del examen físico lo sugieran.

Desde la primera descripción de la esquizofrenia hasta hoy ha habido una evolución en la forma en que se caracterizan los síntomas que conforman la enfermedad. La esquizofrenia es un síndrome clínico en el que se presentan simultáneamente síntomas de diferentes dominios. Las manifestaciones propias de la esquizofrenia son habitualmente conceptualizadas como pertenecientes a cuatro grandes dimensiones sintomáticas (1,2,108,109):

- Síntomas positivos: incluye síntomas en que existe una distorsión de la realidad al igual que pensamientos y conductas desorganizadas.
  - **ideas delirantes**
  - **alucinaciones**
  - **síntomas catatónicos**
  - **agitación**

- Síntomas negativos: se conceptualizan como la ausencia o disminución del procesamiento normal. Se les llama muchas veces síntomas deficitarios y se caracterizan por una disminución de la expresión y por abulia/apatía.
  - **afecto embotado o aplanamiento afectivo**
  - **retraimiento emocional**
  - **retraimiento social**
  - **apatía**
  - **pasividad**
  - **falta de espontaneidad**
  - **pensamiento estereotipado**
  - **alogia (limitación en la fluidez y la productividad del discurso y pensamiento)**
  - **avoliación (restricción en la iniciación de la conducta frente a un objeto)**
  - **anhedonia**
  - **deterioro atencional**
  
- Síntomas cognitivos: No es claro aún si estos síntomas se relacionan a déficit aislados o son consecuencia de un déficit generalizado que afecta múltiples áreas de la cognición. Habitualmente los síntomas cognitivos preceden a la aparición de síntomas positivos (110-112).
  - **déficit de atención**
  - **déficit en la memoria**
  - **déficit en el procesamiento de la información**
  - **pobreza ideativa (dificultad en elaborar nuevas ideas)**
  - **déficit en funciones ejecutivas (problemas para estructurar una meta, concentrarse, priorizar, ordenar, evaluar, adaptarse).**
  
- Síntomas afectivos y ansiosos: son frecuentes en la esquizofrenia y es importante tratarlos específicamente.
  - **disforia (irritabilidad, preocupación, tensión, etc.)**
  - **humor depresivo**
  - **desesperanza**
  - **ideas e intentos suicidas.**
  - **Hostilidad**
  - **Impulsividad**

Habitualmente el comienzo de la enfermedad es insidioso y con síntomas que durante una cantidad variable de tiempo pueden ser inespecíficos, razón por la que es necesaria la observación longitudinal de los pacientes y la búsqueda activa de elementos que permitan la confirmación o el descarte de la enfermedad. Las personas con un episodio psicótico en las que se sospeche un primer episodio de esquizofrenia, deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinario de psiquiatría y salud mental. Esta evaluación diagnóstica debe ser entendida

como un proceso, el cual puede extenderse por un plazo que varía entre los 30 días y hasta los 6 meses para aquellos casos en que no se cumplen los criterios CIE-10 para esquizofrenia, pero existe una alta sospecha de ella. Eventualmente, en personas menores de 20 años, con una presentación clínica muy difusa, se podría prolongar el periodo de evaluación diagnóstica por hasta 12 meses. En el anexo 3 se presenta un cuadro tomado de la Guía 2009 (108) con elementos que, de presentarse, podrían hacer sospechar el diagnóstico de esquizofrenia, particularmente en adolescentes.

El proceso de evaluación diagnóstica incluye el inicio del tratamiento farmacológico, exámenes de laboratorio e imágenes e idealmente una evaluación neuropsicológica. Es importante hacer diagnóstico diferencial y estudiar posibles comorbilidades, en especial de la esfera metabólica. Dependiendo de las condiciones clínicas, algunos pacientes requerirán hospitalización completa o parcial.

Es importante estudiar a todos los pacientes con exámenes generales, que si bien no permitirán confirmar el diagnóstico, sí nos permitirán descartar otras causas de psicosis y también nos darán una línea de base para el seguimiento posterior de los pacientes, en particular en el ámbito metabólico. También es importante evaluar al paciente con un examen físico completo, que nos permita determinar su peso y talla, estado nutricional y elementos que pudiesen ser sugerentes de patologías endocrinológicas, cardiológicas, metabólicas o de otra índole. Ésto es de particular importancia considerando los efectos adversos que más frecuentemente encontramos en relación al uso de fármacos antipsicóticos.

Cabe hacer notar que muchas personas con esquizofrenia tienen alteraciones de los mecanismos de regulación del agua, presentando polidipsia y alteraciones en la actividad de la hormona antidiurética, exponiéndose a hiponatremia e intoxicación acuosa con serias complicaciones que van desde episodios confusionales, convulsiones y hasta cursos potencialmente fatales. En su etiopatogenia está involucrada una posible disfunción hipotalámica relacionada a la hormona antidiurética en combinación con efectos colaterales de fármacos, describiéndose sub categorías (Polidipsia primaria, Polidipsia secundaria, Hiponatremia inducida por fármacos, Polidipsia - hiponatremia intermitente - psicosis (síndrome PIP)). El manejo de estos cuadros incluye estrategias de monitoreo, conductuales y psicofarmacológicas. Se ha descrito mejor efecto de Clozapina en el control de los cuadros de polidipsia hiponatremia asociados a Esquizofrenia (113,114).

Tabla nº 3: Exámenes recomendados durante la evaluación del primer episodio psicótico\*:

Para todas las personas en proceso diagnóstico	Considerar según las circunstancias
Hemograma	BUN/Creatinina
TSH	Examen de Orina Completo
Perfil lipídico	Screening de Drogas
Perfil hepático	TAC de Cerebro con contraste
Glicemia	Detección de VIH
Electrocardiograma	Test de Embarazo
Electrolitos plasmáticos (tomar la muestra vespertina ante sospecha de alteraciones en el funcionamiento de la hormona antidiurética).	Electroencefalograma estándar
	Electroencefalograma con privación de sueño

\*Adaptada de Guía 2009 (104).

## b. Diagnóstico diferencial

Existe una serie de condiciones médicas que pueden presentar síntomas similares a los de la esquizofrenia, por lo que es necesario incluir siempre el diagnóstico diferencial en el proceso de evaluación diagnóstica. En un primer episodio psicótico es fundamental descartar especialmente el riesgo suicida, la presencia de un trastorno del ánimo y el abuso de sustancias psicoactivas, por las implicancias pronosticas para el tratamiento.

Tabla nº 4: Diagnóstico Diferencial de la etiología del Episodio Psicótico\*:

Sospecha Clínica	Acción Recomendada
<b>Otros cuadros psiquiátricos con síntomas psicóticos:</b> T. del Ánimo, T. Delirante, T. Psicótico Reactivo, T. Del Desarrollo Trastornos de Personalidad	Reevaluación clínica Reevaluación clínica y Psicodiagnóstico
Psicosis inducida por sustancias psicoactivas	Screening de drogas en orina
<b>Cuadros neurológicos</b> Epilepsia (especialmente del lóbulo temporal) Tumores cerebrales, Enfermedades cerebro vasculares, TEC (especialmente de las regiones frontales o límbicas)  Otras enfermedades neurológicas: Neurolues, Enfermedad de Huntington, Encefalitis Herpética, Hidrocefalia Normotensiva	Interconsulta a neurología TAC de cerebro, pruebas psicométricas para organicidad Interconsulta a neurología TAC de cerebro VDRL y otros exámenes específicos Interconsulta a neurología
<b>Enfermedades médicas</b> SIDA, Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad de Cushing, etc.	VIH, exámenes inmunológicos, niveles hormonales, etc. Interconsulta a internista o inmunólogo

\*Adaptada de Guía 2009 (108).

No debe hacerse el diagnóstico de esquizofrenia si el paciente presenta síntomas afectivos marcados (depresivos o de la esfera maníaca) o si tiene consumo activo de alcohol o drogas. En esos casos se debe estabilizar al paciente del cuadro afectivo o del consumo de alcohol y drogas, según corresponda, y luego re evaluar el cuadro psicótico.

### **Comorbilidad**

La esquizofrenia se asocia a un número importante de comorbilidades psiquiátricas y médicas. La comorbilidad psiquiátrica, como la conducta suicida, los síntomas ansiosos y depresivos y los trastornos por consumo de sustancias, tienen a menudo un efecto negativo en el curso de la esquizofrenia. Las comorbilidades médicas como la diabetes, la obesidad y la dislipidemia contribuyen a reducir la vida media de las personas con esquizofrenia. Es por eso que se hace esencial hacer una evaluación adecuada y tratar las comorbilidades, tanto médicas como psiquiátricas, cuando éstas se presentan. Para hacer el diagnóstico diferencial entre una psicosis afectiva, es decir, una psicosis que se presenta en el contexto de un trastorno del ánimo y una psicosis de otro origen, es importante hacer una historia detallada del inicio de los síntomas. En las psicosis afectivas primero aparecen los síntomas del ánimo y luego los síntomas psicóticos, a diferencia de en un primer episodio psicótico en el contexto de la esquizofrenia en que la psicosis antecede los eventuales síntomas anímicos.

### **c. Curso de la enfermedad**

Hoy en día se sabe que pese a que la esquizofrenia es una enfermedad crónica su curso es bastante heterogéneo y varía entre los distintos individuos: algunos alcanzan la recuperación completa, otros alternan periodos sintomáticos y no sintomáticos, otros se mantienen con síntomas leves a moderados permanentemente y otros desarrollan síntomas deficitarios importantes y nunca logran un funcionamiento social adecuado. Un estudio longitudinal (61,115,116) encontró que aproximadamente la mitad de los pacientes alcanzan un resultado favorable, con síntomas mínimos y un adecuado funcionamiento social. Sin embargo, es necesario considerar que también una cierta cantidad de personas nunca logrará la recuperación completa a pesar de lo cual pueden lograr una calidad de vida aceptable si se les proporciona la ayuda y soportes necesarios.

A pesar de que un número importante de personas responde al tratamiento inicial con fármacos antipsicóticos, cerca del 80% recaerá en el plazo de 5 años desde el primer episodio tratado. Ello se explica en parte por abandono de la medicación, sin embargo, hay evidencia que muestra que la incorporación temprana a un programa terapéutico que incluya intervenciones sociales, psicológicas y farmacológicas, es un factor importante para la obtención de logros terapéuticos a largo plazo.

La investigación ha mostrado también que la demora en ingresar a un programa integral de tratamiento con un equipo de especialidad en la etapa temprana del primer episodio psicótico, se

asocia a una recuperación menor y más lenta, con un riesgo mayor de recaída y un peor resultado terapéutico en los años subsiguientes. A más largo plazo, los factores que influyen en las diferencias en la recuperación de la esquizofrenia no se conocen con certeza, sin embargo se sabe que la recuperación puede ocurrir en cualquier momento, incluso después de muchos años (117-121). El funcionamiento durante los dos primeros años de la enfermedad aparece como un buen predictor del pronóstico a los 15 años (122).

#### **d. Tratamiento de la esquizofrenia**

El proceso de tratamiento se inicia con el consentimiento informado y la formulación de un plan terapéutico integral en conjunto con el usuario y su familia. Dicho tratamiento debe considerar los aspectos farmacológicos, psicoterapéuticos y psicosociales. Ante un paciente que no consiente al tratamiento, ya sea de forma total o parcial, se le deben ofrecer todas las alternativas disponibles de apoyo. El tratamiento involuntario es una alternativa que sólo se puede implementar ante situaciones de riesgo real e inminente para sí mismo o los demás de acuerdo a normativa vigente (reglamento 570, actualmente en proceso de actualización).

El tratamiento de la esquizofrenia necesariamente implica una evaluación personalizada de cada paciente, de las particularidades de la forma de presentación de la enfermedad en ese individuo, de sus condicionantes sociales, de su entorno, de sus redes de apoyo (o de la ausencia de ellas), de sus valores y de sus preferencias. Por esto es importante que previo al inicio del tratamiento se haga un diagnóstico integral tanto de la enfermedad como de las preferencias entorno al tratamiento del paciente y su familia, de forma de poder diseñar un plan integral de tratamiento. Es deseable que el plan de tratamiento que se plantee considere una evaluación integral, intervenciones psicosociales (incluyendo intervenciones sobre las familias y cuidadores de los pacientes), la posibilidad de incorporar intervenciones de rehabilitación neuro-cognitiva, farmacoterapia y servicios de apoyo.

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, pero que puede tomar cursos diversos. A diferencia de lo que en algún momento se planteaba, en un porcentaje importante de los pacientes, la esquizofrenia logra ser controlada adecuadamente con tratamiento y las personas logran un buen grado de funcionalidad. Es importante entender que el enfoque de tratamiento actualmente utilizado en la esquizofrenia define diferentes etapas de la enfermedad, las que se relacionan a la presencia o remisión sintomática. Esta división prescribe estrategias particulares de manejo y metas específicas. La clasificación más habitual divide la enfermedad en una fase aguda, una de mantención y en esquizofrenia resistente. El foco del tratamiento de la esquizofrenia cambia en relación a la fase de la enfermedad en que se encuentra el paciente. La fase aguda es definida como el primer episodio psicótico de un paciente o como la recaída en un episodio psicótico de un paciente que previamente ya había sido diagnosticado con esquizofrenia. El objetivo de esta fase es lograr la remisión sintomática del paciente, y para

lograrlo se utiliza como farmacoterapia de elección los antipsicóticos. En adición a ello es recomendable implementar también estrategias psicoterapéuticas y/o psicosociales que conjuntamente contribuyan a la remisión de la sintomatología del paciente. De ellas hablaremos en profundidad más adelante. La fase de mantención ocurre luego de superarse la fase aguda, y constituye aquella fase de la enfermedad en la cual los pacientes se mantienen con un adecuado control de los síntomas psicóticos, sin que necesariamente ellos hayan desaparecido completamente. El objetivo de esta fase es minimizar los síntomas y la alteración funcional, evitar las recaídas y promover la plena integración de los individuos con esquizofrenia a la sociedad (123). Se debe considerar que hay evidencia que muestra que los síntomas negativos se asocian más fuertemente que los positivos al funcionamiento de los pacientes (124), pese a que los síntomas positivos tienden a ser más floridos y característicos del cuadro. En esa línea, se sabe que los antipsicóticos tienden a ser más efectivos en el control de los síntomas positivos, teniendo un antipsicótico atípico un probable mejor perfil de respuesta a los síntomas negativos en comparación a los antipsicóticos clásicos.

La esquizofrenia se define como resistente cuando los pacientes no logran una mejoría clínica satisfactoria pese al uso de al menos dos antipsicóticos diferentes en dosis adecuadas y por un tiempo suficiente. Al menos uno de ellos debe ser un antipsicótico atípico (125). En estos casos se entra a un algoritmo de manejo de esquizofrenia resistente en que se utilizan la Clozapina y la Terapia electro-convulsiva como alternativas a los fármacos antipsicóticos de uso habitual.

## **e. Objetivos del tratamiento**

El tratamiento de la esquizofrenia tiene múltiples objetivos, los principales de los cuales son:

- Mejorar los síntomas positivos, cognitivos, afectivos y negativos.
- Prevenir la hospitalización.
- Potenciar la capacidad de vivir en forma independiente.
- Potenciar la capacidad de establecer y perseguir objetivos educacionales y ocupacionales.
- Minimizar los posibles efectos no deseados relacionados con los medicamentos.
- Lograr una adecuada calidad de vida e integración social.

Para lograr los objetivos señalados, se debe implementar un tratamiento integral el que debe contemplar tanto la farmacoterapia como tratamiento psicológico, psicosocial y rehabilitación neurocognitiva de acuerdo a los requerimientos de cada paciente particular (108,125).

Un elemento importante a considerar es la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. La no adherencia es causa de no mejoría y de recaídas. Este tema se desarrollará en profundidad más adelante, pero es importante destacar que la adherencia a la medicación debe ser evaluada en cada control clínico, y en caso de detectarse problemas con la adherencia se deben implementar estrategias específicas, que habitualmente involucran al paciente y a su familia y

eventualmente el cambio de ruta de administración del fármaco. En los casos en que esta alternativa se encuentre disponible, es posible evaluar la adherencia midiendo niveles plasmáticos de los medicamentos. En todos los casos el aspecto de la adherencia se relaciona con el consentimiento informado y un plan de tratamiento del cual la persona es parte. No se puede considerar que el problema es falta de adherencia al tratamiento en los casos en los cuales el paciente no consienta al tratamiento. En la normativa vigente, los tratamientos involuntarios están restringidos a condiciones clínicas que impliquen situaciones de riesgo real e inminente para la persona o terceros.

Tabla nº 5: Objetivos según la fase del tratamiento

OBJETIVOS DE LA FASE	INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL	INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA
<b>AGUDA</b>		
Desarrollar una relación de colaboración. Remisión de síntomas. Garantizar seguridad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contención emocional a la persona.</li> <li>▪ Intervención en crisis a la familia.</li> <li>▪ Psicoeducación al usuario y su familia (información simple y clara sobre cómo enfrentar esta enfermedad y apoyo para continuar con sus proyectos de vida).</li> <li>▪ Estructuración de rutinas saludables.</li> <li>▪ Intervenciones socio-comunitarias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Iniciar tratamiento con un antipsicótico atípico.</li> <li>▪ Tratamiento parenteral en caso de riesgo de seguridad.</li> </ul>
<b>MANTENCIÓN</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desarrollar alianza terapéutica (esencial para el pronóstico a largo plazo).</li> <li>▪ Mantener libre de síntomas positivos.</li> <li>▪ Mantener máximo funcionamiento posible.</li> <li>▪ Evitar efectos colaterales.</li> <li>▪ Analizar capacidades de afrontamiento.</li> <li>▪ Favorecer relaciones e integración en la comunidad.</li> <li>▪ Restablecer funcionamiento a nivel previo al episodio psicótico.</li> <li>▪ Mejorar calidad de vida.</li> <li>▪ Disminuir riesgo de recaída.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psicoeducación al usuario y a la familia.</li> <li>▪ Terapia cognitivo conductual.</li> <li>▪ Intervenciones familiares.</li> <li>▪ Intervenciones psicosociales grupales.</li> <li>▪ Apoyo para estudio, trabajo e integración social.</li> <li>▪ Grupos de ayuda mutua de usuarios y familiares.</li> <li>▪ Intervenciones socio-comunitarias.</li> <li>▪ Psicoeducación al usuario y a la familia.</li> <li>▪ Terapia cognitivo conductual.</li> <li>▪ Intervenciones familiares.</li> <li>▪ Intervenciones psicosociales grupales.</li> <li>▪ Apoyo para estudio, trabajo e integración social.</li> <li>▪ Grupos de ayuda mutua de usuarios y familiares.</li> <li>▪ Intervenciones socio-comunitarias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluación de resultados.</li> <li>▪ Ajuste de dosis o cambio de antipsicóticos si es necesario.</li> <li>▪ Medicación adjunta para mejorar respuesta o efectos colaterales</li> <li>▪ Manejo de efectos colaterales tardíos.</li> <li>▪ Reforzamiento de adherencia para tratamiento a largo plazo en un plan conjunto con el usuario.</li> </ul>

\* Adaptada de Guía 2009 (108)

## f. Niveles en que se efectúa el tratamiento

El tratamiento de la esquizofrenia puede llevarse en diferentes niveles de atención, ello en relación a la etapa de la enfermedad y a la complejidad de la presentación de la patología en cada paciente particular. Pese a que el paciente puede migrar entre diferentes niveles de atención, es importante que se hagan todos los esfuerzos posibles por mantener la continuidad de los cuidados y la comunicación entre los diferentes actores y niveles de forma de garantizar la continuidad de los cuidados del paciente.

Habitualmente el paciente requerirá tratamiento en un nivel más complejo de atención en relación a la etapa de diagnóstico de la enfermedad y a los episodios agudos que pueda sufrir a lo largo del curso de ella. En esos estadios el paciente requerirá tratamiento en el nivel secundario de atención, ya sea de modo ambulatorio u hospitalizado, en hospital cerrado u hospital de día según lo requieran sus condiciones. Pacientes con situaciones particulares como comorbilidad con abuso de alcohol o drogas, efectos adversos importantes de la medicación, mala adherencia al tratamiento farmacológico, riesgo de auto o heteroagresión u otras situaciones particulares es posible que deban continuar su tratamiento en el nivel secundario de atención.

En etapas de estabilización es deseable que los pacientes pudiesen mantener su control en el nivel primario de atención de salud, lugar habitualmente de más fácil acceso y de mayor cercanía al domicilio. Además, allí es habitualmente más sencillo mantener una coordinación adecuada con el resto del equipo de salud para el manejo de otras posibles condiciones médicas, por ejemplo, metabólicas.

Tabla nº 6: Recomendación del lugar de atención del paciente según la fase de la enfermedad

CONDICIONES CLÍNICAS	NIVEL DE ATENCIÓN RECOMENDADO
Todas las personas con esquizofrenia en fase de estabilización y con condiciones psicosociales favorables, excepto los que requieran algún cuidado especial.	Equipo de Salud General en Atención Primaria, con Consultoría de Salud Mental con el nivel especializado.
Fase diagnóstica, fase aguda, refractariedad, reagudización sintomática, baja adherencia al tratamiento, efectos colaterales que requieran manejo especializado, abuso de alcohol y otras drogas.	Equipo de salud mental ambulatorio de nivel secundario, de preferencia en contexto comunitario.
Trastorno conductual significativo, baja adherencia al tratamiento, con red de apoyo.	Hospitalización Diurna.
Riesgo vital, riesgo de agresión a terceros, sin red de apoyo.	Unidad de Hospitalización de Cuidados Intensivos en Psiquiatría, (ex Corta Estadía).

*\*Adaptada de Guía 2009 (108)*

De acuerdo a las orientaciones ministeriales todos los niveles de atención deben estar situados cercanos territorialmente a la residencia de la persona, en el contexto de la red general de salud, y no más allá del Servicio de Salud correspondiente.

## g. Respuesta Clínica

La respuesta clínica puede calificarse cualitativamente en relación a los cambios en la sintomatología del paciente (presencia, disminución o ausencia de síntomas positivos, negativos, cognitivos o afectivos) y al nivel de recuperación del funcionamiento previo e integración social de los pacientes. En relación a esas variables podemos decir que existe una buena respuesta, una respuesta parcial o una mala respuesta clínica. Ello es importante para definir los pasos terapéuticos posteriores y la adecuación del tratamiento farmacológico.

Tabla nº 7: Evaluación de la respuesta clínica

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CALIDAD DE LA RESPUESTA
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausencia de conductas de riesgo.</li> <li>▪ Ausencia de conductas disruptivas.</li> <li>▪ Ausencia de síntomas positivos.</li> <li>▪ Síntomas negativos que no interfieren significativamente con el funcionamiento y la integración.</li> </ul>	<p><b>BUENA RESPUESTA</b> (si están todos los criterios presentes)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Persistencia de síntomas positivos y/o cognitivos y/o afectivos y/o negativos que interfieren parcialmente con el funcionamiento y la integración.</li> </ul>	<p><b>RESPUESTA PARCIAL</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Persistencia de conductas de riesgo.</li> <li>▪ Persistencia de conductas disruptivas.</li> <li>▪ Síntomas positivos que interfieren significativamente con el funcionamiento y la adaptación al medio.</li> <li>▪ Síntomas negativos que interfieren significativamente con el funcionamiento y la integración.</li> </ul>	<p><b>MALA RESPUESTA</b> (cualquiera de los criterios presentes)</p>

Un buen tratamiento debe balancear adecuadamente el control sintomático con el funcionamiento global de la persona. Se debe ser cuidadoso en relación a que la búsqueda de control de todo síntoma positivo no afecte las posibilidades de un despliegue social de las personas en tratamiento, producto de los efectos colaterales de los psicofármacos. Es entre otras cosas por ésto, que es tan importante la participación del usuario en la toma de decisiones en relación a su tratamiento.

## **h. Consideraciones en términos de los derechos de los pacientes cursando trastornos psicóticos**

Las personas con esquizofrenia constituyen un grupo históricamente sometido a vulneración de sus derechos humanos. A lo largo de la historia han sufrido de las políticas de institucionalización formal e informal, muchas veces en condiciones inhumanas, sin apoyo para su integración comunitaria, sometidas a tratamientos sin consentimiento, afectadas en su integridad por procedimientos irreversibles forzados (esterilización y psicocirugía), sin reconocimiento de sus derechos ciudadanos. Adicionalmente, aquellas que no han estado institucionalizadas, han estado expuestas a marginalidad y vagancia.

Los procesos de reforma de la atención psiquiátrica, inspirados en un enfoque de derechos humanos, la comprobación de la ineffectividad terapéutica del modelo manicomial y las consideraciones de salud pública, han permitido avanzar hacia un modelo de atención inserto en las redes generales de salud y con crecientes componentes comunitarios, que han permitido favorecer la permanencia y/o reintegración comunitaria de las personas con trastornos mentales graves y persistentes así como expandir la oferta de salud mental al conjunto de la población. Los objetivos de inclusión social con apoyo, de aquellas personas que han desarrollado una enfermedad que ha dejado déficits que se evidencian en discapacidad en su relación con el entorno, demandan de estrategias sectoriales e intersectoriales en las que los equipos de salud mental deben ser activos partícipes.

Los acuerdos de la Conferencia de Caracas y la Convención de los Derechos de las Personas con Discapacidad, son los documentos orientadores más importantes en estos aspectos.

La medicina ha transitado desde una actitud paternalista a relevar la autonomía de las personas en su relación con los tratantes y sistemas de salud, su derecho a participar en la definición de sus tratamientos y consentir de manera informada a éstos. La salud mental está integrada a este estándar y es hacia la protección de la autonomía de los pacientes hacia donde avanzamos actualmente. El considerar a todo paciente, independientemente de su patología, como sujeto de derechos se traduce en la práctica en el respeto por su autonomía. Desde ahí que la obtención del consentimiento de los pacientes previo a la realización de cualquier intervención y el incluirlos en las decisiones relacionadas a sus tratamientos se transforman en estándares mínimos de tratamiento.

## **9. ASPECTO CLÍNICO: TRATAMIENTO EN FASE AGUDA Y DE MANTENCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA**

Si bien el tratamiento de la esquizofrenia habitualmente combina farmacoterapia con intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales en esta sección nos referiremos sólo a las intervenciones farmacológicas, y de ellas en particular al uso de antipsicóticos. Más adelante, en otra sección, hablaremos en particular de los tratamientos psicológicos y psicosociales. Es verdad que en muchas ocasiones es necesario adicionar el uso de estabilizadores del ánimo, antidepresivos o benzodiazepinas al manejo de los pacientes cursando cuadros psicóticos o esquizofrenia, sin embargo, el manejo de estas familias de fármacos escapa al alcance de la presente guía por lo que no será discutido aquí.

### **a. Tratamiento de Fase aguda**

#### **i. Antipsicóticos**

Los antipsicóticos han sido y son los fármacos de elección para el tratamiento de la esquizofrenia desde su introducción en el mercado en la década de los cincuenta. Este grupo de medicamentos son efectivos, tanto en la fase aguda como en la de mantención de la enfermedad, y se piensa que su principal mecanismo de acción es el bloqueo post sináptico de los receptores de dopamina D2 (123,126-128). De hecho, se ha postulado que al menos en parte, la potencia del efecto antipsicótico está dada por la afinidad del fármaco al receptor D2.

Inicialmente se utilizaron para el tratamiento de los síntomas de la fase aguda de la enfermedad, pero posteriormente se incorporó su uso a la etapa de mantención y al contexto de urgencias, para el manejo de agitaciones. Como familia, los antipsicóticos también se utilizan para el manejo de los cuadros maníacos y de otros trastornos psiquiátricos (127,128). Estos fármacos pueden ser encontrados en diferentes presentaciones que pueden ser administradas por diferentes vías: vía oral, bucodispersable, en gotas, inyectable y como fármacos de depósito.

De entre los antipsicóticos cabe destacar a la Clozapina, la cual será tratada de forma particular más adelante, sin embargo cabe destacar que ésta sólo ha sido aprobada para el uso en esquizofrenia resistente dado su perfil de efectos adversos. La esquizofrenia resistente se define como la falta de una mejoría clínica satisfactoria luego del uso secuencial de dos antipsicóticos en dosis y por periodos de tiempo adecuados, siendo al menos uno de ellos un antipsicótico de segunda generación.

## **ii. Antipsicóticos de primera generación versus antipsicóticos de segunda generación: características, efectividad y efectos adversos.**

Habitualmente los antipsicóticos se dividen en aquellos de primera generación o clásicos o típicos o neurolépticos, como el Haloperidol y la Clorpromazina, y los atípicos o de segunda generación como la Risperidona, Quetiapina u Olanzapina. Esta clasificación se basa en elementos como su momento de aparición y su perfil de efectos adversos. Los antipsicóticos típicos tendrían (aunque con variaciones entre ellos), un significativo mayor riesgo de causar efectos adversos extrapiramidales y disquinesia tardía que los antipsicóticos atípicos (127). También se diferencian en términos de costos, siendo los antipsicóticos de segunda generación más costosos que los de primera generación.

Los antipsicóticos de primera generación (APG) a su vez se dividen entre aquellos de alta potencia y los de baja potencia. Los de alta potencia, como la Flufenazina y el Haloperidol, se utilizan habitualmente en posologías inferiores a los 10 mg, se asocian con baja sedación, bajo aumento de peso y pocos efectos anticolinérgicos pero con mayor riesgo de efectos extrapiramidales. Por su parte los de baja potencia, como la Clorpromazina, habitualmente utilizan posologías sobre los 100 mg., causan menos efectos extrapiramidales que los de alta potencia, pero mayor sedación y efectos anticolinérgicos.

Se debe considerar que la absorción oral de los APG puede ser errática y que muchos de estos medicamentos tienen un primer paso hepático importante, lo que lleva a que su biodisponibilidad oral sea variable. Además, tienen una alta unión a proteínas plasmáticas y a tejidos, pero que varía de paciente en paciente, por lo que predecir los niveles plasmáticos de estos antipsicóticos en un paciente particular a una dosis dada no es un proceso exacto.

Los antipsicóticos de segunda generación (ASG), tendrían un mucho menor efecto extrapiramidal que los APG, se postula que por un efecto propio en el receptor 5HT<sub>2</sub> de serotonina y por una unión preferencial a receptores límbicos y corticales por sobre la unión a receptores de áreas estriatales. Se debe considerar siempre que la absorción y la biodisponibilidad de los ASG varían importantemente entre diferentes sujetos. Algunos de estos fármacos aumentan su biodisponibilidad en presencia de comida, como la Ziprasidona, lo que debe ser considerado al momento de indicar el fármaco. La mayoría de los ASG son metabolizados a nivel hepático vía citocromo P450, lo que implica que pueden tener interacciones con múltiples otros fármacos. La vida media de estos medicamentos también es muy variable, siendo la Quetiapina y la Ziprasidona las más rápidamente metabolizadas y el Aripiprazol contándose entre aquellos con una vida media más prolongada. Varios de estos antipsicóticos también cuentan con metabolitos

activos, lo que debe ser considerado en pacientes que presentan cuadros en que disminuye la eliminación de ellos (128).

### iii. Posología

La siguiente tabla muestra las recomendaciones de rango habitual, dosis mínima y máxima de los antidepresivos de uso habitual. Además, entrega información acerca de las dosis mínimas y máximas diarias y algunos comentarios en relación a su uso.

Hay casos en los que se podría iniciar tratamiento con dosis inferiores a las recomendadas en la tabla, con el objetivo de prevenir efectos colaterales y favorecer adherencia. Siempre el ideal es la utilización de la dosis mínima efectiva.

Tabla nº 8: Posología de los Antipsicóticos más frecuentes.

Fármaco	Rango habitual (mg./día)	Dosis de inicio (mg./día)	Dosis máxima (mg./día)	Vida media luego de la administración (horas)	Comentarios
<b>Antipsicóticos de primera generación</b>					
Clorpromazina	400 a 600	25 a 200	800	30	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar con dosis bajas e ir titulando gradualmente.</li> <li>- Absorción oral es variable y el ajuste debe hacerse en relación a la respuesta clínica.</li> <li>- Evitar en adultos mayores por efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sedación.</li> </ul>
Flufenazina	2 a 15	2 a 10	12	33	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar con dosis bajas e ir titulando gradualmente.</li> <li>- En Chile sólo existe de depósito.</li> </ul>
Haloperidol	2 a 20	2 a 10	30	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iniciar con dosis bajas e ir titulando gradualmente.</li> <li>- Su uso iv requiere monitorización cardíaca por riesgo cardiovascular.</li> <li>- Contraindicado en pacientes con enfermedad cardíaca previa de cualquier tipo.</li> <li>- Considerar que la biodisponibilidad oral y parenteral son diferentes.</li> </ul>
Loxapina	20 a 80	20	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 a 8</li> <li>- 12 metabolitos activos.</li> </ul>	
Perfenazina	12 a 24	8 a 16	24	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 a 12</li> <li>- 10 a 12 metabolitos activos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biodisponibilidad variable.</li> </ul>

Antipsicóticos de segunda generación					
Aripiprazol	10 a 15	10 a 15	30	75 a 94	- Si se usa como potenciador de antidepresivos basta con dosis de 2 a 5 mg/día.
Asenapina	10 a 20	10	20	24	- No debe ingerirse bebida o alimento por 10 minutos luego de la administración sublingual.
Olanzapina	10 a 20	5 a 10	30	23	- Iniciar con 1,5 a 2,5 mg/día.
Paliperidona	6 a 12	6	12	23	- Iniciar con dosis más baja en adultos mayores y falla renal.
Quetiapina	150 a 750 400 a 800 (liberación prolongada)	50	750 800 (liberación retardada)	6 a 12	- Monitorear sedación excesiva e hipotensión ortostática.
Risperidona	2 a 6	1 a 2	8	20	- Inicial con 0,25 a 0,5 mg/día - Ajustar en daño hepático o renal.
Ziprasidona	40 a 160	40 a 80	200	7	- Uso de dosis menores en pacientes con daño hepático.
Clozapina	150 a 600	25 a 50	900	12	- Titular lentamente. - Precaución en daño hepático o renal. - Monitorear hipotensión, agranulocitosis, sedación, sialorrea.

*\*Adaptación de tabla de recomendaciones de posología tomada de UpToDate (127,128)*

#### iv. Consideraciones generales del tratamiento en fase aguda

Actualmente no existe evidencia que muestre con claridad diferencias significativas en efectividad entre los diferentes antipsicóticos, excepto la Clozapina en la esquizofrenia resistente (125). Si bien existen múltiples estudios que comparan los diferentes antipsicóticos entre ellos y existen algunas revisiones que muestran una leve mayor efectividad de algunos antipsicóticos sobre otros, estas diferencias son pequeñas, muchas veces no clínicamente significativas y no consistentes entre diferentes revisiones. En lo que si aparece haber una diferencia clara entre los diferentes fármacos antipsicóticos es en su perfil de efectos adversos (129–134).

Algunos de los problemas con los que nos encontramos al evaluar la evidencia de diferencias entre antipsicóticos de primera y segunda generación es que con frecuencia los estudios son de corta duración, con grupos pequeños de pacientes que al mismo tiempo son altamente seleccionados y con frecuencia los estudios tienen financiamiento de la industria farmacéutica (135,136). Para subsanar esto, es que en los últimos años se han desarrollado estudios importantes para evaluar algunos temas centrales en relación al tratamiento con antipsicóticos, su efectividad, tolerabilidad y diferencias entre los antipsicóticos de primera generación y los de segunda generación: el CATIE (the Clinical

Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) y el Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS). CATIE es un estudio en el cual 1460 adultos con diagnóstico de esquizofrenia, de acuerdo a los criterios DSM-IV, fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con Olanzapina, Perfenazina, Quetiapina, Risperidona o Ziprazidona por hasta 18 meses o hasta la discontinuación del tratamiento, entre enero del 2001 y diciembre del 2004. Cabe destacar que el 74% de los pacientes de este estudio discontinuaron la medicación antes de los 18 meses, la mayor parte de ellos por ineffectividad del tratamiento o por efectos adversos intolerables (137,138). Destacan como resultados de CATIE el que Olanzapina, pese a mostrar enormes efectos metabólicos, mostró algo de mayor efectividad, el que Perfenazina mostró una efectividad comparable a los otros fármacos estudiados sin mayores efectos extrapiramidales, y que pese a leves aumentos de la prolactina Risperidona fue el antipsicótico mejor tolerado. En la segunda fase del estudio la Clozapina mostró una clara superioridad al resto de los fármacos antipsicóticos. Ziprasidona fue quien mostró el menor impacto metabólico (139).

CUtLASS, por su parte, es un estudio que reunió 227 personas entre 18 y 65 años de edad con el diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento en 14 servicios de psiquiatría comunitaria en Inglaterra. Su objetivo era evaluar si en pacientes con esquizofrenia, que requiriesen un cambio de fármacos, los antipsicóticos de segunda generación (no Clozapina), tenían ventajas por sobre los de primera generación. Este estudio confirmó los resultados de CATIE, a un año de seguimiento no encontró desventajas en preferir el uso de antipsicóticos típicos en relación al uso de antipsicóticos atípicos en términos de síntomas o calidad de vida en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que requerían un cambio de farmacoterapia (140). Ello, sin embargo, considerando los problemas propios de ambos estudios como la alta discontinuación de tratamiento. Las principales diferencias entre los antipsicóticos parecen dadas más bien por el perfil de efectos adversos de los diferentes fármacos, no por diferencias en la efectividad de los medicamentos, razón por la que las guías de práctica clínica NICE, revisión 2014, PORT, revisión 2009 y WFSBP, revisión 2012 recomiendan que la elección del antipsicótico sea hecha en base al perfil de efectos adversos de los fármacos (112,125,134,140-151).

## **v. Efectos adversos de los antipsicóticos**

Una revisión sistemática del año 2013 (132), encargada por la Agency for Healthcare Research and Quality de Estados Unidos a la Universidad de Alberta, mostró que no existe evidencia de diferencias clínicamente significativas en efectividad, entre el Haloperidol y diferentes antipsicóticos de segunda generación, excepto con Olanzapina. Existe evidencia de moderada calidad que muestra que la Olanzapina parece ser más efectiva en cuanto a la reducción de síntomas negativos y a la mejoría sintomática global. En esta

revisión se concluye que la evidencia disponible es insuficiente para determinar diferencias en el riesgo de presentar efectos adversos importantes (motores, metabólicos o en mortalidad) entre los antipsicóticos de primera generación y los de segunda generación. Sin embargo, en estudios más recientes que comparan uno a uno los antipsicóticos disponibles, sí encontramos diferencias en cuanto a los efectos adversos generados por cada uno.

Cuando pensamos en los efectos adversos de los antipsicóticos, son varios los grupos de efectos adversos a considerar (112):

- Efectos extrapiramidales: incluyen acatisia, rigidez, bradiquinesia, temblor y distonías agudas.
- Disquinesia tardía: Corresponde a un cuadro en que los pacientes presentan movimientos coreoatetósicos involuntarios, principalmente a nivel de la cara, la boca y la lengua. El riesgo de disquinesia tardía aumenta con la edad, tiempo de exposición a los fármacos y antecedentes de efectos extrapiramidales previos. El riesgo de disquinesia tardía es mayor con APG que con ASG.
- Síndrome metabólico: Que incluye el alza de peso, diabetes, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. El desarrollo de cuadros metabólicos es más frecuente con los ASG que con los APG, aunque el mecanismo por el cual los antipsicóticos inducen estos cambios no es completamente claro. Probablemente lo producen tanto por la vía del aumento del apetito y la ingesta como por alteraciones directas al metabolismo. Estos efectos son de los más sentidos por los pacientes, y pueden condicionar una baja adherencia e incluso un abandono de tratamiento, por lo que es importante estar atentos a ellos (152-154). Es importante considerar también que el generar cambios en los estilos de vida, dieta y ejercicio, pueden aminorar importantemente el efecto metabólico de los antipsicóticos por lo que es importante implementar estas intervenciones desde el inicio del tratamiento.
- Efectos anticolinérgicos: Los efectos antimuscarínicos de varios antipsicóticos pueden causar boca seca, alteraciones del tránsito intestinal y alteraciones en la visión, llegando incluso a provocar en casos excepcionales retención urinaria. La Clozapina en particular podría causar sialorrea en los pacientes.
- Efectos cardiovasculares: probablemente el efecto cardiovascular más conocido sea el riesgo de prolongación del intervalo QT, que a su vez se traduce en riesgo de presentar arritmias. Es por esto que se recomienda la realización de un electrocardiograma siempre previo al inicio de antipsicóticos en pacientes con factores de riesgo conocidos, y la repetición de éste al alcanzar niveles terapéuticos del fármaco y en caso de ocurrencia de síntomas cardíacos. La Clozapina en particular, también ha sido asociada a casos de miocarditis y cardiomiopatía que ocurrirían preferentemente en las primeras semanas o meses de tratamiento, por un mecanismo no claramente elucidado (127,128).

- Aumento de la prolactina: la dopamina es un modulador a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, por lo que al actuar los antipsicóticos alterando los niveles de dopamina se produce un aumento de los niveles de prolactina secretados. Ello clínicamente puede traducirse en ginecomastia, galactorrea, alteraciones menstruales, de la libido e infertilidad.
- Síndrome neuroléptico maligno: su etiología no es clara, pero los síntomas clásicos son fiebre, contractura muscular, alteración de conciencia e inestabilidad autonómica. Constituye una urgencia médica pues es una condición potencialmente fatal.
- Hematológicos: en particular Clozapina tiene riesgos de granulocitopenia, trombocitopenia y eosinofilia.
- Otros: hipotensión ortostática, convulsiones, alteraciones sexuales, sedación, entre otros.

A continuación, se muestra una tabla adaptada de una revisión sistemática del año 2015 (129), la cual evaluó sistemáticamente 15 antipsicóticos de primera y segunda generación en términos del cómo eran tolerados, de sus efectos adversos y del abandono del tratamiento. Es interesante destacar que en este estudio todos los fármacos evaluados fueron mejores que el placebo en términos de la respuesta clínica de los pacientes. Además, este estudio muestra que la Clozapina es claramente superior en efectividad al resto de los antipsicóticos, y que es seguida en efectividad por la Amisulpirida. Los fármacos con menor efectividad en este estudio resultaron ser Lurasidona e loperidona. La magnitud de la diferencia de efectividad, entre los diferentes antipsicóticos en esta revisión, aparece pequeña pero robusta, sin embargo, las diferencias en cuanto a efectos adversos son de mayor magnitud entre los distintos fármacos. Esto reafirma lo actualmente sostenido, en términos de que la principal diferencia entre los diferentes antipsicóticos no estaría dada por la efectividad de ellos (exceptuando la Clozapina), sino por su perfil de efectos adversos.

## **vi. Consideraciones para la elección del fármaco antipsicótico**

Para la elección del fármaco antipsicótico para un paciente particular se recomienda considerar el perfil de efectos adversos, la vía de administración, la accesibilidad del fármaco, y en base a ello tomar la decisión en conjunto con el paciente. Los primeros tres elementos nombrados son aquellos que habitualmente consideran los clínicos para la toma de decisión, sin embargo, el cuarto, el incluir colaborativamente al paciente y a sus familias en la decisión de que fármaco utilizar, es algo más novedoso para nuestra realidad.

Si bien no siempre es sencillo involucrar al paciente y a su familia en la toma de decisión en relación al tratamiento a implementar, tanto el tratamiento farmacológico como el psicoterapéutico y el psicosocial, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para

hacerlos co-partícipes de esta decisión. Hoy en el día, el concepto de share decision making, pone de relevancia la importancia de tomar colaborativamente decisiones respecto a su propio tratamiento con los pacientes. Este enfoque parte de la base, de que ambas partes, médicos y pacientes, tienen una expertiz particular que al interactuar puede traer mejores resultados que el aplicar la expertiz de sólo uno de ellos. El médico es el experto clínico, quien conoce de medicamentos, de sus efectos benéficos y de sus efectos adversos, y tiene manejo en el uso de los fármacos. El paciente por su parte tiene la expertiz de lo que significa la enfermedad para él, de cuales perfiles particulares de efectos adversos está dispuesto a sobrellevar y de qué cambios de estilo de vida está dispuesto a implementar que redunden en la minimización de estos efectos. Este enfoque colaborativo de tratamiento se basa en el reconocimiento del derecho de los pacientes a la autodeterminación. Si bien es un tipo de relación médico paciente que no siempre es fácil de implementar en psiquiatría, y al que en ocasiones los clínicos rehúyen, constituye una forma de implementación de la atención de la salud que responde a los estándares de derechos de la salud y la salud mental (155-159).

Junto a ésto, se ha planteado que la participación activa en las decisiones en salud podría aumentar el empoderamiento de los pacientes y la adherencia al tratamiento farmacológico. Actualmente no contamos con evidencia robusta que nos permita evaluar adecuadamente ese postulado. Sin embargo, una revisión sistemática reciente encontró resultados positivos, aunque leves, en términos del empoderamiento y de la disminución de la necesidad de tratamiento involuntario a los 15 a 18 meses de seguimiento. No se declaran efectos adversos de esta forma de abordaje. Sin embargo, es necesario generar más estudios para poder evaluar si el ejercicio del derecho a la participación tiene además implicancias positivas en la adherencia al tratamiento(160).

Como una forma de promover un enfoque colaborativo en la toma de decisiones respecto al tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, en el anexo 4 se presenta el trabajo desarrollado por un grupo de expertos para adaptar al uso local una herramienta que puede ser de ayuda para la toma de decisiones compartida entre el equipo de salud, el paciente y su familia en términos del tratamiento a implementar.

Para complementarlo, en la tabla siguiente se muestran gráficamente las diferencias en cuanto a los efectos adversos de los diferentes antipsicóticos de primera y de segunda generación:

Tabla nº 9: Comparación de algunos efectos adversos entre diferentes antipsicóticos de primera y de segunda generación.

ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN	Eficacia en relación a haloperidol *	Eficacia en relación a placebo*	Aumento de peso	Síntomas extra piramidales	Prolactina	Sedación	QT prolongado	Otros
Clorpromazina	ns	-0.38	++	++	-	+++	++	Anticolinérgicos, sensibilidad a la luz
Perfenazina								Anticolinérgicos, sedación, extrapiramidales
Haloperidol	-	-0.45	-	+++	+++	++	+	
Sulpiride								Sedación, lactoreas
ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN	Eficacia en relación a haloperidol *	Eficacia en relación a placebo*	Aumento de peso	Síntomas extra piramidales	Prolactina	Sedación	QT prolongado	Otros
Amisulpiride	-0.21	-0.66	+	-		-	++	
Aripiprazol	ns	-0.43	+	-	-	+	-	Insomnio, inquietud
Asenapina	ns	-0.38	+	-	-	++	-	ansiedad
Clozapina	-0.43	-0.88	+++	-		+++		Agranulocitosis;
Iliperidona	+0.12	-0.33	+++	-	-	-	+	
Olanzapina	-0.14	-0.59	+++	-	+	++	+	
Paliperidona	Ns	-0.50	++	+	+++	-	-	
Quetiapina	Ns	-0.44	++	-	-	++	+	Anticolinérgicos
Risperidona	-0.11	-0.56	++	++	+++	++	+	
Ziprazidona	Ns	-0.39	-	+	+	++	++	

*Adaptado de Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, Leucht, 2013. (136)*

\* Reducción en síntomas expresada en diferencia de medias estandarizada (136,161)

ns no significativo

- no influye

+ SMD 0.1-0.39; OR 1.00-1.99

++ SMD 0.4-0.59; OR 2-3.99

+++ SMD 0.6-0.7; OR 4.00-

Es interesante considerar que no existe evidencia que apoye el uso de antipsicóticos en dosis mayores a las recomendadas o el uso de combinaciones de antipsicóticos si la monoterapia con uno de ellos ha sido inefectiva (125). Sin embargo, se debe considerar que la disminución de los síntomas psicóticos demora varios días, llegando incluso a tardar cuatro a seis semanas en verse con claridad el efecto del fármaco en el paciente particular, por lo que se recomienda dar un tiempo a la acción del fármaco antes de determinar que éste no ha sido efectivo, tiempo que puede variar entre dos y seis

semanas (112,123). Hay un estudio que muestra que pacientes con mínima respuesta a un antipsicótico durante las primeras dos semanas (es decir, una respuesta menor al 20% de disminución de los síntomas), es poco probable que alcance una buena respuesta sintomática a las 12 semanas, por lo que la recomendación es no esperar más allá de dos semanas y cambiar de antipsicótico (162). En ningún caso la recomendación en este caso es tendiente a la polifarmacia, en los casos en que se defina que el paciente no obtiene una respuesta adecuada con un antipsicótico se debe cambiar de antipsicótico, no adicionar un segundo.

También es importante considerar, que por lo general los efectos adversos de los antipsicóticos se presentan antes que el efecto clínico, esto debe ser conversado con los pacientes ya que si no el riesgo es llegar rápidamente a la conclusión que los medicamentos más bien empeoran su estado clínico.

Los antipsicóticos, al igual que la gran mayoría de los fármacos en medicina, deben utilizarse siempre a la mínima dosis efectiva de forma de lograr la máxima efectividad clínica a los menores efectos adversos posibles.

En los casos en los que el paciente no logre los efectos deseados con un antipsicótico, existen dos grandes posibilidades: cambiar el antipsicótico o agregar un segundo antipsicótico. Ninguna de las dos estrategias tiene evidencia empírica robusta, sin embargo el consenso a través de diversas guías de práctica clínica en el mundo es hacer ensayos terapéuticos con dos antipsicóticos antes de determinar que nos encontramos ante una esquizofrenia resistente. En caso de decidir cambiar el antipsicótico, las dos estrategias más habituales son: disminuir paulatinamente el antipsicótico instalado al mismo tiempo que se instala paulatinamente el segundo antipsicótico o, mantener la dosis completa del primer antipsicótico, instalar el segundo antipsicótico y luego retirar el primero (123).

También ha sido discutido el concepto de “neuroleptización rápida”, que se refiere a la instalación rápida de dosis altas de antipsicóticos en el tratamiento de episodios agudos. El PORT (“The Schizophrenia Patient Outcomes research Team”)(112) no recomienda esta estrategia de instalación de fármacos antipsicóticos, ya que no ha probado ser más efectiva que el instalar los antipsicóticos de forma gradual, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, pero sí ha demostrado una mayor tasa de efectos adversos. Esto no es lo mismo que titular el antipsicótico rápidamente desde la dosis de inicio a una dosis terapéutica, cosa que sí es deseable en la mayoría de los casos. En general la velocidad de la titulación del medicamento dependerá de la tolerancia del paciente a la droga (123).

Es importante considerar también en el tratamiento, que existe evidencia que muestra que pacientes que no han utilizado previamente antipsicóticos y pacientes cursando su

primer episodio psicótico, tienden a responder a dosis de antipsicóticos cercanas al límite inferior de las dosis recomendadas (123,163,164). Por ello en estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con dosis habitualmente menores a las mínimas terapéuticas e ir ajustando gradualmente en relación al efecto clínico y a la tolerancia del paciente. Esta consideración es particularmente importante en pacientes cursando un primer episodio psicótico, en que se debe ser especialmente cuidadoso con las dosis de inicio y la titulación del fármaco.

## **b. Tratamiento de Fase de mantención**

Durante la fase de mantención de la esquizofrenia, es decir cuando se ha alcanzado una disminución significativa o la remisión de los síntomas y un nivel de funcionalidad adecuado, el objetivo central es evitar las recaídas y potenciar la adecuada integración social. Desde el punto de vista farmacológico, varias revisiones sistemáticas apoyan que los antipsicóticos son más efectivos que el placebo en prevenir recaídas en pacientes con esquizofrenia. Y del mismo modo se ha explorado que el mantener el tratamiento antipsicótico en pacientes esquizofrénicos es más efectivo en la prevención de recaídas que el interrumpir el tratamiento luego de un periodo de estabilización (125,133,165-167). Si bien de paciente a paciente por diferentes razones pueden cambiar las recomendaciones específicas, en términos generales se recomienda no suspender el tratamiento antipsicótico a personas con esquizofrenia estables en fase de mantención de la enfermedad. En casos en que por razones justificadas se decida con el usuario suspender el tratamiento farmacológico, ello nunca debe implicar que concadenadamente se suspendan los tratamientos psicológicos, psicosociales ni los controles médicos. En los casos en los que a un paciente se le suspenda la medicación antipsicótica se deben mantener los controles médicos periódicos, evaluar en ellos dirigidamente signos y síntomas que pudiesen indicar una recaída precoz. Se debe hacer además un esfuerzo especial para psicoeducar al paciente y a su familia para la consulta precoz, en caso de reaparecer sintomatología psicótica.

Si bien escapa al alcance de esta guía el manejo específico de las comorbilidades tanto médicas como psiquiátricas es importante mencionar que ellas deben ser sistemáticamente evaluadas y tratadas, dado que ellas podrían contribuir a una mala respuesta clínica, al abandono de tratamiento o a la recaída a un episodio agudo.

## **i. Adherencia al tratamiento**

En esta fase también es importante chequear de forma sistemática la adherencia de las personas al tratamiento. La buena adherencia al tratamiento contribuye a mantener buenos resultados clínicos, a disminuir el riesgo de recaídas y de re hospitalizaciones y por tanto a disminuir los costos asociados.

Hay diversos estudios que han evaluado la adherencia al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia. No hay evidencia robusta en relación a factores que se asocian a mejores o peores niveles de adherencia. Una revisión sistemática encontró que pacientes con una mejor actitud hacia la farmacoterapia y hacia su enfermedad presentaban mejores resultados clínicos (168). En otra revisión, la falta de apoyo social y familiar fueron contribuyentes importantes a la no adherencia, y aparecen de nuevo las actitudes de los pacientes como contribuyentes a la adherencia pero se agregan las actitudes de los equipos de salud tratantes (169). Se han planteado como estrategias para potenciar la adherencia de los pacientes los incentivos financieros (170-172) y la aplicación de instrumentos para determinar adherencia de forma de implementar acciones específicas sobre aquellas personas que tienen un mayor riesgo de no adherir adecuadamente a la medicación (173). Un estudio que combinó los datos de CATIE y de EUFEST, estudios específicamente diseñados para evaluar el tratamiento con antipsicóticos en personas con esquizofrenia, mostró que en esa muestra las principales razones para no adherir a la farmacoterapia fueron la comorbilidad con abuso de sustancias, altos niveles de hostilidad y fallas cognitivas (174).

Desde la perspectiva de los usuarios una revisión sistemática reciente el estigma asociado y las dificultades económicas son razones que en muchas ocasiones explicarían la no adherencia a los antipsicóticos en pacientes que adhieren sólo por temor o coerción. En la mayoría de los pacientes la adherencia o no adherencia se explica por una combinación de factores relacionados a la percepción de eficacia de la medicación, a los efectos adversos y a como el utilizar medicamentos se relaciona a creencias personales o religiosas (175).

Se ha visto también que la satisfacción de los pacientes con el tratamiento se asocia al uso de antipsicóticos atípicos y a la participación en terapias psicosociales. Ambas cosas sugieren que los pacientes se sienten más satisfechos cuando perciben que el tratamiento que reciben es más pro activo (176). Sin embargo, otro estudio mostró que el uso de medicación antipsicótica, aunque efectiva en la mejoría sintomática, en sí misma no variaba significativamente la satisfacción de los pacientes con la vida en general (177).

## **ii. Antipsicóticos de depósito**

Los antipsicóticos de depósito son antipsicóticos inyectables de liberación prolongada, que requieren ser aplicados cada dos a cuatro semanas para mantener niveles plasmáticos estables de medicación. Fueron originalmente diseñados para pacientes con buena respuesta a antipsicóticos orales, pero con mala adherencia a la farmacoterapia oral, de manera de evitar recaídas y hospitalizaciones causadas por el cese de la

medicación. El efecto adverso más común de estos fármacos son reacciones locales a la inyección, como enrojecimiento y dolor (178).

Una revisión reciente, muestra que en pacientes cursando un primer episodio de esquizofrenia no existe evidencia suficiente para determinar si los antipsicóticos de depósito serían una mejor o peor alternativa de tratamiento en términos de efectividad que los antipsicóticos orales en pacientes con un primer episodio psicótico (179). Es deseable mayor investigación de este aspecto.

### **iii. Remisión**

Cuando se habla de resultados esperados del tratamiento, el concepto que más habitualmente se invoca es el de remisión, meta terapéutica habitual en el tratamiento de los pacientes. Si bien no existen consensos para definir remisión, el concepto en general se refiere a un estado en que el individuo no presenta sintomatología o presenta síntomas mínimos que no interfieren significativamente en su conducta. Algunos consensos exigen que el cese de la sintomatología se prolongue al menos por un periodo de al menos 6 meses. Sin embargo, en el tiempo, este concepto ha parecido muy reducido para dar cuenta de las metas a las que se quiere llegar junto al usuario. Si bien la disminución de los síntomas, e idealmente su eliminación, siempre serán objetivos deseados, cuando miramos sólo la remisión sintomática como meta terapéutica, este concepto no incorpora otros aspectos de la vida del individuo tanto e incluso más importantes. Hace falta al evaluar la respuesta al tratamiento la incorporación del nivel de funcionamiento de la persona y de su capacidad de retomar funcionamientos sociales y lograr una integración social plena.

### **iv. Recuperación (recovery)**

Por estas razones, varios grupos han ido desarrollando en paralelo el concepto de recovery (recuperación). Este concepto puede ser definido como un estado de recuperación física, psíquica y social de las funciones del día a día (180). Este enfoque destaca por ser tanto a un proceso como un resultado, y postular como deseables en términos de la recuperación de las personas logros medidos en términos de funcionamientos, calidad de vida, bienestar, inclusión e independencia (180-186). La recuperación, desde esta perspectiva no es sólo la remisión sintomática, sino el alcanzar un nivel adecuado de funcionamiento social, incluyendo el aspecto laboral, y satisfacción personal. Los principales pilares del recovery son el optimismo en relación a la recuperación de la esquizofrenia, la importancia del acceso a empleo y del empoderamiento de los usuarios en relación a su propio proceso de recuperación (186). Dentro de los factores que se ha visto contribuyen a lograr la recuperación, se encuentran la capacidad de ajuste, afrontamiento y reevaluación, la forma de responder a la

enfermedad, el apoyo social, las relaciones cercanas y el pertenecer. Al revés, los factores que dificultarían la recuperación son el aislamiento y las interacciones negativas con otros, barreras internas, la desesperanza y la incertidumbre (187).

Una revisión reciente que intenta determinar la cantidad de pacientes que efectivamente logra una recuperación en los términos en que la estamos definiendo, encontró que sólo uno de cada siete pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia logra una recuperación adecuada (184). Tenemos por delante grandes desafíos en términos de lograr la recuperación de los pacientes, no sólo en términos de alcanzar la remisión sintomática, sino también de alcanzar un grado de funcionamiento e inclusión que les permita acceder a una buena calidad de vida y alcanzar bienestar. En ello es muy importante la acción contra el estigma, tanto a nivel social y dentro de los servicios de salud.

## 10. ASPECTO CLÍNICO: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

Los antipsicóticos son la primera línea de tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Al utilizarlos, muchos pacientes logran mejorías sustanciales de su sintomatología, sin embargo, existe un grupo, que podría ser entorno al 30% de los pacientes con esquizofrenia, que no alcanzan los resultados deseados con el uso de antipsicóticos. Como ya se había mencionado previamente, la esquizofrenia se define como resistente cuando la persona no logra una mejoría clínica satisfactoria pese al uso de al menos dos antipsicóticos diferentes en forma secuencial, en dosis adecuadas y por un tiempo suficiente (al menos seis semanas). No son válidos los ensayos con antipsicóticos que hayan debido interrumpirse debido a los efectos adversos antes de llegar a dosis terapéuticas o a los que por diferentes razones no hayan alcanzado la duración temporal requerida. Se ha acordado que al menos uno de ellos debe ser un antipsicótico atípico (125,188). Si bien en algunas guías de práctica clínica internacionales se sugiere que el ensayo puede ser más breve que seis semanas, la mayoría concuerdan en los criterios citados (112,125,151,189).

Antes de declarar que una persona sufre de una esquizofrenia resistente se debe descartar que la causa de la mala respuesta clínica sea una mala adherencia a fármacos u otra razón sobre la que sea posible intervenir específicamente, por ejemplo, la comorbilidad con abuso de alcohol o sustancias u otros trastornos psiquiátricos. También se debe considerar que hay fármacos que administrados concomitantemente a los antipsicóticos alteran la biodisponibilidad de estos últimos, al igual que lo hace el consumo de tabaco. También se debe considerar optimizar el tratamiento no farmacológico que se encuentra recibiendo el paciente. Todos estos pasos son importantes, dado que la alternativa siguiente es el uso de Clozapina, la cual presenta potenciales efectos adversos graves. En términos generales las alternativas para pacientes que no responden al uso de Clozapina son la terapia electroconvulsivante, la potenciación de antidepresivos u otros fármacos, o la adición de un segundo antipsicótico a la Clozapina (190).

En esta guía no se tratará en profundidad ni el uso de Clozapina ni el de terapia electroconvulsivante, ya que cada uno de estos tratamientos poseen normativas técnicas específicas que los regulan y a las cuales se debe remitir previo a la aplicación de ellos.

### a. Clozapina

La Clozapina es un fármaco antipsicótico que surge en la década de los setenta. Fue retirada del mercado precozmente luego de su lanzamiento por su riesgo de generar agranulocitosis y luego re-introducida en la década de los ochenta dada su efectividad, pero con requerimientos específicos en términos de la necesidad de monitorización de los pacientes que la utilizaban. La Clozapina es efectiva en el tratamiento de aquellas personas con mala respuesta a otros antipsicóticos y para personas que presentan una esquizofrenia que se acompaña de ideación suicida o conducta autoagresiva persistente (191). Este fármaco presenta un perfil de efectos

adversos particular, con algunas diferencias del resto de los antipsicóticos. Entre ellos destaca el riesgo de agranulocitosis, razón por la que a las personas usuarias de Clozapina se les debe realizar un hemograma de forma periódica para monitorizar el funcionamiento medular. También se ha visto que, en especial al inicio del tratamiento, la Clozapina puede causar miocarditis, cuadro al que también se debe estar atento de forma de detectar tempranamente síntomas sugerentes de su aparición e implementar de forma rápida las estrategias terapéuticas necesarias. Junto a ello, al utilizar Clozapina se debe estar atento al riesgo de convulsiones, neutropenia y efectos metabólicos como obesidad, alteraciones de la glucosa y dislipidemia.

No se conocen con claridad los mecanismos por los cuales la Clozapina logra mayores efectos clínicos que otros antipsicóticos. Se ha postulado su unión a receptores D1, D2, D3, D4 y D5 de dopamina, y a receptores de histamina, acetilcolinérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos. Se estima que la biodisponibilidad de la Clozapina es de un 60 a 70% de la dosis administrada y que posee una vida media aproximada de 14 horas, lo que sin embargo se sabe es altamente variable entre individuos. Su principal metabolito activo es la Norclozapina que parece no tener actividad terapéutica.

La dosis de inicio de Clozapina es habitualmente de 12,5 a 25 mg./día, con una posología de dos a tres veces al día, y de ser bien tolerada puede irse aumentando gradualmente, hasta 600 mg., excepcionalmente hasta 900 mg.

La dosis de Clozapina es posible de ser ajustada de acuerdo a mediciones de niveles plasmáticos. Este tema se desarrolló a través de una búsqueda específica de evidencia, la cual se encuentra desarrollada en profundidad más adelante en la guía. De esa búsqueda se concluye que evidencia de baja calidad apunta a una buena correlación en la mayoría de los pacientes entre la dosis prescrita de Clozapina y los niveles plasmáticos alcanzados. Es por esto que sólo se recomienda el uso de niveles plasmáticos en casos de mala respuesta clínica a dosis adecuadas, sospecha de toxicidad con la Clozapina o sospecha de mala adherencia al fármaco.

La FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos, recomienda realizar a todos los pacientes que inician tratamiento con Clozapina un hemograma semanal durante los primeros 6 meses de tratamiento, quincenal durante los siguientes 6 meses de tratamiento y luego mensual durante todo el tiempo de duración del tratamiento (191).

En la norma técnica chilena (192), en cambio se indica hemograma semanal durante las primeras 18 semanas de tratamiento y luego mensual durante el tiempo que dure el tratamiento con Clozapina. El manejo de la agranulocitosis (alarma 3), requiere de manejo especializado. Se recomienda que al iniciar Clozapina a un paciente, en paralelo a su instalación, se disminuya progresivamente cualquier otro antipsicótico que el usuario pueda estar utilizando. En la norma técnica actual se recomienda medir niveles plasmáticos de Clozapina sólo en aquellos pacientes en los que no se alcance un resultado clínico adecuado luego de alcanzar dosis máxima, es decir 900 mg. al día de Clozapina. Actualmente contamos con un laboratorio con la capacidad de medir

niveles plasmáticos de Clozapina, que es el laboratorio del Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak.

## **b. Agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina**

Ésta es una estrategia que ha sido planteada en pacientes que no responden adecuadamente a la instalación de Clozapina. La búsqueda y el desarrollo in extenso de esta pregunta aparecen al final de la presente guía, sin embargo, la evidencia con la que actualmente contamos no muestra que agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina muestre efectividad en términos de la respuesta clínica de los pacientes. Se debe considerar que los antipsicóticos son medicamentos de alto costo, que su uso tiende a ser por periodos prolongados y que ellos presentan efectos importantes, por lo que la decisión de agregar un segundo antipsicótico debe ser evaluada cuidadosamente de paciente en paciente.

## **c. Aumentación con otras familias de medicamentos de los fármacos antipsicóticos**

Otra alternativa que se ha postulado para la esquizofrenia resistente, diferente al uso de Clozapina, es el potenciar a los antipsicóticos con otras familias de medicamentos. Ésto no es lo mismo que adicionar un medicamento de una familia diferente porque el paciente lo requiera para tratar síntomas concomitantes, sino el utilizar estos fármacos con el exclusivo fin de aumentar la acción clínica de los antipsicóticos. Se han testeado diferentes alternativas de fármacos para potenciar el efecto de los antipsicóticos, pero ninguna estrategia ha resultado claramente efectiva. La evidencia en relación a estos ensayos es escasa y de mala calidad, por lo que tampoco se puede descartar que esa sea la causa de la no demostración de efectividad de las diferentes estrategias.

Existen estudios de potenciación de antipsicóticos con antidepresivos, en especial inhibidores de la recaptura de serotonina, Trazodona y Mirtazapina. Los antidepresivos podrían potenciar el efecto de los antipsicóticos obteniéndose resultados positivos en particular sobre los síntomas negativos, (193-196).

También se ha propuesto que podrían actuar como potenciadores de los antipsicóticos fármacos como el Topiramato, que potenciaría tanto la respuesta clínica, como ayudaría a controlar el alza de peso (197-201). Los glutamatérgicos y la Lamotrigina son otros dos ejemplos de medicamentos que se han utilizado para potenciar antipsicóticos, pero sin la suficiente evidencia aún acerca de su efectividad que nos permita sacar conclusiones claras en relación a su utilidad (202-204).

#### **d. Terapia electro convulsiva (TEC)**

La terapia electroconvulsiva tiene una norma técnica particular que regula su aplicación. Sin embargo, podemos decir que la terapia electroconvulsiva es un procedimiento en el que se administra una breve corriente eléctrica para generar una convulsión. Esto ocurre bajo anestesia general y relajación muscular de acuerdo a la norma de terapia electroconvulsiva modificada.

De acuerdo a la guía NICE de terapia electro convulsiva (205), sus indicaciones son en depresión grave y refractaria y/o con riesgo vital, episodio de manía grave y prolongada, y catatonía. Este tratamiento surge desde la observación de que algunos pacientes que sufrían de convulsiones mejoraban temporalmente luego de ellas. Inicialmente se utilizaron fármacos para producir las convulsiones, pero en 1938 comenzó a utilizarse la corriente eléctrica para esto. Recién en 1950 comenzó a utilizarse la anestesia para minimizar los efectos que la inducción de convulsiones generaba (por ejemplo, anoxia y fracturas) (206).

Si bien se han documentado diferentes cambios que sufre el sistema nervioso central luego de recibir terapia electroconvulsiva, aún no es claro cuál es el mecanismo de acción a través del cual el TEC actúa.

Es muy importante considerar que existen indicaciones específicas que se deben cumplir antes de indicar TEC a un paciente, en términos de la adecuación de la indicación del tratamiento, del establecimiento de una línea de base cognitiva del usuario, hacer una evaluación médica completa y tratar cualquier condición que pudiese empeorar con el uso de terapia electroconvulsiva y contar con el consentimiento informado del paciente, siempre que esto sea posible. Debemos hacer hincapié en que la terapia electroconvulsiva tiene indicaciones muy específicas y que no debe ser aplicada en pacientes que no las cumplan (207). Las indicaciones de la terapia electroconvulsiva, incluidas en la norma técnica chilena, están en proceso de actualización de acuerdo a la evidencia actual.

También es importante evaluar los fármacos que el paciente se encuentre tomando. Existen varios medicamentos que pueden continuarse al realizarse TEC, incluyendo los antipsicóticos y otros que deben suspenderse pues interfieren con el procedimiento, como lo son los benzodiazepinas y los anticonvulsivantes.

No existe un número estándar de sesiones que deban ser prescritas a un paciente particular, aunque la mayoría de los pacientes requiere entre 6 y 12 sesiones (208). Las técnicas de aplicación son tratadas en la norma técnica de uso de Terapia Electroconvulsiva.

Se debe estar atento a las posibles complicaciones de la terapia electroconvulsiva, en especial a las alteraciones cognitivas particularmente en la memoria. Los efectos cognitivos inmediatos posteriores al TEC tienden a ir mejorando en los días subsiguientes, pero es posible que no se recuperen completamente. Los principales efectos cognitivos de la terapia electroconvulsiva son la confusión aguda, amnesia anterógrada (dificultad para retener información recientemente

adquirida) y amnesia retrógrada (olvido de eventos ya vividos). Ésto es algo de lo que es importante informar a los pacientes previo a la aplicación de la terapia electroconvulsiva y para su consentimiento informado. También podrían producirse daños en la lengua y los dientes, fracturas, neumonías por aspiración, y otros a los que se debe estar atento.

### **e. Uso de Terapia electroconvulsiva asociada a Clozapina en pacientes resistentes**

Esta es una estrategia que se ha identificado en pacientes que no responden adecuadamente al uso de Clozapina. Para esta pregunta se hizo una búsqueda en profundidad la cual aparece detallada al final de la presente guía. En síntesis, evidencia de moderada calidad muestra que el TEC aumenta la respuesta a tratamiento de pacientes recibiendo Clozapina. La evidencia disponible no permite discernir si la adición de TEC a Clozapina disminuye los requerimientos de hospitalización. Tampoco es claro qué tan seguro es asociar ambos tratamientos, en particular en términos de los efectos cognitivos, por lo que se sugiere que en los casos en que clínicamente se determine intentar esta combinación se tomen todas las precauciones y se monitoricen de cerca los efectos adversos posibles (209,210).

Como puede extraerse de todo lo ya descrito, no existe una única estrategia para enfrentar a los pacientes que presentan una esquizofrenia resistente. Existe bastante acuerdo en relación a la primera opción de tratamiento en la esquizofrenia resistente, el uso de Clozapina. Sin embargo, en pacientes que no responden adecuadamente tampoco a la Clozapina se abre la puerta a diferentes alternativas terapéuticas, todas con niveles de evidencia moderados a bajos. La definición de qué alternativa, en particular, elegir en un paciente específico, debe efectuarse utilizando criterios clínicos e involucrando al paciente y a su familia en la decisión.

## **11. ASPECTO CLÍNICO: TRATAMIENTO PSICOLÓGICO Y PSICOSOCIAL DE LA ESQUIZOFRENIA**

Los tratamientos psicológicos y psicosociales en la psicosis han ido ganando en importancia en los últimos treinta años, en particular debido al reconocimiento de la importancia de los procesos psicológicos en términos del inicio del cuadro y del manejo del impacto psicológico de este tipo de diagnóstico en los pacientes (125). Además, ha sido cada vez más clara la necesidad de potenciar intervenciones que favorezcan la reinserción educativa, laboral y social de los usuarios, cosas que la farmacoterapia por sí sola no permite alcanzar.

En la década de los sesenta surgen las intervenciones conductuales, luego la psicoeducación y las intervenciones familiares, y en el último tiempo la terapia cognitivo conductual y la remediación cognitiva se han posicionado con fuerza dentro de las alternativas terapéuticas para los pacientes con esquizofrenia. Junto a ello, ha crecido el reconocimiento a la importancia del tratamiento multidisciplinario y al enfoque psicosocial y comunitario, definiéndose como objetivos del tratamiento ya no sólo la remisión sintomática, sino que también una adecuada integración social.

Si bien existen una multiplicidad de acercamientos psicológicos y psicosociales posibles, siguiendo la línea de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de las Personas desde el Primer Episodio de Esquizofrenia del año 2009 (108), se utilizará el marco de la guía NICE, desarrollada por el National Collaborating Centre for Mental Health (125), en términos de los acercamientos desarrollados en esta guía.

### **Tipos de acercamientos terapéuticos**

#### **a. Terapia de Adherencia**

La falta de adherencia a la medicación es causa importante de mala respuesta, dificultad para el manejo de los síntomas y recaídas (211). Hay estudios que muestran que alrededor de la mitad de los pacientes que sufren de esquizofrenia no adhieren adecuadamente a las intervenciones farmacológicas, y que la implementación de terapias de adherencia, que incluyen elementos de la terapia cognitivo - conductual, de entrevista motivacional y de psicoeducación podrían ayudar a mejorar las tasas de adherencia (212,213). Ésto lo haría evaluando la historia de la enfermedad y del uso de medicamentos del paciente, explorando sus ambivalencias en relación al tratamiento, a la farmacoterapia y al estigma e interviniendo para cambiar las actitudes negativas en relación a la medicación.

La terapia de adherencia se ha definido como cualquier programa basado en la interacción entre el equipo tratante y la persona en tratamiento, que implique la entrega de ayuda, soporte, información y estrategias de manejo para mejorar la adherencia a la medicación y/o prevenir recaídas (125). Se encontró una revisión sistemática del año 2014, que concluye que la terapia de adherencia no aumenta la tasa de adherencia a la medicación en relación al tratamiento habitual o a los controles, sin embargo, se hace notar que la tasa basal de adherencia de los pacientes estudiados era alta. Por ello sugiere que hace falta más evidencia en relación a la efectividad de la intervención en pacientes que basalmente tienen menos niveles de adherencia (214).

Dadas estas recomendaciones no es clara la utilidad de ofrecer terapia de adherencia rutinariamente a los usuarios con esquizofrenia.

## **b. Terapia de Arte**

La arteterapia es un tipo de intervención terapéutica que permite a los pacientes explorar su mundo interno de una forma poco amenazante a través de una intervención terapéutica que utiliza elementos del arte, tanto plásticos como musicales, drama y movimiento. Fue desarrollada principalmente en pacientes hospitalizados, y se usa preferentemente en aquellos pacientes para los cuales la terapia verbal es difícil (215).

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane del 2005 (215) mostró un efecto pequeño pero favorable en los pacientes tratados con arte terapia, mismo resultado que mostró una revisión sistemática del año 2012 en términos de rehabilitación psicosocial de pacientes con esquizofrenia (216). La guía NICE reporta que la arte terapia es efectiva en la disminución de síntomas negativos en comparación con grupos control, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

Dada la evidencia presentada, es recomendable ofrecer arteterapia a los pacientes con esquizofrenia en cualquier fase de la enfermedad. Sin embargo, se debe considerar que la arteterapia debe ser efectuada por profesionales competentes, con entrenamiento específico para efectuar este tratamiento.

## **c. Terapia Cognitivo Conductual (TCC)**

La terapia cognitivo - conductual (TCC), es un tipo de aproximación terapéutica que se caracteriza por intentar ligar los síntomas o alteraciones conductuales de una persona con cogniciones o pensamientos que los subyacen. La TCC fue desarrollada inicialmente por Beck para el manejo de trastornos depresivo, pero actualmente se utiliza en un amplio rango de

cuadros clínicos. En este tipo de terapia es particularmente importante que su aplicación sea desarrollada por terapeutas entrenados formalmente en la técnica.

Una revisión de la Colaboración Cochrane del año 2012, comparó la terapia cognitivo - conductual con otras aproximaciones terapéuticas en pacientes portadores de esquizofrenia. Concluyó que no existe evidencia “clara y convincente” en términos de que la terapia cognitivo conductual presente ventajas sobre otras intervenciones psicoterapéuticas (217,218). Por su parte, la guía NICE en una revisión independiente encontró que la TCC era efectiva en disminuir la re-hospitalización en los 18 meses siguientes al término de las sesiones al mismo tiempo que en disminuir el tiempo de hospitalización. También se mostró modestamente efectiva en términos de la reducción de la sintomatología y del mejoramiento del funcionamiento social a los 12 meses de terminada la terapia.

En nuestra realidad local es importante considerar la escasa cantidad de terapeutas formalmente entrenados en la aplicación de TCC.

#### **d. Rehabilitación Cognitiva**

La rehabilitación cognitiva es una aproximación que se basa en que las alteraciones neuro cognitivas de la esquizofrenia serían importantes moduladoras de la discapacidad que produce la enfermedad. Si bien aún no hay claridad acerca de la etiología exacta de esos déficit, sí es posible definir que ellos incluyen principalmente (219):

- Atención y vigilancia
- Velocidad de procesamiento de la información
- Memoria de trabajo
- Memoria y aprendizaje verbal
- Memoria y aprendizaje visual
- Comprensión verbal
- Cognición social

Sabemos que los tratamientos farmacológicos tienen un efecto leve a moderado en los síntomas cognitivos, por lo que en los últimos 40 años se han desarrollado diferentes programas de rehabilitación cognitiva que apuntan directamente a mejorar estas alteraciones. Existe una multiplicidad de programas e intervenciones con diferentes niveles de complejidad que apuntan a mejorar la función cognitiva de los pacientes en cualquiera de las áreas descritas.

La evidencia acerca de la efectividad de intervenciones de rehabilitación cognitiva es escasa, y sería deseable contar con más estudios que incluyeran el seguimiento a largo plazo de los pacientes para realizar recomendaciones adecuadas. Varias revisiones sistemáticas, acerca de la rehabilitación cognitiva en personas con esquizofrenia, muestran que esta intervención no

presenta una efectividad clara en términos de mejorías cognitivas. Sin embargo, parece ser que cuando es aplicada en pacientes que han iniciado recientemente el episodio psicótico sus efectos son algo mejores en términos del déficit cognitivo. También parece ser que sus resultados mejoran cuando se aplica como parte de un programa de rehabilitación amplio y que abarca diferentes áreas de funcionamiento (125,220–222).

### **e. Terapia de Apoyo**

La terapia de apoyo surge de los trabajos de Carl Rogers en la década de los cincuenta, como una reacción a las escuelas psicoanalíticas y conductuales. Rogers aceptaba explícitamente la importancia del mundo interno emocional de los pacientes (a los cuales denomina clientes), sin embargo, su terapia se basa más bien en las experiencias realmente vividas por la persona más que en ideas de impulsos inconscientes y defensas. La psicoterapia de apoyo no tiene una estructura claramente definida, sino que funciona más como un concepto paraguas que engloba a múltiples intervenciones con una flexibilidad de modalidades de entrega en términos de número y duración de las sesiones. Por esta misma razón se topa en algunos de los elementos que utiliza con otros tipos de terapia. En términos generales podemos decir que la terapia de apoyo se caracteriza por ser no directiva y/o centrada en la relación, con un contenido principalmente definido por el usuario (125).

Una revisión reciente de la Colaboración Cochrane, del 2015 (223) que estudió los efectos de la terapia de apoyo en comparación al tratamiento habitual en pacientes esquizofrénicos, no mostró ventajas significativas del uso de terapia de apoyo por sobre otros tipos de terapia en pacientes con esquizofrenia, destacando que no existe suficiente evidencia de calidad. Esta es la misma conclusión a la que llega una revisión independiente del grupo NICE (125), que a su vez hace notar que en varios de los estudios evaluados la terapia de apoyo se utiliza como comparador de la intervención con otros tipos de terapia.

### **f. Intervención Familiar**

Las intervenciones familiares en esquizofrenia surgen desde las corrientes conductuales y sistémicas, y tiene habitualmente como foco el apoyar a las familias de personas que sufren de esquizofrenia. El objetivo es ayudar a las familias a manejar de mejor forma las dificultades propias de la relación con el paciente con psicosis, disminuyendo los niveles de estrés, mejorando las formas de comunicación, la alta expresividad emocional, el manejo de conflictos e intentando por estas vías disminuir las recaídas de los usuarios.

La evidencia actualmente disponible muestra que las intervenciones familiares son efectivas en el tratamiento de la esquizofrenia, particularmente en términos de la disminución de recaídas. Es deseable incluir al paciente que cursa con esquizofrenia dentro de la terapia familiar. La intervención debe hacerse en varias sesiones, estructuradas incluyendo elementos específicos de apoyo, de manejo de crisis y psicoeducación (125,224-229).

## **g. Terapia Psicodinámica y Psicoanalítica**

Surgen de los trabajos de Sigmund Freud desarrollados a principios del siglo XX. Se basan en la idea de la existencia de un mundo inconsciente y preconscious en los que viven sentimientos e ideas demasiado dolorosos para ser conscientes de ellos. Por tanto, existirían una serie de mecanismos de defensa que nos protegerían de ser conscientes de ellos, y el trabajo del terapeuta en este enfoque sería "hacer consciente lo inconsciente" de forma de generar sanación de síntomas y un mayor control sobre la propia vida. Si bien inicialmente se utilizó este enfoque terapéutico para el manejo de la psicosis, previo al surgimiento de los fármacos antipsicóticos, posteriormente se postuló que no sería un enfoque de utilidad para este tipo de pacientes. Actualmente algunas corrientes psicodinámicas, que utilizan elementos del psicoanálisis, pero no toda la técnica que este prescribe, se han focalizado en el tratamiento de pacientes psicóticos.

Pese a esos esfuerzos, existe escasa evidencia de la efectividad de intervenciones psicodinámicas y psicoanalíticas en pacientes con esquizofrenia, y la evidencia que existe no es clara en mostrar resultados positivos con el uso de estas aproximaciones (230,231). Por esta razón la guía NICE no recomienda implementar terapias de orientación psicoanalítica en pacientes cursando esquizofrenia.

## **h. Psicoeducación**

La psicoeducación, literalmente, implica el proveer de información y educación a un usuario acerca de su diagnóstico, tratamiento, derechos, estrategias de afrontamiento y pronóstico. Al proveer a los pacientes y a sus familias con información de calidad se los empodera para opinar y participar en decisiones relacionadas a su tratamiento.

Al revisar la literatura, no hay evidencia robusta que apoye la ventaja de generar intervenciones psicoeducativas sobre los pacientes. Podría haber una leve mejoría en términos de recaídas, adherencia a medicamentos y re hospitalización (232) en estudios de calidad limitada. En muchos estudios no es fácil distinguir entre una psicoeducación estructurada y la simple entrega de información. Sin embargo, la psicoeducación es una intervención costo - efectiva y sencilla por lo que administrarla de forma sistemática a los pacientes y a sus familias es algo deseable y que

contribuye a cumplir con el deber de información y satisfacer el derecho a recibirla por parte de los usuarios. En el anexo 5 se muestra como ejemplo el esquema general del modelo de intervención psicoeducativa desarrollado por el sector 1 del Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak.

## **i. Entrenamiento de Habilidades Sociales**

Definida como una intervención psicosocial estructurada, individual o grupal que apunta a potenciar el funcionamiento social y reducir la ansiedad y las dificultades en situaciones sociales. Incluye evaluación de la conducta relacionada con una gama de habilidades sociales e interpersonales, con énfasis en la comunicación verbal y no verbal, la capacidad del individuo para percibir y procesar señales relevantes y para responder a y proporcionar el refuerzo social apropiado.

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane del año 2015, muestra que el entrenamiento en habilidades sociales podría ser una intervención efectiva en prevenir recaídas y mejorar las habilidades sociales de pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, la evidencia en esta aproximación terapéutica es escasa, y es deseable el desarrollo de mayor evidencia que evalúe específicamente esta intervención. Además, destaca que la mayoría de los estudios evaluados fueron desarrollados en China, por lo que como el entrenamiento en habilidades sociales se desenvuelve en otros contextos culturales es algo que también sería deseable desarrollar (233). La guía NICE por su parte, en una revisión independiente, no encontró evidencia que sugiera que el entrenamiento en habilidades sociales sea efectivo en la mejora de resultados críticos, por lo que no lo recomiendo para la utilización de rutina (125).

## **j. Reinserción laboral y educacional**

Además de las intervenciones mencionadas, es importante considerar la importancia de implementar estrategias precoces para la reinserción educacional y laboral de los pacientes.

Las estrategias deben ser específicamente desarrolladas para cada paciente considerando sus necesidades y condiciones particulares. La reinserción es una parte central del tratamiento dado que es un elemento clave para lograr una adecuada integración social de los usuarios.

En la literatura diversos estudios evalúan la inserción laboral en pacientes con esquizofrenia. Una revisión sistemática reciente estima que entre un 4 y un 50.4% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tienen un empleo, aunque los estudios en los que se basa difieren importantemente. Los factores individuales que se asocian a desempleo con mayor claridad son personas de mayor edad, sexo femenino y bajo nivel educacional. Dentro de los factores ambientales se asocia a la empleabilidad la exposición a programas de apoyo vocacionales (234).

El modelo tradicional de “entrenamiento y colocación”, diseñado para discapacidades físicas no ha sido efectivo para personas con enfermedades mentales. Los programas vocacionales lograron resultados satisfactorios en mantener usuarios en trabajos competitivos con el empleo con apoyo y posteriormente con la colocación individual y apoyo “individual placement and support”, (IPS). Se debe considerar siempre una evaluación particular de los pacientes, previo a la determinación de los objetivos a alcanzar en términos de empleo, ya que no toda persona con una discapacidad psíquica es capaz de enfrentar un empleo competitivo. Por ésto, continúan y continuarán existiendo pacientes con requerimientos de empleos protegidos (235).

Se han desarrollado en el mundo estrategias y programas específicos para el apoyo del empleo en estos pacientes, los que han mostrado resultados positivos, en términos de lograr empleo (236,237) y se ha encontrado que el poseer un empleo también se ha asociado positivamente a mejoras en la autoestima, severidad de los síntomas, hospitalización y mejora en la calidad de vida en personas con esquizofrenia (238-241). Pese a ésto, el apoyo en el empleo sigue siendo un desafío en nuestro país, en especial en términos de políticas intersectoriales articuladas con salud que lo permitan.

Uno de los modelos, utilizado mayormente en el ámbito de la intervención ocupacional en esquizofrenia, es el Modelo de Ocupación Humana (MOHO). Este modelo basado en la ocupación, considera la perspectiva del usuario para abordar su problemática, identificando sus necesidades y recursos en pro de una óptima rehabilitación. El MOHO interpreta a los seres humanos como sistemas abiertos y dinámicos, conceptualizando a la persona como un sistema compuesto por tres subsistemas que se encuentran altamente ligados entre sí: volición, habituación y capacidad de desempeño. Ahora bien, en la esquizofrenia vista se afectan los tres componentes principales; la habituación, donde existe un considerable deterioro en la rutina y pérdida de roles, la ejecución, alterando diferentes habilidades, entre ellas las de comunicación e interacción social y, por último, la volición, donde la persona pierde interés en diferentes ámbitos de su vida, provocando la dificultad en el planteamiento de metas y una alteración en la causalidad personal

Las principales problemáticas se traducen en las diferentes áreas de la ocupación, entre ellas identificamos las Actividades de la Vida Diaria (AVDB), Actividades Instrumentales de Vida Diaria (AVDI), Descanso y Sueño, Educación, Trabajo, Juego, Ocio y Tiempo Libre, y por último la Participación Social en un contexto temporal, físico y sociocultural.

La evaluación de Terapia Ocupacional ha de ir dirigida a recabar información sobre el nivel de participación de la persona en actividades relacionadas con los roles que configuran su identidad y el grado de equilibrio que existe con relación a las diferentes áreas ocupacionales, así como la influencia de los diferentes componentes ocupacionales (intereses, valores, sentido de capacidad personal, etc.).

Entre las evaluaciones mayormente utilizadas con este modelo se encuentran Entrevista histórica del desempeño ocupacional II (OPHI-II), Perfil de la participación ocupacional (MOHOST),

Evaluación de habilidades de comunicación e interacción (ACIS), Escala de impacto ambiental del trabajo (WEIS) y el Listado de Roles e Intereses (242,243).

## **12. ASPECTO CLÍNICO: CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO EN MUJERES EMBARAZADAS Y EN PERIODO DE LACTANCIA**

### **a. Consideraciones generales entorno al embarazo y la sexualidad de mujeres con esquizofrenia**

En términos generales, la evidencia con que contamos, en relación a mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, no proviene de estudios clínicos randomizados y controlados por las dificultades evidentes de efectuar este tipo de estudios. Mucha de la evidencia disponible para este grupo, proviene más bien de estudios observacionales, por lo que la calidad de la evidencia tiende a ser moderada a baja. Además, cabe destacar que la guía NICE, en la cual nos hemos basado en las otras secciones de esta guía, no incluye consideraciones en relación a las mujeres en periodo de lactancia y embarazo (125). Sí existe un capítulo con consideraciones especiales hacia este grupo de la población en la Guía de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (207), en una sección publicada recientemente el año 2015.

Si bien este capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva de los múltiples temas relacionados a la sexualidad y a la planificación familiar si existen algunos elementos que es necesario tener en consideración y relevar al tratar a mujeres portadoras de cuadros psicóticos.

En una revisión del año 1997, Laura Miller (244) refiere que las mujeres con esquizofrenia tienen altas tasas de abuso sexual, conductas sexuales de riesgo y embarazos no deseados. A ello se suma un mayor número de complicaciones obstétricas y posteriormente la necesidad de apoyos específicos para la crianza de sus hijos. Desde allí que la consejería en planificación familiar debe ser un elemento siempre presente en el tratamiento de hombres y mujeres portadores de esquizofrenia. La primera alternativa siempre deben ser los métodos anticonceptivos reversibles, considerando el respeto por los derechos humanos de estas personas y su dignidad. En el curso de la enfermedad alternan periodos en que las mujeres pueden experimentar limitaciones de su competencia con otros periodos en que son capaces de entender las diferentes opciones de manejo y decidir qué es lo que prefieren para ellas mismas. El estándar actual es la entrega de los apoyos necesarios para la toma de decisiones y no la sustitución en el ejercicio de los derechos. Es por ésto que, aunque existe una legislación que la autoriza y una norma técnica que regula los procedimientos de esterilización involuntaria, debe insistirse en que la esterilización sin consentimiento colisiona con los estándares internacionales de derechos humanos y debe considerarse como una medida extremadamente excepcional en casos que deben ser evaluados particularmente, y siempre buscando conocer las preferencias de la persona. Se ha visto que la

anticoncepción tiende a ser un tema acerca del cual las mujeres portadoras de esquizofrenia tienen menos información que otros grupos de mujeres y sobre el que reportan importantes obstáculos de acceso (245). Esto genera discriminación e incrementa el riesgo de embarazos no deseados, pero también abre una ventana de oportunidad para incluir de forma habitual dentro de la estrategia de tratamiento consejerías en temas de sexualidad. Si bien puede parecer obvio, cabe también destacar que ni la esterilización ni ningún método anticonceptivo protege a las mujeres del riesgo de abuso, y, de hecho, podrían incluso generar un mayor riesgo de verse expuestas a relaciones sexuales no consentidas dada la falsa seguridad que podría constituir para las familias de estas pacientes el que no presenten riesgo de embarazo.

En nuestro país exigen sistemas de protección a la infancia como el Chile Crece Contigo, a través del cual se presta apoyo a los padres en la crianza de sus hijos, sin embargo, no existen sistemas de apoyo específicos para el maternaje de mujeres que sufren de discapacidad psíquica e intelectual. Muchas veces el único apoyo que estas mujeres pueden recibir es el de sus familias, el cual en muchas ocasiones más que un apoyo para que ellas puedan desempeñar su rol de madres se traduce en la sustitución de la figura materna del niño. Otro estudio muestra que mujeres con trastornos psiquiátricos es más probable que experimenten abortos o que otras personas se hagan cargo de la crianza de sus hijos. También se encuentran en mayor riesgo de experimentar relaciones sexuales no consentidas lo que además de la vulneración, aumenta el riesgo de enfermedades de transmisión sexual (246,247). Rara vez se plantean estas inquietudes en relación a hombres con esquizofrenia.

## **b. Tratamiento farmacológico durante el embarazo y la lactancia**

El uso de medicamentos durante el embarazo es siempre un tema sensible, dado el riesgo de que la medicación pudiese provocar abortos o malformaciones al niño por nacer. Esto es aún más complejo dada la imposibilidad de realizar estudios randomizados que muestren con un grado de seguridad alto los efectos de los fármacos. Todos los fármacos son potencialmente peligrosos de utilizar en el embarazo ya que todos atraviesan la barrera hemato-placentaria, aunque en diferentes grados. Es por ello que en principio es deseable que todos los embarazos pudiesen ser planificados para tomar las medidas apropiadas de protección a la madre y al niño y que todas las decisiones de tratamiento sean tomadas en conjunto entre el equipo médico, la madre y la familia de ser pertinente. De ser posible se debe preferir en toda mujer embarazada no utilizar ningún tipo de fármaco durante el primer trimestre de embarazo por el potencial riesgo de teratogénesis (248). En el caso de los antipsicóticos, además del riesgo de teratogénesis, se debe considerar el efecto metabólico de los antipsicóticos, los que al aumentar el riesgo de diabetes, hipertensión y obesidad en la madre pueden dañar al niño indirectamente.

En el caso de mujeres que se embarazan y que concomitantemente se encuentran en tratamiento con antipsicóticos se debe considerar que hay teorías que postulan que la psicosis en sí misma podría aumentar la tasa de complicaciones del embarazo, ello por mecanismos aún no bien dilucidados (244,247). Es por ésto, que tampoco puede recomendarse de regla el suspender el tratamiento antipsicótico en toda mujer usuaria de antipsicóticos que se embaraza. La recomendación es evaluar caso a caso en conjunto con la paciente y su familia la conducta a seguir, y en general se sugiere mantener el tratamiento antipsicótico a las mujeres embarazadas ya que su suspensión aumenta el riesgo de recaídas (248).

De acuerdo a la Guía de uso de psicotrópicos de la Asociación Americana de Gineco-Obstetricia del año 2008 (249), la última disponible, todos los antipsicóticos estarían en categoría C , excepto la Clozapina que se clasifica como B.

Tabla nº 10: Categorización de riesgo de antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia.

Nombre	Categoría de riesgo en embarazo	Categoría de riesgo en la lactancia
<b>Antipsicóticos de primera generación</b>		
Clorpromazina	C	L3
Flufenazina	C	L3
Haloperidol	Cm	L2
Ferfenazina	C	N/A
Tioridazina	C	L4
<b>Antipsicóticos de segunda generación</b>		
Aripiprazol	Cm	L3
Clozapina	Bm	L3
Olanzapina	Cm	L2
Quetiapina	Cm	L4
Risperidona	Cm	L3
Ziprasidona	C	L4

*Adaptado de guía de uso de medicación psicotrópica, Asociación Americana de Gineco-obstetricia (249)*

### **Categoría de riesgo en embarazo de acuerdo a la *Food and Drug***

#### ***Administration (FDA):***

- A: estudios controlados muestran que no hay riesgo.
- B: no existe evidencia de riesgo en humanos.
- C: no es posible descartar que exista un riesgo.
- D: existe evidencia de riesgo.
- X: contraindicado en embarazo.
- M: significa que la información fue tomada directamente del fabricante.

#### ***Categorías de riesgo en lactancia:***

- L1: Alternativa más segura.
- L2: seguro.
- L3: moderadamente seguro.
- L4: posiblemente peligroso.
- L5: contraindicado.

Desde la publicación de esa guía ha pasado tiempo y existe nueva evidencia, aunque aún la evidencia con que contamos no es lo suficientemente sólida como para extrapolar definiciones conclusivas. Contamos con varios años de evidencia acerca del uso de antipsicóticos de primera generación, en los últimos veinte años ha aparecido cada vez más evidencia acerca del uso de antipsicóticos de segunda generación. Mucha de la evidencia del uso de antipsicóticos de primera generación surge de su uso en la hiperémesis gravídica, más que del tratamiento de pacientes psicóticas (250). Evidencia de moderada calidad muestra que la Olanzapina, la Risperidona y la Quetiapina no presentarían un aumento de riesgo de desarrollar malformaciones por lo que podrían ser utilizadas durante el embarazo. Sin embargo, sí generan efectos metabólicos en la madre que tienen el potencial de dañar al niño, por ejemplo de provocar diabetes gestacional y que nazcan niños grandes para su edad gestacional (251). Su uso dependerá de la evaluación individual de cada paciente y de otras consideraciones, por ejemplo el perfil de efectos metabólicos (252). Se debe considerar que existe un aumento del riesgo de presentar parto prematuro en mujeres que utilizan antipsicóticos, pero no es sencillo determinar si ese aumento del riesgo se debe al uso de los antipsicóticos o a la patología de base de la madre.

El mismo estudio citado anteriormente, refiere que el antipsicótico con mayor evidencia de uso en el embarazo es la Olanzapina, y si bien, no hay evidencia de efectos adversos en el feto se recomienda utilizarla sólo si es estrictamente necesario. Con menor evidencia, pero no mostrando efecto de malformaciones específicas se encuentran la Quetiapina, Risperidona y Clozapina. Acerca del uso de Aripiprazol no existe evidencia lo suficientemente robusta como para efectuar una recomendación, por lo que se sugiere abstenerse de utilizarlo durante el embarazo. En relación a la lactancia los antipsicóticos que menos pasan a la leche son Olanzapina, Quetiapina y Aripiprazol. Risperidona y Clozapina no son recomendadas de rutina durante la lactancia.

Durante el tercer semestre del embarazo se recomienda mantener las dosis de antipsicóticos lo más bajas posibles para evitar efectos adversos y síndrome de discontinuación en el recién nacido.

Otra consideración práctica es que el embarazo cambia la biodisponibilidad de diversos medicamentos, por lo que de utilizarse fármacos sus dosis deben ser re evaluadas durante cada trimestre del embarazo.

### **c. Uso de terapia electroconvulsiva durante el embarazo**

Históricamente la terapia electroconvulsiva ha sido considerada una alternativa segura durante el embarazo (206), sin embargo en los últimos años ha surgido evidencia que pone en duda esa aseveración. Para esta pregunta se realizó una búsqueda específica, la que se presenta más

adelante en esta guía. Es posible sacar algunas conclusiones a partir de ella. Primero, se debe considerar que la evidencia con que contamos es de baja calidad y proviene fundamentalmente de estudios observacionales. Diferentes revisiones sistemáticas recientes arriban a conclusiones diametralmente opuestas, la certeza de la evidencia es baja y los resultados que se evalúan son graves (complicaciones del embarazo y muerte fetal). En base a ello se recomienda evaluar con precaución caso a caso la indicación de terapia electroconvulsiva en mujeres embarazadas. Esta opción debe ser considerada en conjunto con la paciente y su familia, balanceando cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

Es altamente deseable contar con mejor evidencia que permita validar o no la práctica de terapia electroconvulsiva en mujeres cursando embarazo, que cursen cuadros clínicos para los cuales la ECT esté indicada, dados los riesgos inherentes al uso de psicofármacos en esta condición.

### **13. DISEMINACIÓN**

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud ([www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)).

## 14. DESARROLLO DE LA GUÍA

### a. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Nombre	Profesión	Afiliación	Rol en la construcción de la Guía
David Aceituno	Psiquiatra	Hospital Sótero del Río y PUC	Grupo de expertos
María Paz Araya	Psicóloga	MINSAL	Grupo de expertos
Paula Arenas	Trabajadora Social	Consejo de la Cultura y las Artes	Grupo de expertos
María Alejandra Armijo	Psiquiatra	Instituto Psiquiátrico	Grupo de expertos
Claudio Bossay	Sociólogo	Ministerio del Deporte	Grupo de expertos
Viviana Avila	Profesional	SENADIS	Grupo de expertos
Claudia Bustos	Asistente Social	Hospital el Peral	Grupo de expertos
Nelson Castañeda	Psicólogo	Hospital el Peral	Grupo de expertos
Susana Chacón	Psicóloga	MINSAL	Grupo de expertos
Patricia Contreras	Asesora	SENDA	Grupo de expertos
Consuelo Cornejo	Profesional	Ministerio del Interior	Grupo de expertos
Gladys Corral	Enfermera	Colegio de Enfermeras	Grupo de expertos
Cettina D'Angelo	Matrona	MINSAL	Grupo de expertos
Karla Espinoza	Psicóloga	Instituto Psiquiátrico	Grupo de expertos
Paulina Fernández	Psicóloga	SENAME	Grupo de expertos
Octavio Gajardo	Profesor	MINEDUC	Grupo de expertos
María Magdalena Galarce	Médico Familiar	JUNAEB	Grupo de expertos
Pablo Gaspar	Psiquiatra	Clínica Psiquiátrica Universidad de Chile	Grupo de expertos
Mauricio Gómez	Psiquiatra	MINSAL	Grupo de expertos
Jorge Gonzales	Psiquiatra	El Peral	Grupo de expertos
Patricia Hidalgo	Psicóloga	JUNAEB	Grupo de expertos
Alejandro Inostroza	Profesional	MINVU	Grupo de expertos
Danilo Jiménez	Psicólogo	GENCHI	Grupo de expertos

Juan Francisco Labra (JFL)	Psiquiatra	Hospital del Salvador	Grupo de expertos
Katherina Llanos (KLI)	Psiquiatra	Sociedad Chilena de Salud Mental	Grupo de expertos
Niina Markkula	Médico	MINSAL	Grupo de expertos
Patricia Martinoli	Psicóloga	CONAPREM	Grupo de expertos
Carolina Mendoza	Odontóloga	MINSAL	Grupo de expertos
Claudia Mohor	Profesional	SENAME	Grupo de expertos
Rubén Nachar	Psiquiatra	Instituto Psiquiátrico	Grupo de expertos
Monica Oyarzun (MO)	Terapeuta Ocupacional	Colegio de Terapeutas Ocupacionales y Universidad Central.	Grupo de expertos
María Jose Peraldi (MJP)	Profesional	FONASA	Grupo de expertos
Miguel Prieto (MP)	Psiquiatra	Universidad de los Andes	Grupo de expertos
Eladio Recabarren	Profesional	SENADIS	Grupo de expertos
Andrea Reyes	Profesional	SERNAM	Grupo de expertos
Mónica Rojas (MR)	Psicóloga	Colegio de Psicólogos	Grupo de expertos
Andrea Rojas	Profesional	SENADIS	Grupo de expertos
María Alejandra Rosales	Profesional	MINVU	Grupo de expertos
Yasna Sanhueza	Profesional	Consejo de la Cultura y las Artes	Grupo de expertos
Rafael Sepulveda (RS)	Psiquiatra	MINSAL	Grupo de expertos
Gonzalo Soto (GS)	Psicólogo	MINSAL	Grupo de expertos
Manuel Tapia	Profesional	Ministerio del Deporte	Grupo de expertos
Guillermo Vergara (GV)	Psiquiatra	Hospital El Pino	Grupo de expertos
Kristina Weil (KW)	Psiquiatra	Universidad de los Andes	Grupo de expertos
Cynthia Zavala	Psiquiatra	MINSAL	Coordinación y redacción de la Guía
Cecilia Zuleta	Psicóloga	MINSAL	Grupo de expertos
<b>Equipo de Asesoría Metodológica</b>			
David Aceituno	Psiquiatra	Hospital Sótero del Río y PUC	Grupo de expertos - metodología
Alvaro Jeria	Psiquiatra	Hospital Sótero del Río	Grupo de expertos - metodología
Magdalena Jiménez	Interna de Medicina	Proyecto Epistemonikos - Medicina UC	Grupo de expertos - metodología

Lucas Kittsteiner	Interno de Medicina	Proyecto Epistemonikos - Medicina UC	Grupo de expertos - metodología
Diego Lobos	Interno de Medicina	Proyecto Epistemonikos - Medicina UC	Grupo de expertos - metodología
Gonzalo Munizaga	Interno de Medicina	Proyecto Epistemonikos - Medicina UC	Grupo de expertos - metodología
Gabriel Rada	Médico Internista	Proyecto Epistemonikos - Medicina UC	Grupo de expertos - metodología
Natalia Zamorano	Interna de Medicina	Proyecto Epistemonikos - Medicina UC	Grupo de expertos - metodología
<b>Equipo Adaptación Instrumento Guía Decisional</b>			
María Teresa Abusleme	Socióloga	MINSAL	Grupo de expertos- guía decisional
David Aceituno	Psiquiatra	Hospital Sótero del Río y PUC	Grupo de expertos- guía decisional
Roxana Alvarado	Psicóloga	MINSAL	Grupo de expertos- guía decisional
Claudia Carniglia	Profesional	MINSAL	Grupo de expertos- guía decisional
Niina Markkula	Médico	MINSAL	Grupo de expertos- guía decisional
Soledad Rowlands	Psiquiatra	Hospital El Pino	Grupo de expertos- guía decisional
Hilda Sánchez	Terapeuta Ocupacional	Hospital El Pino	Grupo de expertos- guía decisional
Daniela Ulloa	Psicóloga	Hospital Barros Luco	Grupo de expertos- guía decisional
Guillermo Vergara	Psiquiatra	Hospital El Pino	Grupo de expertos- guía decisional

## **b. Declaración de conflictos de interés**

Las situaciones de conflicto de interés incluyen la existencia de conflictos reales, aparentes o potenciales. Se considera que existe conflicto real de interés cuando el experto o su pareja (se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando. El conflicto aparente de intereses ocurre cuando un interés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que

otros cuestionasen la objetividad de éste. Un conflicto potencial de interés existe cuando una persona razonable se pregunta si debe o no informar acerca de un interés.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

Los participantes en el grupo de expertos no declaran conflictos de interés.

### **c. Vigencia y actualización de la guía**

Esta guía será sometida a revisión cuando surja evidencia científica relevante.

## 15. DESARROLLO DE PREGUNTAS CLÍNICAS Y MENSAJES CLAVES

1. ¿En población con alto riesgo de desarrollo de psicosis es útil el uso sistemático de instrumentos de tamizaje para la predicción del desarrollo de esquizofrenia y así, la disminución del tiempo de psicosis no tratada?

### a) *Formulación de la pregunta en formato PICO*

Paciente	Personas con riesgo mayor de desarrollo de psicosis (antecedentes familiares (alto riesgo) y/o con síntomas psiquiátricos (ultra alto riesgo))
Intervención	Aplicación de instrumento para el tamizaje de esquizofrenia (cualquier instrumento)
Comparación	No tamizaje
Resultado	Predicción del desarrollo de esquizofrenia

### b) *Estrategia de búsqueda*

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados por título y por abstract
Pubmed	2011-2016	"Psychotic Disorders"[Mesh] AND "Mass Screening"[Mesh] AND (systematic[sb] AND "2011/07/21"[PDat] : "2016/07/18"[PDat] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	0	0
Epistemonikos	2011 - 2016	(Screen* OR screening) AND (Psychos* OR Psychoses OR Psychosis OR prodromal OR schizophrenia)	2	2
Filtro de idioma: inglés y español.				

c) *Resumen de la Evidencia*

La presente revisión corresponde a una revisión de estudios diagnósticos. Es por ésto que se presentará una revisión narrativa de la evidencia identificada y de sus características. Dado que esta búsqueda arroja resultados en términos de las características de una serie de instrumentos diferentes, se describirán las características principales de cada uno y se hará una evaluación final global de todos ellos en términos cualitativos.

¿Cuál es la evidencia?	Se encontraron dos revisiones sistemáticas (78,85), que evaluaron el uso de instrumentos de tamizaje para predecir el riesgo de desarrollo de psicosis. Una de ellas (85), da cuenta de los resultados de 17 instrumentos identificados en 28 referencias (253-279), tanto auto aplicados como aplicados por un tercero. De ellos 9 instrumentos son también incluidos en la otra revisión sistemática y 8 instrumentos son evaluados únicamente por esta revisión. La segunda revisión (78) por su parte, reporta los resultados de la búsqueda de instrumentos que cumplan con la característica de ser auto aplicados. Esta revisión identificó 13 instrumentos reportados en 35 artículos primarios (255-257,259-263,265,267,268,271,272,276-278,280-298). Al compartir esta revisión 9 instrumentos con la revisión anterior, sólo 4 instrumentos son evaluados únicamente aquí.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Los pacientes incluidos en los estudios variaron considerablemente, incluyendo población general, población carcelaria, población con mayor riesgo de psicosis. Los rangos etarios fueron amplios, incluyéndose adolescentes y adultos.
¿Qué tipo de desenlace midieron?	Cada estudio presenta la evidencia de forma particular, sin embargo, la mayoría de los estudios presenta datos en términos de la sensibilidad y la especificidad del instrumento. Algunos estudios aportan además el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los instrumentos utilizados.

d) Tabla resumen de la evidencia

Uso sistemático de instrumentos de tamizaje para predecir el desarrollo de esquizofrenia en personas con alto riesgo de desarrollo de psicosis					
Pacientes	Personas con riesgo mayor de desarrollo de psicosis (antecedentes familiares (alto riesgo) y/o con síntomas psiquiátricos (ultra alto riesgo))				
Intervención	Aplicación de instrumento para el tamizaje de esquizofrenia (cualquier instrumento).				
Outcome	Predicción del desarrollo de esquizofrenia				
Instrumento	Sensibilidad	Especificidad	VPP <sup>1</sup>	VPN <sup>2</sup>	Certeza de la evidencia (GRADE)
CAPE-42	(253,279) -* (299) 67	- 73	- 72	- 68	⊕○○○ Muy baja 3,4,5
CAPE-15	(254) - -	-	-	-	
PROD-screen	(300) 79.3	75.3	57.4	89.7	
PRIME Screen	(256) 90	100	-	-	
PRIME Screen-revised (PS-R)	(257) 100	74	43	100	
	(258,288) -	-	-	-	
	(259) 75	66	60	-	
	(294) 81 48**	60 76	69 68	- -	
Y-PARQ	(261) 98.4	80.9	82.4	98.2	
Y-PARQ-B	(259) 65	90	81	-	
PQ	(262) 90	49	78	69	
	(263) 82	49	51	81	
	(264) -	-	-	-	
PQ-B	(265) 89	58	93	-	
	(259) 70	82	74	-	
	(267) 90	44	29	-	
PQ-16	(268) 87	87	44	-	
PLIKSi	(269) -	-	34.6	-	
APSS	global	(270) 70	82.5	-	-
	spying	40	95.7	80	78.6
	Alucinaciones visuales	70	100	100	88.4
	lucinaciones auditivas	45	95.7	95.7	80
Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI)	(271) 80	54	-	-	
Korean versión - Eppendorf Schizophrenia Inventory (K-ESI)	(272) 77	70	24	93	
SPro	(275) 89.3	84.9	85.2	-	
	(273) 85.91	91	-	-	
SPro-Psy-Risk	(275) 73.91	61.43	4.7	98.9	

<b>Early Detection Primary Care Checklist (PCCL)</b>	(276)	95.8	10	-	-	
<b>Composite Psychosis Risk Questionnaire- 15 items</b>	(277)	55.9	87.9	70	80	
<b>Prodromal Questionnaire-brief (PQ-B-21)</b>	(265)	89	58	93	-	
	(267)	90	44	29	-	
	(259)	95	28	48	-	
	(295)	77	68	61	-	
	(297)	97	6	-	-	
<b>Early recognition inventory (ERlraos) Checklist 17 items.</b>	(280,292,301) -	-	-	-	-	
<b>BASC Atypicality Scale (9 items dentro de un estudio de 176 items)</b>	(294)	65	87	80	-	
	(295)	56	88	70	-	
<b>General Health Questionnaire (GHQ-12)</b>	(293)	0.83	0.49	0.63	-	
<sup>1</sup> VPP corresponde al valor predictivo positivo <sup>2</sup> VPN corresponde al valor predictivo negativo <sup>3</sup> Se disminuyó la calidad de la evidencia porque no siempre se usó la entrevista clínica como comparador (considerada Gold Standard) <sup>4</sup> El mismo test en diferentes estudios utilizó puntos de corte diferentes <sup>5</sup> Las poblaciones utilizadas en algunos de estos estudios no corresponde a la población definida en la pregunta *Si bien el estudio evalúa el instrumento no incluye ninguna de las variables definidas. ** Datos versión cuidadores.						

#### e) Resultados

Existe una alta variabilidad en los instrumentos identificados para la evaluación de riesgo de desarrollo de psicosis en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Muchos de los instrumentos evaluados no reportan todas las propiedades psicométricas que sería deseable tener para decidir cómo utilizar sus resultados. En muchos de ellos tampoco hay acuerdo acerca del punto de corte a utilizar ni se utiliza el mismo comparador.

Tampoco hay reportes acerca de la aceptabilidad que este tipo de instrumentos tienen para los clínicos y los pacientes, ni de aspectos de implementación.

Ésta es un área en la que es necesario desarrollar mayor investigación.

#### f) Mensajes clave

Si bien existen instrumentos que muestran resultados promisorios para la detección de individuos en alto riesgo de desarrollo de psicosis, la calidad de la evidencia acerca de su utilidad real aún es baja. Por ello, no es posible recomendar ningún instrumento para ser utilizado de rutina como tamizaje para la predicción del desarrollo de psicosis en individuos de alto riesgo.

2. ¿En pacientes usuarios de Clozapina presenta ventajas el uso de niveles plasmáticos de Clozapina para titular la dosis en relación a la titulación de la dosis de Clozapina basada sólo en la clínica?

a) *Formulación de la pregunta en formato PICO*

Paciente	Pacientes usuarios de Clozapina.
Intervención	Uso de niveles plasmáticos de Clozapina.
Comparación	No uso de niveles plasmáticos de Clozapina.
Outcome	Niveles plasmáticos de Clozapina en relación a la dosis administrada.

b) *Búsqueda de evidencia*

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados
Pubmed	2011-2016	(title:(title:(plasm* AND clozapin* AND (level OR levels)) OR abstract:(plasm* AND clozapin* AND (level OR levels)))) OR abstract:(title:(plasm* AND clozapin* AND (level OR levels)) OR abstract:(plasm* AND clozapin* AND (level OR levels))))	2	0
Epistemonikos	Sin límite	Niveles plasmáticos antipsicóticos	5	1
Filtro de idioma: inglés y español. Revisiones Sistemáticas.				

c) *Resumen de la Evidencia*

¿Cuál es la evidencia?	Se encontró sólo una revisión sistemática (302) que evalúa niveles plasmáticos de varios antipsicóticos, incluyendo a la Clozapina. En la sección de Clozapina se incluyen tres estudios (reportados en tres referencias) (303-305). Uno corresponde a un estudio observacional de 484 casos de pacientes usuarios de Clozapina, otro a una serie de 6 casos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia y usuarios de Clozapina y el tercero a un reporte de un caso de intoxicación con Clozapina en un infante de 13 meses. Esta tabla y la evidencia mostrada se basan en los primeros dos estudios nombrados (303,305).
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Pacientes usuarios de Clozapina, menores de 18 años (303,305). Uno de los estudios no reporta el diagnóstico por el cual los pacientes se encontraban en tratamiento con Clozapina (305). El segundo declara que la evaluación se realiza en seis adolescentes diagnosticados con esquizofrenia de inicio en la infancia (303).
¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	Medición de niveles plasmáticos de Clozapina.

¿Qué tipo de desenlace midieron?	Concentración plasmática de Clozapina en relación a la dosis ingerida. También se evaluaron los efectos adversos de la Clozapina, la influencia del uso de tabaco en los niveles plasmáticos y la evolución de Norclozapina. Estos desenlaces no serán evaluados en esta revisión.
----------------------------------	---

d) *Tabla resumen de la evidencia*

<b>Uso sistemático de instrumentos de tamizaje para predecir el desarrollo de esquizofrenia en personas con alto riesgo de desarrollo de psicosis</b>		
<b>Pacientes</b>	Pacientes usuarios de Clozapina.	
<b>Intervención</b>	Uso de niveles plasmáticos de Clozapina	
<b>Outcome</b>	Niveles plasmáticos de Clozapina en relación a la dosis administrada.	
<b>Desenlaces</b>	<b>Efecto</b>	<b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b>
Correlación entre dosis prescrita de Clozapina y niveles plasmáticos-	<p>Una revisión de 1408 muestras correspondientes a 454 pacientes muestra que los niveles plasmáticos de Clozapina se relacionan a la dosis prescrita, aunque con variaciones:</p> <p>Con dosis prescritas de Clozapina de 50-150 mg: -10% de la muestra mostró niveles plasmáticos de Clozapina &gt;0.60 mg L<sup>-1</sup> - 66% de la muestra mostró niveles plasmáticos de Clozapina &lt;0.35 mg L<sup>-1</sup></p> <p>Con dosis prescritas de Clozapina &gt; ó = 650 mg -12% de la muestra mostró niveles plasmáticos de Clozapina &lt;0.35 mg L<sup>-1</sup> -62% de la muestra mostró niveles plasmáticos &gt;0.60</p> <p>Estos valores tuvieron además una variación en relación a sexo, edad y uso de tabaco.</p> <p>En el segundo estudio se reporta la dosis prescrita de cada paciente, ajustada por peso, y el nivel plasmático. En promedio recibía 3.4 ± 2.2 mg/kg/día. El estudio muestra una alta correlación entre la dosis prescrita y los niveles plasmáticos de Clozapina y Norclozapina (r=0.8, p=0.005)</p>	⊕○○○ Muy baja <sup>1,2</sup>
<p><i>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</i></p> <p><i>1 Todos los estudios son observacionales.</i></p> <p><i>2 Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo ya que ninguno de los estudios tiene un grupo control.</i></p>		

*e) Resultados*

La información sobre la relación entre la dosis prescrita de Clozapina y los niveles plasmáticos de esta está basada en dos estudios observacionales, que reportaban en conjunto una serie de casos que incluían a 490 pacientes menores de 18 años.

- Si bien la baja calidad de la evidencia impide sacar conclusiones definitivas, parece ser que existe una buena correlación en la mayoría de los casos entre la dosis de Clozapina prescrita y el nivel plasmático de Clozapina.

*f) Mensajes clave*

Parece razonable utilizar niveles plasmáticos de Clozapina para la adecuación de la dosis sólo en los casos en los que se sospeche mala adherencia clínica, mala respuesta pese a utilizarse dosis adecuadas de la droga o en los casos en los que se sospeche toxicidad de la Clozapina dado que la correlación entre la dosis ingerida y los niveles plasmáticos de Clozapina tiende a ser buena.

3. ¿En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente, que utilizan Clozapina sin lograr aún remisión sintomática, es útil la adición de un segundo antipsicótico para mejorar la respuesta clínica?

*a) Formulación de la pregunta en formato PICO*

Paciente	Personas con diagnóstico de esquizofrenia resistente, usuarios de Clozapina sin una adecuada respuesta sintomática a la Clozapina.
Intervención	Adición de un segundo antipsicótico a la Clozapina.
Comparación	Uso de Clozapina en monoterapia o de Clozapina asociada a placebo.
Outcome	Respuesta al tratamiento y efectos adversos.

b) *Búsqueda de evidencia*

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados
Pubmed	2011-2016	(("clozapine"[MeSH Terms] OR "clozapine"[All Fields]) AND augmentation[All Fields] AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])) AND (systematic[sb] AND "2011/11/12"[PDat] : "2016/11/09"[PDat])	12	5
Epistemonikos	Sin límite	clozapine and second antipsychotic and schizophrenia	47	17
Filtro de idioma: inglés y español. Revisiones Sistemáticas.				

c) *Resumen de la Evidencia*

¿Cuál es la evidencia?	17 revisiones sistemáticas (204,306-321) que incluyen 62 estudios (reportados en 63 referencias) (286,322-384), de los cuales 26 corresponden a estudios controlados aleatorizados (322-325,331,335-337,339,340,342,347,351,357,361,363,366,369,374,377,378,383-388) Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Todos los estudios incluyeron solo a pacientes adultos, pese a que no se utilizó filtro de edad, con diagnóstico de esquizofrenia con persistencia de síntomas psicóticos pese al tratamiento con Clozapina, en dosis y duración adecuados (seis estudios según DSM IV o CIE 10 (333,339,361,363,386,387). Diecinueve estudios incluyeron también trastornos relacionados a esquizofrenia (322-325,331,335,339,340,347,357,361,363,369,378,383,384,386-388).  Los estudios incluyeron pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados, sin comorbilidades importantes médicas o psiquiátricas.  Con respecto a la severidad del cuadro al inicio del estudio, 11 estudios reportan PANSS >= a 60 (323,324,336,340,342,347,351,357,363,369,386), 11 estudios BPRS >= a 25 (322,325,331,335,377,378,383-385,387,388), dos estudios CGI >=4 (361,374) y en el resto no se describió la severidad.
¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	Todos los estudios compararon la adición de algún antipsicótico a Clozapina contra Clozapina en monoterapia o Clozapina + placebo. Once estudios agregaron Risperidona (323,324,339,342,347,357,361,363,384,386,387), cinco Sulpiride (322,325,331,369,378), cuatro Aripiprazol (337,365,366,385), dos Pimozida (335,340), uno Pipotiazina (383), uno haloperidol (351), uno Ziprasidona (377) uno Sertindol (336) y uno Amisulpiride (374).

¿Qué tipo de desenlace midieron?	<p>Los estudios midieron múltiples desenlaces, sin embargo, las diferentes revisiones sistemáticas los agruparon de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta clínica evaluada por una disminución de un 20% o más del puntaje en la escala PANSS o BPRS.</li> <li>- Falla en respuesta al tratamiento, recaídas, persistencia de síntomas psicóticos negativos y positivos, discontinuación de tratamiento,</li> <li>- Efectos adversos relacionados al sistema nervioso central: síntomas extra-piramidales, mareo, disquinesia tardía, sedación</li> <li>- Efectos adversos relacionados al sistema cardiovascular: taquicardia, arritmias, bloqueos de rama.</li> <li>- Efectos adversos endocrinos: galactorrea, aumento de peso, aumento colesterol LDL.</li> <li>- efectos adversos gastrointestinales: distensión abdominal, pérdida de apetito, constipación, salivación, náuseas.</li> <li>- Efectos adversos hematológicos: leucocitosis.</li> </ul> <p>Otros efectos adversos: ansiedad, cefalea, insomnio, síntomas anímicos.</p>
----------------------------------	--

d) *Tabla resumen de la evidencia*

<b>Adición de un segundo antipsicótico a la Clozapina en personas con diagnóstico de esquizofrenia refractaria</b>				
<b>Pacientes</b>	Personas con diagnóstico de esquizofrenia resistente, usuarios de Clozapina, sin una adecuada respuesta sintomática a la Clozapina.			
<b>Intervención</b>	Adición de un segundo antipsicótico a la Clozapina.			
<b>Outcome</b>	Uso de Clozapina en monoterapia o de Clozapina asociada a placebo.			
<b>Desenlaces</b>	<b>Efecto absoluto*</b>		<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b>
	Sin un segundo antipsicótico	Con un segundo antipsicótico		
	Diferencia: pacientes por 1000			
<b>Respuesta a tratamiento</b>	646/1.000	672/1.000	RR 1,04 (0,92 - 1,17)	⊕⊕⊕○ <sup>1,2</sup> Moderada
	Diferencia: 26 pacientes más por cada 1.000 expuestos (margen de error: 52 pacientes menos a 110 pacientes más)			
<b>Efectos adversos</b>	Efectos adversos neurológicos, cardiovasculares, endocrinos, gastrointestinales, entre otros.		--	⊕⊕⊕⊕ Alta

*Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.*  
*RR: Riesgo relativo.*  
*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).*  
*\*Los riesgos SIN un segundo antipsicótico están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON un segundo antipsicótico (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).*  
*1 Se disminuyó la certeza de la evidencia ya que la inconsistencia es alta.*  
*2 Pese a que el sesgo en seis de los 12 estudios metanalizados es alto, los estudios que mayor cantidad de información aportan son de buena calidad.*

*e) Resultados*

La información sobre los efectos de agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina está basada en 12 estudios aleatorizados (322,325,331,339,347,357,361,363,378,384,386,387), los cuales incluyen a 771 pacientes. El resto de los estudios no midieron los desenlaces de interés o no entregaron datos que pudieran ser incorporados al meta - análisis. El resumen de los resultados es el siguiente:

- Agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina en pacientes con esquizofrenia refractaria probablemente resulta en poca o nula diferencia en la respuesta clínica. La certeza de la evidencia es moderada.
- Agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina aumenta los efectos adversos. La certeza de la evidencia es alta.

*f) Mensajes clave*

- Agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente probablemente resulta en poca o nula diferencia en la respuesta clínica.
- Los antipsicóticos son en general medicamentos de alto costo, cuyo uso en esquizofrenia es habitualmente por períodos prolongados y se asocian a una alta tasa de eventos adversos.

4. ¿En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente que no han respondido al uso de Clozapina presenta ventajas el uso de terapia electro convulsiva (TEC), en relación a la no adición de terapia electro convulsiva en cuanto a la mejoría sintomática?

*a) Formulación de la pregunta en formato PICO*

Paciente	Personas con diagnóstico de esquizofrenia resistente, usuarios de Clozapina, sin una adecuada respuesta sintomática a la Clozapina.
Intervención	Adición de terapia electro-convulsiva
Comparación	Uso de Clozapina en monoterapia o de Clozapina asociada a placebo.
Outcome	Respuesta al tratamiento y efectos adversos.

b) *Búsqueda de evidencia*

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados
Pubmed	2011-2016	("electroconvulsive therapy"[MeSH Terms] OR ("electroconvulsive"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "electroconvulsive therapy"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]) AND (systematic[sb] AND "2011/12/08"[PDat] : "2016/12/05"[PDat])	25	6
Epistemonikos	Sin límite	esquizofrenia terapia electroconvulsiva	7	6
Filtro de idioma: inglés y español. Revisiones Sistemáticas.				

c) *Resumen de la Evidencia*

¿Cuál es la evidencia?	Seis revisiones sistemáticas (311,389-393) que incluyen 55 estudios primarios (394-447), de los cuales 24 corresponden a estudios controlados aleatorizados (394,395,398-400,402-417,425,448,449). En seis de estos últimos (394-396,399,403,404) los pacientes estaban en tratamiento con Clozapina, por lo que el resumen se enfoca principalmente en estos. Sin embargo, la información sobre algunos desenlaces solo se reportó en estudios observacionales, por lo que en estos casos se incluyeron en nuestro análisis.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Cuatro de los seis estudios aleatorizados realizaron el diagnóstico de esquizofrenia con criterios CCMD-3 (395,396,399,404) y solo uno con criterios DSM-IV (403). Un estudio no reportó el método diagnóstico (394)  Dos estudios aleatorizados (403,449) definieron resistencia como falla del tratamiento con dos o más antipsicóticos, mientras que tres lo definieron como falla con tres o más (395,399,404) un estudio no reportó como definió la resistencia (394).  Los estudios observacionales (425,441,450) no describieron los criterios diagnósticos de esquizofrenia ni cómo fue definida la resistencia a tratamiento.
¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	Un estudio aleatorizado (404) no reportó la dosis de Clozapina utilizada, tres utilizaron >600 mg/día en equivalentes de Clorpromazina (395,396,405), uno usó >250 mg/día (394) y uno >1000 mg/día (399).  Respecto al régimen de terapia electroconvulsiva, los estudios aleatorizados emplearon entre 6 a 20 sesiones, aunque un estudio (394) no reportó este dato. Los estudios observacionales no describieron el número de sesiones empleadas.  Cuatro estudios aleatorizados realizaron las sesiones 2-3 veces por semana (395,396,403,404) y dos estudios no reportaron la frecuencia (394,399).  Los estudios observacionales (425,441,451) no describieron las dosis utilizadas, ni la frecuencia de la terapia electroconvulsiva.  Todos los estudios aleatorizados compararon contra placebo o tratamiento estándar.

¿Qué tipo de desenlace midieron?	<p>Las revisiones evaluaron mejoría sintomática mediante cualquier definición utilizada en los estudios.</p> <p>Los estudios primarios definieron mejoría sintomática como un cambio en la escala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) <math>\geq 20\%</math> (404), <math>\geq 25\%</math> (396) o <math>\geq 40\%</math> (403), o como un cambio en la escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en <math>\geq 20\%</math> (394) o <math>\geq 25\%</math> (395,399).</p> <p>Sólo una revisión sistemática evaluó el desempeño neurocognitivo posterior a la realización de la terapia electroconvulsiva (391).</p>
----------------------------------	---

d) *Tabla resumen de la evidencia*

<b>Adición de terapia electro-convulsiva en personas con diagnóstico de esquizofrenia refractaria</b>				
<b>Pacientes</b>	Personas con diagnóstico de esquizofrenia resistente, usuarios de Clozapina.			
<b>Intervención</b>	Adición de terapia electro-convulsiva a la Clozapina.			
<b>Outcome</b>	Uso de Clozapina en monoterapia o de Clozapina asociada a placebo.			
<b>Desenlaces</b>	<b>Efecto absoluto*</b>		<b>Efecto relativo (IC 95%)</b>	<b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b> Moderada
	<b>Sin TEC</b>	<b>Con TEC</b>		
	<b>Diferencia: pacientes por 1000</b>			
<b>Respuesta a tratamiento**</b>	576 por 1000	743 por 1000	RR 1,29 (1,08 a 1,55)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>1,2,3</sup>
	Diferencia: 167 pacientes más por 1000 (margen de error: 46 a 317 más)			
<b>Hospitalización</b>	Un estudio (451) mostró la reducción de los días de hospitalización (de 176 a 73,8) en pacientes adolescentes tratados con TEC por otras patologías. Otro estudio (425) mostró una menor tasa de rehospitalización a 1 año en pacientes tratados con TEC.		--	⊕○○○ Muy Baja 2,4,5
<b>Desempeño cognitivo***</b>	Diferencia: DME -0,28 (Margen de error: -0,77 a +0.2)		--	⊕○○○ Muy Baja 2,4
<b>Convulsiones prolongadas</b>	Un estudio reportó tres eventos de convulsiones prolongadas (mayor a 90 segundos) en 8 casos		--	⊕○○○ Muy Baja 2,4

*Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.*  
*RR: Riesgo relativo.*  
*DME: Diferencia de medias estandarizada*  
*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).*

*\*Definida específicamente para cada estudio y expuesta en la tabla inicial.*  
*\*\* La diferencia de media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de relevancia clínica menor, entre 0,2 y 0,5 de relevancia moderada y sobre 0,5 de relevancia clínica importante.*

*1 Se disminuyó la certeza en un nivel porque los estudios evaluados presentaron un riesgo de sesgo serio.*  
*2 La evidencia proviene de estudios observacionales*  
*3 La magnitud del efecto es importante e incluye estudios aleatorizados además de observacionales.*  
*4 Se disminuyó la certeza de la evidencia debido al carácter indirecto de la información, ya que ésta se obtuvo de estudios que incorporan otro tipo de pacientes sometidos a terapia electroconvulsiva.*  
*5 Dada la imprecisión en los resultados se disminuyó la certeza de la evidencia para este desenlace.*

#### *e) Resultados*

La información sobre los efectos de la terapia electroconvulsiva está basada en seis estudios aleatorizados que incluyen 368 pacientes, y en tres estudios observacionales para los desenlaces en los cuales no se encontró información proveniente de estudios aleatorizados. Todos los estudios aleatorizados midieron la respuesta a tratamiento.

La información sobre el desempeño en pruebas neurocognitivas se reportó en una revisión sistemática (391), que incorporó cuatro estudios primarios para la medición del desenlace, la presencia de convulsiones prolongadas fue evaluada en sólo un estudio observacional (441) y la influencia sobre los días de hospitalización fue reportada por dos estudios observacionales (425,438).

La terapia electroconvulsiva probablemente aumenta la respuesta a tratamiento en pacientes con esquizofrenia resistente que usan Clozapina. La certeza de la evidencia es moderada.

No está claro si la terapia electroconvulsiva disminuye la necesidad de hospitalizarse en pacientes con esquizofrenia resistente que usan Clozapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.

No está claro si la terapia electroconvulsiva produce efectos adversos a nivel cognitivo en pacientes con esquizofrenia resistente que usan Clozapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.

No está claro si la terapia electroconvulsiva aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes con esquizofrenia resistente que usan Clozapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.

#### *f) Mensajes clave*

La terapia electroconvulsiva probablemente aumenta la respuesta a tratamiento en pacientes con esquizofrenia resistente que usan Clozapina.

No está claro si la terapia electroconvulsiva disminuye la necesidad de hospitalizarse en pacientes con esquizofrenia resistente que usan Clozapina porque la certeza de la evidencia es muy baja.

No está claro si la terapia electroconvulsiva produce efectos adversos a nivel cognitivo, o si aumenta el riesgo de convulsiones en estos pacientes porque la certeza de la evidencia es muy baja.

5. ¿En mujeres embarazadas que cursan un episodio psicótico reporta el uso de Terapia Electro Convulsiva mayores efectos adversos que el no uso de terapia anticonvulsiva?

a) *Formulación de la pregunta en formato PICO*

Paciente	Mujeres embarazadas cursando un episodio psicótico
Intervención	Uso de terapia electro-convulsiva
Comparación	Tratamiento habitual sin uso de terapia electro-convulsiva
Outcome	Efectos adversos.

b) *Búsqueda de evidencia*

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados
Pubmed	2011-2016	((("electroconvulsive therapy"[MeSH Terms] OR ("electroconvulsive"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "electroconvulsive therapy"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) AND (systematic[sb] AND "2011/12/08"[PDat]: "2016/12/05"[PDat]))	9	3
Epistemonikos	Sin límite	terapia electroconvulsiva embarazo	60	5
Filtro de idioma: inglés y español. Revisiones Sistemáticas.				

c) *Resumen de la Evidencia*

¿Cuál es la evidencia?	Encontramos cinco revisiones sistemáticas (452-456) que en conjunto incluyen 82 estudios primarios (457-533), todos correspondientes a series o reportes de casos que responden la pregunta de interés. No se identificaron estudios aleatorizados controlados, ni tampoco otros estudios que comparasen contra un grupo control.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	<p>Diecisiete estudios incluyeron pacientes que requirieron terapia electroconvulsiva durante el primer trimestre de embarazo (463,464,467,470,482,486,488,490,496,514,516,519,520,526,529,533,534), 45 estudios durante el segundo trimestre (457-460,462-464,466,468-470,472,475,476,480,482-485,487,495,501-503,506,508,512,513,515,518,519,521,523,525,526,530,534-543), y 30 durante el tercero (463,464,468,470,473,474,477,478,480,491,492,494,498,504,509-511,517,518,522,524,525,527,528,530-532,534,541,544). En 11 estudios no queda claro el momento de la gestación en que se aplicó la terapia electroconvulsiva (461,467,471,472,479,480,484,500,505,507,534).</p> <p>El diagnóstico por la cual se requirió terapia electroconvulsiva fue un episodio depresivo mayor en 43 estudios (460-464,469,470,472-475,479-483,485,487,491,492,494-497,499,500,502-504,509,511,514,515,517,519,521,524,525,528,533,534,536,540,541,543-545), enfermedad bipolar en 16 (457,458,463,464,473,477,486,508,512,516,518,522,523,525,531,537) y esquizofrenia en 18 estudios (457,458,463,464,472,477,486,508,512,516,518,522,523,526,531,537). Otros diagnósticos reportados fueron psicosis, estado confusional, trastorno esquizoafectivo y esquizofreniforme, síndrome neuroléptico maligno y trastorno obsesivo compulsivo (457,464,468,470,484,488,490,501,506,515,519). En 12 estudios el diagnóstico no fue reportado (459,467,471,480,498,518,520,526,527,529,530,534).</p> <p>En 11 estudios las pacientes también recibieron medicamentos para el manejo de sus patologías psiquiátricas durante el embarazo, principalmente antipsicóticos, benzodiacepinas y antidepresivos (464,485,490,501,502,507,512,519,523,535,544).</p>
¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	<p>En todos los estudios las pacientes recibieron sesiones de terapia electroconvulsiva. En 2 estudios (485,522) reportan en forma unilateral y 16 estudios (462,473-476,487,490,502,504,513,514,516,528,531,532,544) bilateral.</p> <p>El número total de sesiones varió entre 1 y 35. El momento de inicio de las sesiones de terapia electroconvulsiva fluctuó entre la semana 2 de gestación hasta la semana 40.</p> <p>La frecuencia de la terapia electroconvulsiva fue reportada en 22 estudios (460,462,473-476,478,480,483,485,487,491,504,512-514,516,518,519,528,531,532) y varió entre 1 vez cada 2 semanas y 3 veces por semana. 37 estudios se refieren al tipo de anestesia que utilizaron (458,460,462,469,470,473-475,478,485-487,490,492,495,497,498,500-504,508,512-515,521-523,528,531,532,534,537,544,546).</p> <p>Ningún estudio contó con un grupo control.</p>
¿Qué tipo de desenlace midieron?	<p>Los estudios midieron múltiples desenlaces, sin embargo, las diferentes revisiones sistemáticas los agruparon de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos maternos: alcalosis respiratoria, sangrado vaginal, dolor abdominal, contracciones, parto prematuro, aspiración.</li> <li>- Efectos adversos fetales: Aborto, feto mortinato, complicaciones después del nacimiento, arritmia fetal, malformaciones.</li> <li>- Mejoría clínica, remisión de síntomas medido según variación de puntaje en distintas escalas.</li> </ul>

d) *Tabla resumen de la evidencia*

<b>Uso de Terapia electro-convulsiva en mujeres embarazadas cursando un episodio psicótico</b>		
<b>Pacientes</b>	Mujeres embarazadas cursando un episodio psicótico	
<b>Intervención</b>	Uso de terapia electro-convulsiva.	
<b>Outcome</b>	Efectos adversos	
<b>Desenlaces</b>	<b>Efecto</b>	<b>Certeza de la evidencia (GRADE)*</b>
<b>Mortalidad perinatal</b>	Las distintas revisiones entregan diferentes estimaciones. Algunas calculan que no existiría asociación, y otras que podría llegar a 7,1% (454)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy Baja
<b>Efectos adversos</b>	Las distintas revisiones estiman que el riesgo materno es entre un 4,6% (455) y un 5,3% (453) y el riesgo fetal entre 6.3% (455) y 29% (454). El riesgo de complicaciones en general, tanto materno como fetal, sería entre un 9,3% (453) a un 64,7% (454)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy Baja
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.            GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>1 Todos los estudios son observacionales.            2 Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que ninguno de los estudios tiene un grupo control, por lo que existe un muy alto riesgo de sesgo.            3 Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia, ya que la mayoría de los casos fueron realizados hace décadas, cuando tanto el terapia electroconvulsiva como la técnica anestésica eran muy diferentes.</p>		

e) *Resultados*

La información sobre el uso de terapia electroconvulsiva en pacientes embarazadas está basada en 82 estudios que reportan series de casos o casos aislados, que corresponden a 404 pacientes. Con la evidencia disponible, no está claro cuáles son los riesgos asociados a la terapia electroconvulsiva durante el embarazo pues la certeza de la evidencia es muy baja.

f) *Mensajes clave*

No está claro cuáles son los riesgos asociados a la terapia electroconvulsiva durante el embarazo pues la certeza de la evidencia es muy baja.

Las revisiones sistemáticas y guías clínicas existentes difieren en sus conclusiones y recomendaciones.

### **Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\***

El concepto de certeza en la evidencia se refiere a la confianza que tenemos en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia: alto, moderado, bajo y muy bajo.

La determinación del nivel de certeza se realiza a través de una evaluación sistemática y transparente del diseño de los estudios incluidos, de las limitaciones de este cuerpo de evidencia o de las circunstancias especiales que pueden aumentar nuestra confianza en los estimadores.

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto+ es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto+ es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto+ es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto+ es muy alta.

*\*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.*

*+Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión.*

## Anexo 1. Criterios diagnósticos de esquizofrenia CIE-10

<b>CIE-10: F20.0 – F20.3 Criterios generales para la esquizofrenia de tipo paranoide, hebefrénica, catatónica e indiferenciada.</b>
<p>G1. Al menos uno de los síntomas o signos incluidos en el apartado 1, o al menos dos de los síntomas y signos incluidos en 2 deben estar presentes la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica de por lo menos un mes de duración (o durante algún tiempo la mayor parte de los días).</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Por lo menos uno de los siguientes:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Eco, robo, inserción o transmisión del pensamiento.</li><li>b. Ideas delirantes de ser controlado, de influencias o de pasividad claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros, o a pensamientos o acciones o sensaciones concretas y percepciones delirantes.</li><li>c. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo y otros tipos de voces alucinatorias que proceden de alguna parte del cuerpo.</li><li>d. Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son totalmente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).</li></ol></li><li>2. O al menos dos de los siguientes:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.</li><li>b. Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.</li><li>c. Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características, flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor.</li><li>d. Síntomas “negativos” tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia social); debe quedar claro que estos síntomas no se deben a depresión o a medicación neuroléptica.</li></ol></li></ol> <p>G2. Criterios de exclusión usados con más frecuencia:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Si el paciente también cumple criterios de un episodio maníaco (F30.) o de un episodio depresivo (F32.), los criterios enumerados arriba en G1.1 y G1.2 deben satisfacerse antes del desarrollo del trastorno del humor.</li><li>2. El trastorno no es atribuible a una enfermedad orgánica cerebral (en el sentido que se especifica en F00-F09), o a intoxicación (f1x.0), dependencia (F1x.2) o abstinencia (F1x.3 y F1x.4) de alcohol u otras drogas.</li></ol>

## Anexo 2. Acciones en relación a las recomendaciones de la guía 2009

Recomendaciones Guía 2009	Acción en relación a recomendaciones Guía 2016
El tratamiento de las personas con esquizofrenia debe ser personalizado en un Plan Individual de Tratamiento Integral que se elabora en base al diagnóstico integral y en consenso con el usuario y su familia.	Adopción
La persona con un primer episodio de esquizofrenia requerirá tratamiento en tanto persista el diagnóstico de esquizofrenia, adecuando la intensidad y énfasis de las intervenciones según se manifiesten las distintas etapas de la enfermedad.	Adaptación. Se fusionan recomendaciones 2 y 3, se agrega un énfasis en relación a la inclusión de familias y cuidadores en las intervenciones psicosociales y se agrega la rehabilitación neurocognitiva.
El tratamiento de una persona con esquizofrenia debe incluir siempre los siguientes 4 componentes: evaluación integral, intervenciones psicosociales, farmacoterapia y servicios de apoyo.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
Las intervenciones terapéuticas varían para cada una de las 3 fases de la enfermedad (aguda, de recuperación, de compensación).	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
La evaluación de la respuesta clínica debe considerar variables relacionadas con los síntomas, con las conductas de la persona y con su vivencia subjetiva de bienestar o malestar.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
Las intervenciones psicosociales en la fase aguda de la enfermedad deben considerar acciones que contribuyan a superar la situación de crisis del individuo y su familia.	Adopción, fusionando recomendaciones 6,7 y 8.
Las intervenciones psicosociales en la fase de recuperación de la enfermedad deben considerar intervenciones específicas adicionales que contribuyan a facilitar la relación entre el individuo afectado y su entorno natural.	
Las intervenciones psicosociales en la fase de compensación de la enfermedad deben considerar intervenciones que contribuyan a la permanencia del individuo en su entorno natural y a mejorar su calidad de vida.	
Incorpore terapia de arte con cualquier modalidad, en el tratamiento tanto en la fase aguda como en la fase de recuperación, particularmente en caso de síntomas negativos marcados.	Adopción.
Incluya intervenciones familiares en el tratamiento de toda persona con esquizofrenia y en todas las fases de la enfermedad, especialmente en los casos con recaídas recientes o con riesgo de recaída.	Adopción.
Siempre que sea posible, incluya a la persona con esquizofrenia en las intervenciones familiares.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
Se recomienda incluir terapia cognitivo conductual (TCC) en el tratamiento de las persona con esquizofrenia, intervención que puede iniciarse en la fase aguda y debe incluir al menos 16 sesiones consecutivas desarrolladas según un manual de tratamiento con evidencia de eficacia.	Adaptación. Se cambia número específico de sesiones por el concepto de terapia estructurada.
En la fase aguda de la enfermedad se debe iniciar tratamiento con el antipsicótico más adecuado al perfil sintomático que presenta la persona, en dosis cercanas al límite inferior del rango recomendado.	Adopción.

En la fase de recuperación de la enfermedad, el tratamiento farmacológico debe apuntar a optimizar los resultados sobre los síntomas y a manejar los posibles efectos colaterales.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
En la fase de compensación de la enfermedad, el tratamiento farmacológico debe apuntar a optimizar el funcionamiento y minimizar el riesgo de recaídas, con especial énfasis en la vigilancia de la aparición de efectos colaterales más tardíos como la disquinesia tardía, el aumento de peso y los trastornos metabólicos y en la presencia de síntomas precursores de una recaída.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
La elección del antipsicótico debe estar basada en la historia de respuesta del paciente a uno u a otro medicamento y el perfil de efectos colaterales.	Adaptación. Se agrega "a las preferencias del paciente" como parte de la recomendación.
Antes de indicar un determinado antipsicótico, informe al usuario acerca de los efectos colaterales de los distintos antipsicóticos (tanto convencionales como atípicos) y analizando en conjunto las distintas alternativas de modo que él/ella decida cuál prefiere usar.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
No es recomendable usar Olanzapina o Quetiapina si la persona padece de obesidad, diabetes mellitus o dislipidemia. En esos casos es preferible usar Aripiprazol o un antipsicótico convencional.	No queda dentro de las recomendaciones.
Para las personas con primer episodio de esquizofrenia se recomienda utilizar antipsicóticos orales.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
Si la persona con primer episodio de esquizofrenia presenta riesgo cardiovascular o tiene antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, solicite un ECG antes de iniciar la medicación con un antipsicótico.	Adaptación. Se solicita ECG a todos los pacientes, idealmente previo al inicio del tratamiento.
Se recomienda no utilizar dosis iniciales altas en el tratamiento con antipsicóticos.	No queda dentro de las recomendaciones. Se incluye en el texto.
Se recomienda no utilizar combinaciones de antipsicóticos como tratamiento regular, excepto por periodos breves por ejemplo al cambiar de medicamento.	Adaptación. Se solicita justificar en la ficha en caso de decidirse usar combinaciones.
Informe al usuario sobre los altos riesgos de recaída si suspenden la medicación dentro de los 2 años siguientes al inicio del tratamiento.	Adaptación. Se elimina horizonte temporal de dos años.
El retiro de la medicación antipsicótica debe hacerse en forma gradual, controlando en forma regular al usuario para monitorear la posible aparición de signos o síntomas de recaída.	Adopción.
En caso de retirar la medicación antipsicótica, se debe seguir controlando al usuario por un período de al menos 2 años para monitorear la posible aparición de signos o síntomas de recaída.	Adaptación. Se agrega controles al menos trimestrales y se elimina horizonte temporal de 2 años.
En caso de mala respuesta al tratamiento (integral) revise el diagnóstico, compruebe la adherencia a la medicación, compruebe que el usuario y su familia han recibido las intervenciones psicosociales en la forma y por el tiempo definido en su PITI, evalúe otras causas como consumo de alcohol o drogas, uso concomitante de otros medicamentos, enfermedad física, etc.	Adaptación. Se mantiene la recomendación pero se agrega el rediseño y revisión del PTI en caso de descartar causas mencionadas de mala respuesta.
Se recomienda tratamiento con clozapina para personas con esquizofrenia cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento después del uso secuencial en dosis adecuadas de por lo menos dos antipsicóticos, uno de los cuales debe ser atípico.	Adopción.

Para las personas con esquizofrenia cuya enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento con clozapina en dosis óptimas, se recomienda agregar un segundo antipsicótico, previa medición de los niveles plasmáticos. El ensayo de la farmacoterapia combinada puede necesitar hasta 8 a 10 semanas. Se debe elegir un segundo antipsicótico que no aumente los efectos secundarios comunes de la clozapina.	Adaptación. Se eleva tiempo de prueba con farmacoterapia combinada a 12 semanas.
Se recomienda analizar y discutir estrategias de contracepción de la fertilidad en el caso de mujeres con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos.	Adaptación. Se amplía la recomendación.
En caso de embarazo de una mujer con esquizofrenia, se debe evaluar con ella los riesgos y beneficios de suspender o continuar con el antipsicótico durante el primer trimestre de embarazo.	Adaptación. Se elimina el horizonte temporal del primer trimestre para ampliarlo a todo el embarazo y se incluye a la familia en los casos en los que corresponda.
El uso de antipsicóticos de alta potencia puede ser más seguro (haloperidol) durante el embarazo. La dosis debe ser baja y durante el mínimo tiempo posible.	Adopción.
La clozapina no debe ser prescrita de rutina en mujeres embarazadas con riesgo (personal y/o antecedentes familiares) para aumento de peso o diabetes.	Adaptación. Se mantiene la recomendación y se agrega que tampoco existe evidencia para recomendar la discontinuación de la Clozapina si ésta estaba siendo ya utilizada.
Los antipsicóticos de depósito no deben ser utilizados durante el embarazo y la lactancia.	Adopción.
Durante el embarazo, la terapia electroconvulsiva es una alternativa eficaz y segura para mujeres con esquizofrenia.	Se desarrolla búsqueda de evidencia para esta pregunta y se elimina recomendación.

### Anexo 3. Cambios en los adolescentes que pueden despertar sospecha de esquizofrenia

Cambios que deberán ser analizados con más detención	Características agregadas que apoyarían existencia de un posible primer episodio EQZ
<b>I) ABANDONO O DISMINUCIÓN DE ASISTENCIA A CLASES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descartar que no haya causas definidas e identificables, tales como:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas económicos que impidan asistencia por falta de dinero o porque el(la) niño(a) asiste a un trabajo remunerado.</li> <li>- Enfermedad física del(la) alumno(a) que interfiere en su asistencia o enfermedad de otro miembro de la familia, para cuyo cuidado es requerido(a) el(la) joven.</li> <li>- Embarazo adolescente.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Averiguar si hay retraimiento extremo en casa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se encierra.</li> <li>- Comparte menos con familia y vecinos.</li> <li>- Dejó de comer con los demás.</li> <li>- Alude a supuestas persecuciones o malos tratos de compañeros, profesores o vecinos.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Averiguar si hay retraimiento extremo en el colegio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los compañeros lo notaban más callado o desconfiado en el último tiempo.</li> <li>- Los compañeros lo encontraban más raro o extraño en el último tiempo, ya sea por lo que decía o por reacciones emocionales desproporcionadas o no esperables.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Averiguar si ha iniciado consumo de drogas con un perfil extraño, poco habitual entre sus pares:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consume solo.</li> <li>- Consume droga que no es habitual en su grupo social etario.</li> <li>- Sus pares consumidores lo encuentran raro.</li> </ul> </li> </ul>
<b>II) RETRAIMIENTO MARCADO EN COLEGIO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La relación con sus compañeros ha disminuido llamativamente en el último tiempo.</li> <li>- Últimamente ha disminuido en forma marcada su participación en clases o actividades del colegio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arreglo personal, lenguaje y/o contenidos raros, discordantes con lo que se presenta en sus grupos de referencia.</li> <li>- Reacciones emocionales desproporcionadas o discordantes con la situación desencadenante.</li> </ul>
<b>III) DISMINUCIÓN IMPORTANTE EN RENDIMIENTO ESCOLAR</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descartar que se explique completamente por:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad somática intercurrente que afecte la capacidad de atención y concentración.</li> <li>- Coexistencia de trabajo infantil.</li> <li>- Consumo de drogas con perfil esperable entre sus pares.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arreglo personal, lenguaje y/o contenidos raros, discordantes con lo que se presenta en sus grupos de referencia.</li> <li>- Reacciones emocionales desproporcionadas o discordantes con la situación desencadenante.</li> </ul>
<b>IV) CAMBIOS MARCADOS DE OTRO TIPO</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aparición de frecuentes reacciones violentas y/o agresivas fuera de contexto o desproporcionadas.</li> <li>- Aparición de conducta exageradamente inadecuada, con o sin desinhibición.</li> <li>- Aparición de uso de lenguaje soez, no habitual previamente.</li> <li>- Surgimiento de contenidos, intereses, lenguaje y/o arreglo personal extraños, discordantes con historia previa.</li> <li>- Especialmente si aparecen fuera de la relación con un grupo de referencia que comparte esas características.</li> </ul>	

## Anexo 4. Propuesta de herramienta para facilitar la toma de decisiones conjunta entre el clínico y el paciente

### Guía Decisional

La Guía Decisional es un espacio de conversación entre usted y el equipo tratante. Sirve para que pueda obtener más información sobre su condición de salud y orientarlo en la toma de decisiones.

El profesional le irá haciendo algunas preguntas para analizar las alternativas que existen respecto a algunos aspectos de su tratamiento. Es muy importante que usted considere que no hay respuestas correctas e incorrectas.

1. ¿Qué problema de salud usted presenta?

--

2. ¿Hace cuánto tiempo se trata?

--

3. ¿Qué dificultades le genera en su vida cotidiana esta condición de salud?

--

4. Marque cuál/es de estos temas quiere abordar (máximo 2):

a. Medicamentos	
b. Hospitalización	
c. Intervenciones Psicosociales (terapia, talleres, reuniones grupales, entre otros)	
d. Equipo Profesional	
e. Otro tema: (indique cuál)	

5. ¿Qué piensa usted sobre este tema?

Tema 1:

Tema 2:

6. Realice un listado de cosas positivas y cosas negativas relacionadas a las alternativas que le entregaron:

Tema 1:	
Lo positivo	Lo negativo

Tema 2:	
Lo positivo	Lo negativo

7. ¿Cuáles son sus principales preocupaciones sobre este/os tema/s?

8. De acuerdo a lo que hemos conversado, ¿cuál siente usted que es la mejor decisión o alternativa?

9. ¿Quiere compartir la decisión, tomarla solo o que otro la tome por usted?

Tomar solo la decisión	<input type="checkbox"/>	Tomar la decisión con otra persona	<input type="checkbox"/>	Que otra persona tome la decisión	<input type="checkbox"/>
------------------------	--------------------------	------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------	--------------------------

Nombre y parentesco con quien comparte la decisión:

¿Se siente libre de conversarlo con dicha persona?

Si  No

Observaciones

Una vez finalizado el proceso de llenado del protocolo anterior, se sugiere:

- Que usted firme este documento.
- Que la persona que fue su apoyo en esta decisión lo firme (en caso de ser pertinente)
- Que lo firme un integrante del equipo tratante.

**Usted debe llevarse una copia de este documento y otra copia debe quedar en su ficha clínica.**

\_\_\_\_\_  
Firma usuario y/o Representante de Usuario

\_\_\_\_\_  
Firma Representante Equipo Tratante

Fecha

## **Anexo 5. Principales contenidos tratados en psicoeducación grupal, dirigida a familiares de pacientes adolescentes hospitalizados, por un primer episodio psicótico.**

### **Contenidos**

- Introducción
- Marco referencial: Psicoeducación y Plan AUGE
  - Metodología de Trabajo
  - Objetivos generales
  - Objetivos específicos
  - Objetivos transversales
- Contenido de las Sesiones:
  - Primera Sesión: Apertura y Manejo hospitalario
  - Segunda Sesión: Psicosis y Esquizofrenia
  - Tercera Sesión: Tratamientos Farmacológicos y psicosociales
  - Cuarta: Estigma y Salud Mental
  - Quinta Sesión: Impacto en la Familia
  - Sexta Sesión: Prevención de recaídas
  - Séptima Sesión: los cuidados del cuidador
  - Octava Sesión: Estilos de vida saludable
  - Novena sesión: Consejos e indicaciones de rehabilitación en el hogar
  - Décima sesión: Evaluación, síntesis y cierre

### **Introducción**

Este manual está dirigido a los familiares de pacientes adolescentes hospitalizados en el sector 1 del Instituto psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, que cursan un primer episodio psicótico. Los contenidos de éste, se basan en las Guías Clínicas GES (2009) para el tratamiento de personas desde el primer episodio de esquizofrenia, por lo que se enmarcan dentro de las políticas públicas de salud promovidas por el Ministerio de Salud.

El manual se constituye como una herramienta de trabajo que nos permite seguir fortaleciendo el trabajo clínico de esta Unidad.

Cabe hacer presente, que los padres y familiares tienen que aprender a conocer sus límites y posibilidades como cuidadores, a sentirse apoyados y orientados por los profesionales de la salud mental. En este sentido, este manual entrega un valor agregado, ya que tiene en cuenta la importancia de la educación en salud, con información accesible para los familiares y tutores en el afrontamiento de un primer episodio de psicosis en pacientes adolescentes.

Este documento es el resultado del trabajo clínico de un equipo multidisciplinario, originado a partir de la experiencia en intervenciones grupales realizadas desde el año 2005 hasta la actualidad, en la Unidad de Psicosis en Adolescencia de este Instituto y resume tanto el marco teórico y práctico que ha dirigido estas intervenciones, como también los aportes y sugerencias de los familiares, que han enriquecido el trabajo clínico y han motivado la elaboración del presente manual.

### **Marco Referencial: Guías Clínicas GES**

Dentro de las intervenciones recomendadas en la Guía Clínica y que forman parte del tratamiento integral para personas con primer episodio de esquizofrenia, aparece la psicoeducación al usuario y a la familia como intervención transversal a las tres fases del tratamiento, esto es, desde la fase aguda hasta la fase de integración social.

En el contexto de la atención cerrada de pacientes agudos, la psicoeducación familiar se enmarca dentro de las dos primeras fases del tratamiento, esto es, la fase aguda y la de recuperación.

La psicoeducación familiar, tiene el propósito de:

*“entregar a la familia un modelo que dé sentido a las conductas y sentimientos del paciente y a las suyas propias, y proveerlas de estrategias prácticas que le ayuden en su relación con el miembro que sufre una enfermedad mental. Los contenidos deben estar orientados a educar a la familia sobre la naturaleza del trastorno mental, a ayudar a la familia a comprender la nueva realidad y a establecer objetivos realistas y factibles para la recuperación de su familiar”.*

En esta unidad, el modelo utilizado para realizar la psicoeducación tiene características del enfoque multifamiliar y está dirigido a padres, familiares y tutores *“además de la entrega de información, esta modalidad de intervención está destinada a potenciar los recursos propios de enfrentamiento con que cuentan las familias, a través de compartir experiencias sobre las vivencias y formas de enfrentar la enfermedad”.*

Según la Guía Clínica de tratamiento del primer episodio de esquizofrenia del año 2009, dentro de las intervenciones Psicosociales, la psicoeducación a familiares tiene distintos matices según la fase de la enfermedad:

## **Fase Aguda**

En términos generales, considera acciones que contribuyan a superar la situación de crisis del individuo y su familia, con el objeto de:

- a. Promover una relación de colaboración entre el equipo tratante y la persona afectada y su familia.
- b. Brindar apoyo y contención emocional al usuario y su familia.
- c. Entregar información oportuna y precisa respecto de la enfermedad.
- d. Estimular la utilización de aquellas áreas conservadas con las que cuenta la persona afectada.
- e. Estimular la utilización de los recursos con que cuenta la familia para enfrentar la crisis.
- f. Evaluar contextos de desempeño e intervenir para evitar la desvinculación del paciente con su medio cercano.

En este marco, la psicoeducación está *“destinada a informar a la familia sobre lo que ha sucedido y sobre lo que pueden esperar del equipo de salud, en lo que se refiere al tratamiento de la persona y al apoyo a corto y largo plazo. Se realiza con la mayor cantidad de miembros de la familia presentes”*.

La Guía Clínica señala que la psicoeducación familiar es la intervención psicosocial que ha demostrado de manera más clara y reiterada su eficacia para mejorar la evolución de la esquizofrenia, disminuyendo el riesgo de recaídas, las hospitalizaciones y la severidad de los síntomas. Al mismo tiempo se ha evidenciado la reducción de la alta expresividad emocional familiar; la disminución del estrés y la carga subjetiva familiar respecto a la enfermedad y sus implicancias en el núcleo familiar.

Los requisitos que debería tener un programa de intervención familiar según la Guía Clínica son:

- a. Contar con la colaboración de la familia haciéndole ver la importancia de su participación.
- b. Aumentar el conocimiento familiar sobre la enfermedad y su relación con el estrés.
- c. Dotar a las familias de habilidades y recursos de afrontamiento de estrés.
- d. Que la familia detecte signos de recaída para poder intervenir tempranamente.
- e. Mantenimiento de la medicación.
- f. Racionalización de las expectativas.

## **Fase de Recuperación**

Considera intervenciones específicas adicionales que contribuyan a facilitar la relación entre el individuo afectado y su entorno natural, con el objetivo de:

- a. Continuar desarrollando una alianza terapéutica.
- b. Ayudar a las personas y sus familias a entender la psicosis.
- c. Evaluar las habilidades y capacidades de la persona una vez superada la crisis.

- d. Redefinir con la persona su proyecto de vida de acuerdo a expectativas realistas.
- e. Contribuir al desarrollo en la persona de recursos y habilidades para enfrentar el futuro.
- f. Reincorporación progresiva del usuario a las actividades.

La psicoeducación en esta etapa está destinada a dotar a la familia de los recursos necesarios para dominar y controlar las circunstancias que rodean sus vidas y a superar la crisis vivida después de la aparición de un trastorno psicótico en uno de sus miembros.

Los contenidos deben estar orientados a ayudar a la familia a comprender la nueva realidad y a establecer objetivos realistas y factibles para la recuperación de su familiar. Se trabajan con mayor profundidad la resolución de problemas, los estilos de comunicación al interior de la familia, los efectos de la psicosis en la estructura familiar, el efecto de la psicosis en cada uno de los miembros de la familia, la frustración y los cambios de expectativas, la reformulación de proyectos de vida, la capacidad de los familiares para anticiparse a las crisis, el manejo de complicaciones (abuso de sustancias, riesgo suicida), enfrentamiento de las dificultades de convivencia, manejo de la crítica y el sobre involucramiento y el autocuidado del cuidador.

### **Metodología de Trabajo**

El fin de estas intervenciones se centra en fortalecer los tratamientos farmacológicos y psicosociales individuales y entregar a padres, familiares y tutores, herramientas que faciliten la rehabilitación de su familiar adolescente.

El trabajo grupal de psicoeducación dirigida a familiares se desarrolla en un ciclo que comprende 10 sesiones y se realiza una vez por semana durante una hora.

Está a cargo de la asistente social, enfermera y psicóloga del equipo del sector, con la colaboración de los becados de psiquiatría y de la terapeuta ocupacional que forma parte de la Unidad.

Se constituye como un grupo abierto, dirigido a padres, familiares y tutores de pacientes hospitalizados actualmente o que han sido dados de alta recientemente.

Las técnicas utilizadas giran en torno a la discusión y conversación grupal, a partir de material visual y expositivo, para complementar y destacar aquellos aspectos más relevantes de cada sesión.

### **Objetivos Generales**

Otorgar un espacio de contención a los familiares, que permita apoyar el trabajo terapéutico de jóvenes diagnosticados con esquizofrenia y otras psicosis, a través de la entrega de herramientas

e información, que permitan a sus familiares comprender el trastorno y facilitar su recuperación.

El objetivo último es reducir los riesgos de recaídas para los pacientes psicóticos y mejorar la calidad de vida del paciente y sus familiares, enseñando habilidades de manejo y minimización de los síntomas y de las discapacidades de los jóvenes.

### **Objetivos Específicos**

- Establecer una alianza de trabajo con las familias.
- Educar sobre las características de la esquizofrenia.
- Dar a conocer los tipos de tratamiento que se emplean en los pacientes con esquizofrenia.
- Motivar a la familia a colaborar con el tratamiento prescrito e involucrarlos en el tratamiento integral.
- Aminorar los niveles de Emoción Expresada, por medio de la disminución de la crítica, la hostilidad y el sobre involucramiento.
- Capacitar a los familiares para que lleven a cabo una comunicación clara y eficaz.
- Enseñar a los familiares los primeros signos de una recaída, para que actúen oportunamente en su manejo.
- Ayudar a los familiares para que acepten la enfermedad y se den cuenta del valor individual del paciente.

### **Objetivos Transversales**

- **Educativo:**  
Orientado a fomentar la comprensión de la enfermedad y la aceptación del joven con esquizofrenia, dando a conocer la etiología, sintomatología, curso y modalidades de tratamiento. También dedicado a abordar la comprensión del trabajo hospitalario.
- **Contención y Aceptación:**  
Orientado a fomentar la colaboración mutua entre familiares y paciente, legitimar la posibilidad de expresar los sentimientos de miedo y ansiedad, desculpabilizar a los familiares dotándolos de la sensación de control de la enfermedad y posibilitando el mantenimiento de la autonomía del joven.
- **Estrategias de Manejo de la enfermedad:**  
Orientado a mejorar la capacidad de la familia de resolver problemas de intercambio comunicativo, estableciendo una serie de reglas básicas para la comunicación y la convivencia, maximizar las potencialidades y limitando las debilidades, desarrollando estrategias para manejar los problemas generados por la enfermedad y examinando las fuentes internas y externas de recursos.

## GLOSARIO

PITI:	Plan individual de tratamiento integral.
ECG:	Electrocardiograma.
TEC:	Terapia electro convulsiva.
TCC:	Terapia cognitivo conductual.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
DALY:	Años de vida ajustados por discapacidad.
YLD:	Años de vida vividos con discapacidad.
YLL:	Años de vida perdidos por muerte prematura.
CIE - 10:	Clasificación Internacional de Enfermedades, generado por la Organización Mundial de la Salud. Instrumento de uso oficial para la clasificación de enfermedades en Chile.
DSM:	Manual estadístico y diagnóstico de clasificación de enfermedades mentales, generado por la Asociación Americana de Psiquiatría. Existen diferentes versiones, la actual corresponde a la quinta versión.
ECCP:	Estudio Chileno de prevalencia psiquiátrica.
CIDI:	<i>Composite international diagnostic interview</i> . Instrumento utilizado para diagnosticar enfermedades mentales.
AVISA:	Años de vida saludables perdidos.
APS:	Atención primaria de salud.
DEIS:	Departamento de estadísticas e información de salud.
GES:	Programa de Garantías Explícitas en Salud.
SIGGES:	Sistema de gestión de las garantías explícitas de salud (GES).
GPC:	Guía de práctica clínica.
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence.
PNT:	Psicosis no tratada.
TAC:	tomografía axial computada de cerebro.
VIH:	Virus de la inmuno deficiencia humana.
APG:	Antipsicóticos de primera generación.
ASG:	Antipsicóticos de segunda generación.
FDA:	Food and Drug Administration.
IPS:	Individual placement and support.
MOHO:	Modelo de ocupación humana.
AVDB:	Actividades de la vida diaria.
AVDI:	Actividades instrumentales de la vida diaria.
VPP:	Valor predictivo positivo.
VPN:	Valor predictivo negativo.
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Metodología para la valoración de la evidencia científica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan H, Sadock B. Esquizofrenia. In: Panamericana EM, editor. Sinopsis de Psiquiatría. 1º. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1999. p. 519–57.
2. Fischer, Bernard; Buchanan R. Schizophrenia: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis [Internet]. Up to date. WoltersKluwer; 2015. p. 1–6. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?source=search\\_result&search=Schizophrenia&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?source=search_result&search=Schizophrenia&selectedTitle=1~150)
3. Whiteford H, Degenhard L, Rehm J, Baxter A, Ferrari A. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575–86.
4. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet* [Internet]. 2007 Sep 8 [cited 2012 Jul 19];370(9590):859–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804063>
5. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry* [Internet]. *BMC Psychiatry*; 2015;15(1):193. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/15/193>
6. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. United States; 2012;7(3):e31660.
7. Eranti S V, MacCabe JH, Bundy H, Murray RM. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. England; 2013 Jan;43(1):155–67.
8. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* [Internet]. 2012;2012:916198. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3420456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Barajas A, Ochoa S, Obiols JE, Lalucat-Jo L. Gender differences in individuals at high-risk of psychosis: a comprehensive literature review. *ScientificWorldJournal*. United States; 2015;2015:430735.
10. Hafner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Loffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*. UNITED STATES; 1998;24(1):99–113.
11. Hafner H, Riecher-Rossler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fatkenheuer B,

- Loffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med.* ENGLAND; 1993 Nov;23(4):925–40.
12. Nielssen OB, Malhi GS, McGorry PD, Large MM. Overview of violence to self and others during the first episode of psychosis. *J Clin Psychiatry.* United States; 2012 May;73(5):e580-7.
  13. Bennouna-Greene M, Bennouna-Greene V, Berna F, Defranoux L. History of abuse and neglect in patients with schizophrenia who have a history of violence. *Child Abuse Negl.* England; 2011 May;35(5):329–32.
  14. Singh JP, Serper M, Reinharth J, Fazel S. Structured assessment of violence risk in schizophrenia and other psychiatric disorders: a systematic review of the validity, reliability, and item content of 10 available instruments. *Schizophr Bull.* United States; 2011 Sep;37(5):899–912.
  15. Vicente B, Rioseco P, Saldivia S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R)(ECP). *Rev Med.* 2002;130(5):1–10.
  16. Vicente B, Kohn R, Saldivia S, Rioseco P, Torres S. Patronos de uso de servicios entre adultos con problemas de salud mental, en Chile. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;18(4–5):263–70.
  17. Bedregal P, Margozzini P, Gonzalez C. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Santiago, Chile; 2008.
  18. Modinos G, Iyegbe C, Prata D, Rivera M, Kempton MJ, Valmaggia LR, et al. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* Netherlands; 2013 Nov;150(2–3):356–65.
  19. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;468(7321):203–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09563>
  20. Bray NJ. Gene expression in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* United States; 2008 May;34(3):412–8.
  21. van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C, et al. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull.* United States; 2014 Jul;40(4):729–36.
  22. Macedo DS, Araujo DP, Sampaio LRL, Vasconcelos SMM, Sales PMG, Sousa FCF, et al. Animal models of prenatal immune challenge and their contribution to the study of schizophrenia: a systematic review. *Braz J Med Biol Res.* Brazil; 2012 Mar;45(3):179–86.
  23. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* (London, England). England; 2014 May;383(9929):1677–87.
  24. Akbarian S. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* France; 2014 Sep;16(3):405–17.
  25. Escudero I, Johnstone M. Genetics of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* United States; 2014 Nov;16(11):502.
  26. Schmidt-Kastner R, van Os J, Esquivel G, Steinbusch HWM, Rutten BPF. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the

- neurodevelopmental model. *Mol Psychiatry*. England; 2012 Dec;17(12):1194–205.
27. Klaning U, Trumbetta SL, Gottesman II, Skyttthe A, Kyvik KO, Bertelsen A. A Danish Twin Study of Schizophrenia Liability: Investigation from Interviewed Twins for Genetic Links to Affective Psychoses and for Cross-Cohort Comparisons. *Behav Genet*. 2015 Nov;
  28. Cannon TD, Kaprio J, Lonqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*. UNITED STATES; 1998 Jan;55(1):67–74.
  29. Franzek E, Beckmann H. [Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study]. *Nervenarzt*. GERMANY; 1996 Jul;67(7):583–94.
  30. Duan J. Path from schizophrenia genomics to biology: gene regulation and perturbation in neurons derived from induced pluripotent stem cells and genome editing. *Neurosci Bull*. China; 2015 Feb;31(1):113–27.
  31. Giusti-Rodriguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest*. United States; 2013 Nov;123(11):4557–63.
  32. Jia P, Zhao Z. Searching joint association signals in CATIE schizophrenia genome-wide association studies through a refined integrative network approach. *BMC Genomics*. England; 2012;13 Suppl 6:S15.
  33. Gejman P V, Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. United States; 2010 Mar;33(1):35–66.
  34. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):271–87.
  35. Chen J, Cao F, Liu L, Wang L, Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neurosci Bull*. China; 2015 Feb;31(1):87–98.
  36. Gejman P V, Sanders AR. [The etiology of schizophrenia]. *Medicina (B Aires)*. Argentina; 2012;72(3):227–34.
  37. Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M, Debnath M. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev*. United States; 2015 Jan;48:10–21.
  38. Goncalves VF, Andreatza AC, Kennedy JL. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: an evolutionary perspective. *Hum Genet*. Germany; 2015 Jan;134(1):13–21.
  39. Padhy SK, Sarkar S, Davuluri T, Patra BN. Urban living and psychosis--an overview. *Asian J Psychiatr*. Netherlands; 2014 Dec;12:17–22.
  40. Torrey EF, Yolken RH. The urban risk and migration risk factors for schizophrenia: are cats the answer? *Schizophr Res*. Netherlands; 2014 Nov;159(2–3):299–302.
  41. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull*. United States; 2012 Nov;38(6):1118–23.
  42. Selten J-P, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. United States; 2007 Mar;20(2):111–5.

43. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. United States; 2005 Jan;162(1):12–24.
44. Hutchinson G, Haasen C. Migration and schizophrenia: the challenges for European psychiatry and implications for the future. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Germany; 2004 May;39(5):350–7.
45. Bhugra D. Migration and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. Denmark; 2000;(407):68–73.
46. Zammit S, Odd D, Horwood J, Thompson A, Thomas K, Menezes P, et al. Investigating whether adverse prenatal and perinatal events are associated with non-clinical psychotic symptoms at age 12 years in the ALSPAC birth cohort. *Psychol Med*. England; 2009 Sep;39(9):1457–67.
47. Dalman C, Allebeck P, Gunnell D, Harrison G, Kristensson K, Lewis G, et al. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *Am J Psychiatry*. United States; 2008 Jan;165(1):59–65.
48. O’Neill SM, Curran EA, Dalman C, Kenny LC, Kearney PM, Clarke G, et al. Birth by Caesarean Section and the Risk of Adult Psychosis: A Population-Based Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2015 Nov;
49. Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS. Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophr Res*. NETHERLANDS; 1996 Sep;21(3):141–9.
50. Sperling W, Barocka A, Kalb R, Suss S, Katalinic A. Influence of season on manifestation of schizophrenic subtypes. *Psychopathology*. SWITZERLAND; 1997;30(4):200–7.
51. Cordova-Palomera A, Calati R, Arias B, Ibanez M-I, Moya J, Ortet G, et al. Season of birth and subclinical psychosis: systematic review and meta-analysis of new and existing data. *Psychiatry Res*. Ireland; 2015 Feb;225(3):227–35.
52. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry*. United States; 2008 Apr;63(8):809–15.
53. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*. United States; 2001 Nov;58(11):1032–7.
54. Pena Salas GF, Gaviria SL. [Schizophrenia after forty and its relation with estrogens]. *Vertex*. Argentina; 2013;24(111):325–32.
55. Popovic D, Benabarre A, Crespo J, Goikolea J, González-Pinto A, Gutierrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;Dec; 130(6):418–26.
56. Association. AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V*. Fifth. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing.; 2013. 1-947 p.
57. Goic A, Chamorro G, Reyes H. *Semiología Clínica*. Segunda. Mediterraneo, editor. Mediterraneo;
58. Kurtz MM. Neurocognition as a predictor of response to evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: what is the state of the

- evidence? *Clin Psychol Rev. United States*; 2011 Jun;31(4):663–72.
59. Salud OM de la. Guía de Bolsillo de la Clasificación CIE 10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento [Internet]. Editorial Médica Panamericana. España: Editorial Médica panamericana S.A.; 2000. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42326/1/8479034920\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42326/1/8479034920_spa.pdf)
  60. Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T, Hell D. Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry. United States*; 2003 Dec;160(12):2202–8.
  61. DeSisto M, Harding CM, McCormick R V, Ashikaga T, Brooks GW. The Maine and Vermont three-decade studies of serious mental illness. II. Longitudinal course comparisons. *Br J Psychiatry. ENGLAND*; 1995 Sep;167(3):338–42.
  62. Harding CM. Course types in schizophrenia: an analysis of European and American studies. *Schizophr Bull. UNITED STATES*; 1988;14(4):633–43.
  63. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry. UNITED STATES*; 1987 Jun;144(6):727–35.
  64. Harrison G, Croudace T, Mason P, Glazebrook C, Medley I. Predicting the long-term outcome of schizophrenia. *Psychol Med. ENGLAND*; 1996 Jul;26(4):697–705.
  65. Silva H. La esquizofrenia de Kraepelin al DSM-V. 2012th ed. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2012. 1-199 p.
  66. Rada G, Neumann I, Cerda J. A new way to find evidence quickly and efficiently. *Medwave. Chile*; 2014 Nov;14(10):e6044.
  67. Anderson KK, Voineskos A, Mulsant BH, George TP, Mckenzie KJ. The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry. Canada*; 2014 Oct;59(10):513–7.
  68. Wunderink a., Nienhuis FJ, Sytema S, Wiersma D. Treatment delay and response rate in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand. 2006*;113:332–9.
  69. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry. England*; 2014 Aug;205(2):88–94.
  70. Cascio MT, Cella M, Preti A, Meneghelli A, Cocchi A. Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry. Australia*; 2012 May;6(2):115–27.
  71. Schaffner N, Schimmelmann BG, Niedersteberg A, Schultze-Lutter F. [Pathways-to-Care for First-Episode psychotic patients--an overview of international studies]. *Fortschr Neurol Psychiatr. Germany*; 2012 Feb;80(2):72–8.
  72. Farooq S, Large M, Nielszen O, Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophr Res.*

- Netherlands; 2009 Apr;109(1-3):15-23.
73. Cano JF, Fierro-Urresta M, Vanegas CR, Alzate M, Olarte A, Cendales R, et al. [Prognostic factors for schizophrenia during first psychotic episode]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. Colombia; 2007;9(3):455-64.
  74. Larsen TK, Friis S, Haahr U, Joa I, Johannessen JO, Melle I, et al. Early detection and intervention in first-episode schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*. Denmark; 2001 May;103(5):323-34.
  75. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen H-C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. England; 2012;12:150.
  76. Laurens KR, Luo L, Matheson SL, Carr VJ, Raudino A, Harris F, et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry*. England; 2015;15:205.
  77. Maki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, et al. Predictors of schizophrenia--a review. *Br Med Bull*. England; 2005;73-74:1-15.
  78. Kline E, Schiffman J. Psychosis risk screening: a systematic review. *Schizophr Res*. Netherlands; 2014 Sep;158(1-3):11-8.
  79. Klaassen MC, Nieman DH, Becker HE, Linszen DH. [Is there any point in detecting high risk factors prior to a first psychosis?]. *Tijdschr Psychiatr*. Netherlands; 2006;48(6):467-76.
  80. Addington J, Liu L, Buchy L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. *J Nerv Ment Dis*. United States; 2015 May;203(5):328-35.
  81. Norgaard H, Sondergaard Pedersen H, Fenger-Gron M, Mors O, Nordentoft M, Vestergaard M, et al. Increased use of primary care during 6 years of prodromal schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Jun;
  82. Boonstra N, Klaassen R, Sytma S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res*. Netherlands; 2012 Dec;142(1-3):12-9.
  83. Schvarcz A, Bearden CE. Early Detection of Psychosis: Recent Updates from Clinical High-Risk Research. *Curr Behav Neurosci reports*. 2015 Jun;2(2):90-101.
  84. Woodberry KA, Shapiro DI, Bryant C, Seidman LJ. Progress and Future Directions in Research on the Psychosis Prodrome: A Review for Clinicians. *Harv Rev Psychiatry*. United States; 2016;24(2):87-103.
  85. Addington J, Stowkowy J, Weiser M. Screening tools for clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry*. Australia; 2015 Oct;9(5):345-56.
  86. Perez J, Russo DA, Stochl J, Shelley GF, Crane CM, Painter M, et al. Understanding causes of and developing effective interventions for schizophrenia and other psychoses. Southampton (UK); 2016.
  87. Anderson KK, Flora N, Archie S, Morgan C, McKenzie K. Race, ethnicity, and the duration of untreated psychosis: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Germany; 2014 Jul;49(7):1161-74.

88. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* ENGLAND; 1998;172(33):53–9.
89. Rund BR. Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychol Med.* England; 2014 Jun;44(8):1577–90.
90. Anderson KK, Rodrigues M, Mann K, Voineskos A, Mulsant BH, George TP, et al. Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: a systematic review. *Schizophr Res.* Netherlands; 2015 Mar;162(1–3):222–33.
91. Singh SP. Outcome measures in early psychosis; relevance of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* England; 2007 Aug;50:s58–63.
92. Norman RMG, Lewis SW, Marshall M. Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome. *Br J Psychiatry Suppl.* England; 2005 Aug;48:s19–23.
93. Karson C, Duffy RA, Eramo A, Nylander A-G, Offord SJ. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* New Zealand; 2016;12:57–67.
94. Amos AJ. A review of spin and bias use in the early intervention in psychosis literature. *Prim care companion CNS Disord.* United States; 2014;16(1).
95. Register-Brown K, Hong LE. Reliability and validity of methods for measuring the duration of untreated psychosis: a quantitative review and meta-analysis. *Schizophr Res.* Netherlands; 2014 Dec;160(1–3):20–6.
96. Bond GR, Drake RE, Luciano A. Employment and educational outcomes in early intervention programmes for early psychosis: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci.* England; 2015 Oct;24(5):446–57.
97. Cooper L, Peters L, Andrews G. Validity of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) psychosis module in a psychiatric setting. *J Psychiatr Res.* ENGLAND; 1998;32(6):361–8.
98. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane database Syst Rev.* England; 2011;(6):CD004718.
99. Bradshaw T, Wearden A, Marshall M, Warburton J, Husain N, Pedley R, et al. Developing a healthy living intervention for people with early psychosis using the Medical Research Council’s guidelines on complex interventions: phase 1 of the HELPER - InterACT programme. *Int J Nurs Stud.* England; 2012 Apr;49(4):398–406.
100. Farrelly S, Brown G, Rose D, Doherty E, Henderson RC, Birchwood M, et al. What service users with psychotic disorders want in a mental health crisis or relapse: thematic analysis of joint crisis plans. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;
101. McGlashan TH. From treating to preventing psychosis: personal perspectives. *J Nerv Ment Dis.* United States; 2015 May;203(5):352–5.
102. Agius M. Early intervention in psychosis. Concepts and service development. *Psychiatr Danub.* Croatia; 2009 Sep;21 Suppl 1:9–20.
103. Amos A. Assessing the cost of early intervention in psychosis: a

- systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. England; 2012 Aug;46(8):719–34.
104. Behan C, Masterson S, Clarke M. Systematic review of the evidence for service models delivering early intervention in psychosis outside the stand-alone centre. *Early Interv Psychiatry*. 2016 Apr;
  105. Connor C, Birchwood M, Freemantle N, Palmer C, Channa S, Barker C, et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis: the results of a proof-of-principle, quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis. *BMC Psychiatry*. England; 2016;16(1):127.
  106. Lloyd-Evans B, Crosby M, Stockton S, Pilling S, Hobbs L, Hinton M, et al. Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. England; 2011 Apr;198(4):256–63.
  107. Joa I, Johannessen JO, Auestad B, Friis S, McGlashan T, Melle I, et al. The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns. *Schizophr Bull*. United States; 2008 May;34(3):466–72.
  108. Ministerio de Salud. Guía Clínica para el tratamiento de personas desde primer episodio de Esquizofrenia. Serie Guías Clínicas MINSAL; 2009. p. 1–99.
  109. Jerónimo SR, Diego C. DLVS, Patricia SP. Bases neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 2010;21(3):235–54.
  110. Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. United States; 2004 Apr;55(8):826–33.
  111. Gold JM, Hahn B, Strauss GP, Waltz JA. Turning it upside down: areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. United States; 2009 Sep;19(3):294–311.
  112. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer B a., et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71–93.
  113. Gomez-Chamorro M. Ingesta excesiva de agua, intoxicación acuosa y psicosis. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 1996;34:9–18.
  114. Schnur D, Kirch DG. Water Balance in Schizophrenia. First. Washington D.C.: American Psychiatric Press, Inc.; 1996. 1-278 p.
  115. Leeson VC, Sharma P, Harrison M, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull*. United States; 2011 Jul;37(4):768–77.
  116. Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harv Rev Psychiatry*. United States; 2016;24(2):118–28.
  117. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. UNITED STATES; 1999 Mar;56(3):241–7.
  118. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia

- or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. UNITED STATES; 1999 Apr;156(4):544–9.
119. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. Netherlands; 2002 Oct;57(2–3):209–19.
  120. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry*. Canada; 2005 Dec;50(14):892–900.
  121. Gaebel W, Frommann N. Long-term course in schizophrenia: concepts, methods and research strategies. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. Denmark; 2000;(407):49–53.
  122. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. England; 2001 Jun;178:506–17.
  123. Stroup S, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment [Internet]. UpToDate. WoltersKluwer; 2015. p. 1–19. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  124. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res*. Netherlands; 2012 May;137(1–3):147–50.
  125. NICE. Psychosis and Schizophrenia in adults. Updated ed. Health NCC for M, editor. National Collaborating Centre for Mental Health; 2014.
  126. Sadock B, Sadock V. Kaplan and Sadock’s Concise Textbook of Clinical Psychiatry. 3. Kindle. Grebb J, Pataki C, Sussman N, editors. Philadelphia: Lippicott, Williams & Wilkins; 2008.
  127. Jibson MD, Marder SR, Hermann R. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet]. Wolters Kluwer; 2016. p. 1–23. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  128. Jibson MD, Marder S, Hermann R. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet]. UpToDate. Wolters Kluwer; 2016. p. 1–23. Available from: [www.uotodate.com](http://www.uotodate.com)
  129. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951–62.
  130. Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. *Pharmacotherapy*. United States; 2013 Oct;33(10):1087–106.
  131. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Jul;
  132. Abou-Setta A, Mousavi S, Spooner C, Schouten J, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness [Internet]. Houston, Texas., US: University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No.

- HHS 290-2007-10021 for the Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Available from: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/antipsychotics-adult.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/antipsychotics-adult.cfm)
133. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2012;(5):CD008016.
  134. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;134(2-3):219-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.021>
  135. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*. New Zealand; 2009 Aug;23(8):649-59.
  136. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. England; 2013 Sep;382(9896):951-62.
  137. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. United States; 2005 Sep;353(12):1209-23.
  138. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry*. United States; 2007 Feb;68(2):e04.
  139. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry*. United States; 2007;15(5):245-58.
  140. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. United States; 2006 Oct;63(10):1079-87.
  141. Bola J, Kao D, Soydan H. Antipsychotic medication for early episode schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2011;(6):CD006374.
  142. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: An overview. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(SUPPL. 1):4-8.
  143. Samara MT, Cao H, Helfer B, Davis JM, Leucht S. Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. Netherlands; 2014 Jul;24(7):1046-55.
  144. Bola JR, Kao DT, Soydan H. Antipsychotic medication for early-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. United States; 2012 Jan;38(1):23-5.
  145. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2013;11:CD006625.
  146. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, et

- al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev. England*; 2014;1:CD006569.
147. Tardy M, Huhn M, Kissling W, Engel RR, Leucht S. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev. England*; 2014;7:CD009268.
  148. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr. United States*; 2013 Apr;18(2):82–9.
  149. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry. England*; 2012 Jul;13(5):318–78.
  150. Motesshafi H, Stip E. Comparing tolerability profile of quetiapine, risperidone, aripiprazole and ziprasidone in schizophrenia and affective disorders: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf. England*; 2012 Sep;11(5):713–32.
  151. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry. 2012*;13(5):318–78.
  152. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull. United States*; 2013 Mar;39(2):295–305.
  153. Schwerk A, Alves FDS, Pouwels PJW, van Amelsvoort T. Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *J Neurochem. England*; 2014 Jan;128(1):1–87.
  154. Longden E, Read J. Assessing and Reporting the Adverse Effects of Antipsychotic Medication: A Systematic Review of Clinical Studies, and Prospective, Retrospective, and Cross-Sectional Research. *Clin Neuropharmacol. United States*; 2016;39(1):29–39.
  155. E. D, C. B, S. H, Duncan E, Best C, Hagen S. Shared decision making interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010*; (1):CD007297. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L358622559>
  156. Coulter A, Parsons S. Where are the patients in decision-making about their own care? [Internet]. 2008. Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen/publications/2008/where-are-the-patients-in-decision-making-about-their-own-care>
  157. Hamann J, Loh A, Kasper J, Neuner B, Spies C, Kissling W, et al. [Effects of a shared decision making model in psychiatric and neurologic

- practice]. *Nervenarzt*. Germany; 2006 Sep;77(9):1071–1076,1078.
158. Mistler LA, Drake RE. Shared decision making in antipsychotic management. *J Psychiatr Pract*. United States; 2008 Nov;14(6):333–44.
  159. Stovell D, Morrison AP, Panayiotou M, Hutton P. Shared treatment decision-making and empowerment-related outcomes in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. England; 2016 Jul;209(1):23–8.
  160. Stovell D, Morrison AP, Panayiotou M, Hutton P. Shared treatment decision-making and empowerment-related outcomes in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. England; 2016 Jul;209(1):23–8.
  161. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int*. Germany; 2011 Oct;108(41):687–93.
  162. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Zhou W, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. England; 2010 Jan;35(2):581–90.
  163. Tauscher J, Kapur S. Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs*. New Zealand; 2001;15(9):671–8.
  164. Remington G, Kapur S, Zipursky RB. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. ENGLAND; 1998;172(33):66–70.
  165. De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J. The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics. *CNS Drugs*. New Zealand; 2015 Aug;29(8):637–58.
  166. Sampson S, Mansour M, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams CE. Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2013;7:CD006196.
  167. Sampson S, Joshi K, Mansour M, Adams CE. Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Schizophr Bull*. United States; 2013 Sep;39(5):960–1.
  168. Sendt K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. Ireland; 2015 Jan;225(1–2):14–30.
  169. Shuler KM. Approaches to improve adherence to pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. New Zealand; 2014;8:701–14.
  170. Priebe S, Bremner SA, Lauber C, Henderson C, Burns T. Financial incentives to improve adherence to antipsychotic maintenance medication in non-adherent patients: a cluster randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. England; 2016 Sep;20(70):1–122.
  171. Kavanagh J, Trouton A, Oakley A, Powell C. A systematic review of the evidence for incentive schemes to encourage positive health and other social behaviours in young people [Internet]. London; 2006. Available from: <http://epi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=671>

172. Petry NM, Rash CJ, Byrne S, Ashraf S, White WB. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med.* United States; 2012 Sep;125(9):888–96.
173. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, Kilian R, Becker T, Langle G, et al. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): a six-month follow-up study. *Psychiatry Res.* Ireland; 2012 Dec;200(2–3):83–8.
174. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, Kahn RS, Fleischhacker WW, Volavka J. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* Netherlands; 2015 Aug;25(8):1158–66.
175. Wade M, Tai S, Awenat Y, Haddock G. A systematic review of service-user reasons for adherence and nonadherence to neuroleptic medication in psychosis. *Clin Psychol Rev.* United States; 2016 Oct;51:75–95.
176. Nordon C, Rouillon F, Barry C, Gasquet I, Falissard B. Determinants of treatment satisfaction of schizophrenia patients: results from the ESPASS study. *Schizophr Res.* Netherlands; 2012 Aug;139(1–3):211–7.
177. Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Effect of antipsychotic medication on overall life satisfaction among individuals with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Eur Neuropsychopharmacol.* Netherlands; 2014 Jul;24(7):1078–85.
178. Lauriello J, Campbell AR. Pharmacotherapy for schizophrenia: long-acting injectable antipsychotic drugs [Internet]. Wolters Kluwer; 2015. p. 1–12. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
179. Orus C, Aceituno D. Are depot as effective as oral antipsychotics on first-episode psychosis? *Medwave.* Chile; 2016 May;16 Suppl 2:e6447.
180. Baccari IOP, Campos RTO, Stefanello S. [Recovery: systematic review of a concept]. *Cien Saude Colet.* Brazil; 2015 Jan;20(1):125–36.
181. Slade M, Longden E. Empirical evidence about recovery and mental health. *BMC Psychiatry.* England; 2015 Nov;15:285.
182. Novick D, Haro JM, Suarez D, Vieta E, Naber D. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res.* Netherlands; 2009 Mar;108(1–3):223–30.
183. Economou M, Palli A, Peppou L, Madianos M. Recovery from schizophrenia: a four-year study of an inner city cohort. *Community Ment Health J.* United States; 2011 Dec;47(6):660–7.
184. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull.* United States; 2013 Nov;39(6):1296–306.
185. Harvey PD, Bellack AS. Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: Is functional remission a viable concept? *Schizophr Bull.* 2009;35(2):300–6.
186. Warner R. Recovery from schizophrenia and the recovery model. *Curr Opin Psychiatry.* United States; 2009 Jul;22(4):374–80.
187. Soundy A, Stubbs B, Roskell C, Williams SE, Fox A, Vancampfort D. Identifying the facilitators and processes which influence recovery in individuals with schizophrenia: a systematic review and thematic

- synthesis. *J Ment Health*. England; 2015 Apr;24(2):103–10.
188. Kane J, Kishimoto T, Correll C. Treatment-resistant schizophrenia [Internet]. Wolters Kluwer; 2015. p. 1–16. Available from: [www.uptodate.cl](http://www.uptodate.cl)
  189. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. England; 2016 May;50(5):410–72.
  190. Kane J, Kishimoto T, Correll C. Treatment-resistant schizophrenia. Wolters Kluwer; 2015. p. 1–16.
  191. Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing Clozapine n schizophrenia [Internet]. Wolters Kluwer; 2015. p. 1–12. Available from: [www.uptodate.cl](http://www.uptodate.cl)
  192. Unidad de Salud Mental M de S. Norma técnica para el uso clínico de Clozapina. Ministerio de Salud; 2000.
  193. Vidal C, Reese C, Fischer BA, Chiapelli J, Himelhoch S. Meta-Analysis of Efficacy of Mirtazapine as an Adjunctive Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. United States; 2015;9(2):88–95.
  194. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. England; 2010 Sep;197(3):174–9.
  195. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, Piconne AS, Lowengrub K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. Ireland; 2010 Aug;179(1):19–23.
  196. Terevnikov V, Stenberg J-H, Tiihonen J, Joffe M, Burkin M, Tchoukhine E, et al. Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase. *Hum Psychopharmacol*. England; 2011 Apr;26(3):188–93.
  197. Zheng W, Xiang Y-T, Xiang Y-Q, Li X-B, Ungvari GS, Chiu HFK, et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. United States; 2016 Nov;134(5):385–98.
  198. Talaei A, Faridhosseini F, Kazemi H, Fayyazi Bordbar MR, Rezaei Ardani A. [Effect of Topiramate on Drug Associated Weight Gain of Patients with Schizophrenia and Bipolar I Disorders: A Dose Ranging Randomized Trial]. *Turk Psikiyatri Derg*. Turkey; 2016;27(2):0.
  199. Liang H, Li H, Hu Y, Li S, Lu L, Song X. [Effects of Topiramate for atypical antipsychotic-induced body weight gain and metabolic adversities: a systematic review and meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. China; 2016 Jan;96(3):216–23.
  200. Hahn MK, Cohn T, Teo C, Remington G. Topiramate in schizophrenia: a review of effects on psychopathology and metabolic parameters. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. United States; 2013 Jan;6(4):186–96.
  201. Muscatello MRA, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Bellinghieri PM, Scimeca G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-

- blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* United States; 2011 May;25(5):667–74.
202. Zink M, Correll CU. Glutamatergic agents for schizophrenia: current evidence and perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol.* England; 2015 May;8(3):335–52.
  203. Veerman SRT, Schulte PFJ, Begemann MJH, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry.* Germany; 2014 Sep;47(6):185–94.
  204. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull.* United States; 2012 Sep;38(5):1003–11.
  205. NICE. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. 2009.
  206. Kellner C, Roy-Byrne PP, Solomon D. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults [Internet]. Wolters Kluwer; 2016. p. 1–32. Available from: [www.uptodate.cl](http://www.uptodate.cl)
  207. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry.* England; 2015 Apr;16(3):142–70.
  208. Kellner C, Roy-Byrne PP, Solomon D. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults. Wolters Kluwer; 2016. p. 1–32.
  209. Kittsteiner Manubens L, Lobos Urbina D, Aceituno D. Is electroconvulsive therapy effective as augmentation in clozapine-resistant schizophrenia? *Medwave.* Chile; 2016 Oct;16(Suppl5):e6577.
  210. Arumugham SS, Thirthalli J, Andrade C. Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* England; 2016 Sep;9(9):1245–52.
  211. Gray R, Bressington D, Ivanekca A, Hardy S, Jones M, Schulz M, et al. Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* England; 2016 Apr;16:90.
  212. Nose M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med.* England; 2003 Oct;33(7):1149–60.
  213. Nose M, Barbui C, Gray R, Tansella M. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* England; 2003 Sep;183:197–206.
  214. Hegedus A, Kozel B. Does adherence therapy improve medication adherence among patients with schizophrenia? A systematic review. *Int J Ment Health Nurs.* Australia; 2014 Dec;23(6):490–7.
  215. Ruddy R, Milnes D. Art therapy for schizophrenia or schizophrenia-like illnesses. *Cochrane database Syst Rev.* England; 2005 Oct;(4):CD003728.

216. Apotsos P. [Art therapy in psychosocial rehabilitation of patients with mental disorders]. *Psychiatrike*. Greece; 2012;23(3):245–54.
217. Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A, Irving CB. Cognitive behavior therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull*. United States; 2012 Sep;38(5):908–10.
218. Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A, Irving CB. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2012;4:CD008712.
219. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. Netherlands; 2004 Dec;72(1):29–39.
220. Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res*. Netherlands; 2015 Oct;168(1–2):213–22.
221. Lewandowski KE. Cognitive Remediation for the Treatment of Cognitive Dysfunction in the Early Course of Psychosis. *Harv Rev Psychiatry*. United States; 2016;24(2):164–72.
222. Mogami T, Ikezawa S, Kaneko K, Pu S, Nakagome K. [Outcome studies of cognitive remediation for schizophrenia]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. Japan; 2011 Nov;31(5–6):245–9.
223. Buckley LA, Maayan N, Soares-Weiser K, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2015 Apr;(4):CD004716.
224. Lucksted A, McFarlane W, Downing D, Dixon L. Recent developments in family psychoeducation as an evidence-based practice. *J Marital Fam Ther*. United States; 2012 Jan;38(1):101–21.
225. Zhao S, Sampson S, Xia J, Jayaram MB. Psychoeducation (brief) for people with serious mental illness. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2015;(4):CD010823.
226. Okpokoro U, Adams CE, Sampson S. Family intervention (brief) for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2014;3:CD009802.
227. Gamble C, Sin J, Kelly M, O’Loughlin D, Moone N. The development of a family intervention competency assessment and reflection scale (FICARS) for psychosis. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. England; 2013 Oct;20(8):744–51.
228. Sin J, Norman I. Psychoeducational interventions for family members of people with schizophrenia: a mixed-method systematic review. *J Clin Psychiatry*. United States; 2013 Dec;74(12):e1145–62.
229. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2010 Dec;(12):CD000088.
230. Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2001;(3):CD001360.
231. Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2000;(2):CD001360.
232. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia.

- Cochrane database Syst Rev. England; 2011;(6):CD002831.
233. Almerie MQ, Okba Al Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, Maayan N, et al. Social skills programmes for schizophrenia. Cochrane database Syst Rev. England; 2015 Jun;(6):CD009006.
  234. Bouwmans C, de Sonnevile C, Mulder CL, Hakkaart-van Roijen L. Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. New Zealand; 2015;11:2125–42.
  235. Leff J, Warner R. Social inclusion of people with Mental Illness. First. Cambridge University Press; 2006. 1-192 p.
  236. Waghorn G, Dias S, Gladman B, Harris M, Saha S. A multi-site randomised controlled trial of evidence-based supported employment for adults with severe and persistent mental illness. *Aust Occup Ther J*. Australia; 2014 Dec;61(6):424–36.
  237. Killackey E, Waghorn G. The challenge of integrating employment services with public mental health services in Australia: progress at the first demonstration site. *Psychiatr Rehabil J*. United States; 2008;32(1):63–6.
  238. Luciano A, Bond GR, Drake RE. Does employment alter the course and outcome of schizophrenia and other severe mental illnesses? A systematic review of longitudinal research. *Schizophr Res*. Netherlands; 2014 Nov;159(2–3):312–21.
  239. Hamilton AB, Cohen AN, Glover DL, Whelan F, Chemerinski E, McNagny KP, et al. Implementation of evidence-based employment services in specialty mental health. *Health Serv Res*. United States; 2013 Dec;48(6 Pt 2):2224–44.
  240. Kinoshita Y, Furukawa TA, Kinoshita K, Honyashiki M, Omori IM, Marshall M, et al. Supported employment for adults with severe mental illness. Cochrane database Syst Rev. England; 2013 Sep;(9):CD008297.
  241. Twamley EW, Vella L, Burton CZ, Becker DR, Bell MD, Jeste D V. The efficacy of supported employment for middle-aged and older people with schizophrenia. *Schizophr Res*. Netherlands; 2012 Mar;135(1–3):100–4.
  242. Melton J, Forsyth K, Metherall A, Robinson J, Hill J. Program redesign based on the Model of Human Occupation: Inpatient services for people experiencing acute mental illness in the UK. *Occupational Ther Heal Care*. 2008;22:37–50.
  243. Pepin G, Guerette F, Lefebvre B. Canadian therapists experiences while implementing the model of human occupation remotivation process. *Occup Ther Heal Care*. 2008;22:115–24.
  244. Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull*. United States; 1997;23(4):623–35.
  245. Miller LJ, Finnerty M. Family planning knowledge, attitudes and practices in women with schizophrenic spectrum disorders. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. England; 1998 Dec;19(4):210–7.
  246. Coverdale JH, Turbott SH, Roberts H. Family planning needs and STD risk behaviours of female psychiatric out-patients. *Br J Psychiatry*. England; 1997 Jul;171:69–72.
  247. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among

- women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv. United States*; 1996 May;47(5):502–6.
248. Seeman M V. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy. *Acta Psychiatr Scand. United States*; 2013 Jan;127(1):12–22.
  249. ACOG. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *ACOG Pract Bull.* 2008;111(4, Abril):1001–20.
  250. Hendrick V, Keck P, Solomon D. Teratogenicity, pregnancy complications, and postnatal risks of antipsychotics, benzodiazepines, lithium, and electroconvulsive therapy [Internet]. Wolters Kluwer; 2016. p. 1–21. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  251. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. a systematic review. *Schizophr Bull.* 2010;36(3):518–44.
  252. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl. Denmark*; 2015;(445):1–28.
  253. Konings M, Bak M, Hanssen M, van Os J, Krabbendam L. Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2006;114(1):55–61. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b379eae6dee4919747b93643b5553dbf7b68f42c>
  254. Capra C, DJ K, Hides L, Scott J. Brief screening for psychosis-like experiences. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;149(1–3):104–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/45fd8574556d4d0d7976f42d383fd4057c993904>
  255. Heinimaa M, Salokangas RK, Ristkari T, Plathin M, Huttunen J, Ilonen T, et al. PROD-screen--a screen for prodromal symptoms of psychosis. *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 2003;12(2):92–104. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b8080cc6e34668db32f28a04a4b6fb04ce24ad04>
  256. Miller TJ, Cicchetti D, Markovich PJ, McGlashan TH, Woods SW. The SIPS screen: a brief self-report screen to detect the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* [Internet]. 70(1):78. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/99c70149816e314aebcbfce9de364dc29a6f3bf1>
  257. Kobayashi H, Nemoto T, Koshikawa H, Osono Y, Yamazawa R, Murakami M, et al. A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophr Res* [Internet]. 2008;106(2–3):356–62. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5687b9be3f1d77927c0a455c58501d5359263926>
  258. Kobayashi H, Nemoto T, Murakami M, Kashima H, Mizuno M. Lack of association between psychosis-like experiences and seeking help from professionals: a case-controlled study. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;132(2–3):208–12. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/b8448d463eb6a85ddd6543503fc65f9a9171978c>
259. Kline E, Wilson C, Ereshefsky S, Denenny D, Thompson E, Pitts SC, et al. Psychosis risk screening in youth: a validation study of three self-report measures of attenuated psychosis symptoms. *Schizophr Res* [Internet]. 2012;141(1):72–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/577baae02118be9fc4eaa123d3bd3b0ef7e8268b>
  260. Kline E, Thompson E, Schimunek C, Reeves G, Bussell K, Pitts SC, et al. Parent-adolescent agreement on psychosis risk symptoms. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;147(1):147–52. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/55ce21574d158dd04c4bc8b1ab0195efc760659d>
  261. Ord LM, Myles-Worsley M, Blailes F, Ngiralmu H. Screening for prodromal adolescents in an isolated high-risk population. *Schizophr Res* [Internet]. 2004;71(2–3):507–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/239cd69894b707f5338e9fe5b4fc9e41f54bc411>
  262. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res* [Internet]. 2005;79(1):117–25. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d7b75871855b43ba81051442ed352e2bf82c831b>
  263. Loewy RL, Therman S, Manninen M, Huttunen MO, Cannon TD. Prodromal psychosis screening in adolescent psychiatry clinics. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2012;6(1):69–75. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6ab2734aa9c8f014b68c9723ccf340cf47eda26b>
  264. Rietdijk J, Klaassen R, Ising H, Dragt S, Nieman DH, van de Kamp J, et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2012;126(1):21–30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/451a85f22b2a9dfbcc9ad4ede4b8e59e03c2815b>
  265. Loewy RL, Pearson R, Vinogradov S, Bearden CE, Cannon TD. Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire--brief version (PQ-B). *Schizophr Res* [Internet]. 2011;129(1):42–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8fcf535a946f3659790afd2699d201ad4ceba5f2>
  266. Loewy RL, Stuart B, Schlosser D, Vinogradov S, Cannon TD. Prodromal psychosis screening with the Prodromal Questionnaire-Brief version (PQ-B). *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2008;2:A40–A40. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5835df306d714ca46399c04eea9d75990bb8d313>
  267. Jarrett M, Craig T, Parrott J, Forrester A, Winton-Brown T, Maguire H, et al. Identifying men at ultra high risk of psychosis in a prison population. *Schizophr Res* [Internet]. 2012;136(1–3):1–6. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/aabb8d2f0c398dc7f283f8612b642c7511aa2933>
268. Ising HK, Veling W, Loewy RL, Rietveld MW, Rietdijk J, Dragt S, et al. The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012;38(6):1288–96. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ff918f2bba0bd8dbbab2501f231439e16f10c8a7>
  269. Horwood J, Salvi G, Thomas K, Duffy L, Gunnell D, Hollis C, et al. IQ and non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: results from the ALSPAC birth cohort. *Br J Psychiatry*. England; 2008 Sep;193(3):185–91.
  270. Kelleher I, Harley M, Murtagh A, Cannon M. Are screening instruments valid for psychotic-like experiences? A validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in-depth clinical interview. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011;37(2):362–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0d9a2c40a20c3439676adae26436d3e290a490a7>
  271. Niessen MA, Dingemans PM, van de Fliert R, Becker HE, Nieman DH, Linszen D. Diagnostic validity of the Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI): a self-report screen for ultrahigh risk and acute psychosis. *Psychol Assess* [Internet]. 2010;22(4):935–44. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cbd27d59936d3de110282c9039c1a97e3881492d>
  272. Chung YC, Kang NI, Im YJ, Kim SW, Cho IH, Lee YM, et al. Validation of the Korean version of the Eppendorf Schizophrenia Inventory as a screening measure to detect adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2013;7(1):71–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/44e62e563aab248a6a79e74e20a0a23559978ea4>
  273. Kammermann J, Stieglitz RD, Riecher-Rössler A. “Self-screen prodrome” – self-rating for the early detection of mental disorders and psychoses. *Fortschritte der Neurol Psychiatr* [Internet]. 2009;77(5):278–84. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c13e8f3598261b5222be4b809e2531bd38b895f0>
  274. Mueller M, Riecher A, Kammermann J, Stieglitz RD, Stettbacher A, Vetter S. Prediction of caseness for mental pathology in Swiss conscripts: the Self-Screen Prodrome. *Mil Med* [Internet]. 2009;174(12):1270–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2720248b6a7295aa18da938f390a5a6bd9e140d5>
  275. Müller M, Vetter S, Buchli-Kammermann J, Stieglitz RD, Stettbacher A, Riecher-Rössler A. The Self-screen-Prodrome as a short screening tool for pre-psychotic states. *Schizophr Res* [Internet]. 2010;123(2–3):217–24. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f2609d7f63c5f2681a3738db3d7d0424f044614a>

276. French P, Owens J, Parker S, Dunn G. Identification of young people in the early stages of psychosis: validation of a checklist for use in primary care. *Psychiatry Res* [Internet]. 2012;200(2-3):911-6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/08826744af77adeb298bdf33877247dde39d5551>
277. Liu CC, Tien YJ, Chen CH, Chiu YN, Chien YL, Hsieh MH, et al. Development of a brief self-report questionnaire for screening putative pre-psychotic states. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;143(1):32-7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/534d063ace53b0521aae1b88341c14103c5fb87f>
278. Mossaheb N, Becker J, Schaefer MR, Klier CM, Schloegelhofer M, Papageorgiou K, et al. The Community Assessment of Psychic Experience (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2012;141(2-3):210-4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/220d08386645922dd5079773710dbeee25183739>
279. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*. England; 2002 Feb;32(2):347-58.
280. Bechdolf A, Ruhrmann S, Wagner M, Kuhn KU, Janssen B, Bottlender R, et al. Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: concept and recruitment. *Br J Psychiatry Suppl*. England; 2005 Aug;48:s45-8.
281. Bedwell JS, Donnelly RS. Schizotypal personality disorder or prodromal symptoms of schizophrenia? *Schizophr Res*. Netherlands; 2005 Dec;80(2-3):263-9.
282. Bedwell JS, Orem DM. The effect of red light on backward masking in individuals with psychometrically defined schizotypy. *Cogn Neuropsychiatry*. England; 2008 Nov;13(6):491-504.
283. Chen F, Wang L, Heeramun-Aubeeluck A, Wang J, Shi J, Yuan J, et al. Identification and characterization of college students with attenuated psychosis syndrome in China. *Psychiatry Res*. Ireland; 2014 May;216(3):346-50.
284. Granö N, Karjalainen M, Itkonen A, Anto J, Edlund V, Heinimaa M, et al. Differential results between self-report and interview-based ratings of risk symptoms of psychosis. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2011;5(4):309-14. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a75ebeda78aa584f4136af2ea95a10ae4dd5e213>
285. Hafner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkotter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Germany; 2004 Apr;254(2):117-28.
286. Kang NI, Park TW, Yang JC, Oh KY, Shim SH, Chung YC. Prevalence and clinical features of Thought-Perception-Sensitivity Symptoms: results

- from a community survey of Korean high school students. *Psychiatry Res* [Internet]. 2012;198(3):501–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/50e136e3e0e911db007d90b6214509cdaa585f5c>
287. Kline E, Thompson E, Bussell K, Pitts SC, Reeves G, Schiffman J. Psychosis-like experiences and distress among adolescents using mental health services. *Schizophr Res. Netherlands*; 2014 Feb;152(2–3):498–502.
  288. Kobayashi H, Yamazawa R, Nemoto T, Murakami M, Kashima H, Mizuno M. Correlation between attenuated psychotic experiences and depressive symptoms among Japanese students. *Early Interv Psychiatry. Australia*; 2010 Aug;4(3):200–5.
  289. Lindgren M, Manninen M, Laajasalo T, Mustonen U, Kalska H, Suvisaari J, et al. The relationship between psychotic-like symptoms and neurocognitive performance in a general adolescent psychiatric sample. *Schizophr Res. Netherlands*; 2010 Oct;123(1):77–85.
  290. Loewy RL, Johnson JK, Cannon TD. Self-report of attenuated psychotic experiences in a college population. *Schizophr Res* [Internet]. 2007;93(1–3):144–51. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/611d1c64de1da3e38bde2629eae8444b9ef339ea>
  291. Owoso A, Ndetei DM, Mwayo AW, Mutiso VN, Khasakhala LI, Mamah D. Validation of a modified version of the PRIME screen for psychosis-risk symptoms in a non-clinical Kenyan youth sample. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2014;55(2):380–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/daac36d757e9d5ab047acd03d86c610744c14bb3>
  292. Quijada Y, Tizón JL, Artigue J, Parra B. At-risk mental state (ARMS) detection in a community service center for early attention to psychosis in Barcelona. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2010;4(3):257–62. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/3e348f9b98ae759a1e66078b4457b3cfd86a080c>
  293. Razali SM, Othman Z, Abidin ZZ, Yassin MAM. Early intervention in psychosis: Efficacy of the screening program. *Int Med J* [Internet]. 2011;18(2):117–20. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a843e23d6456dc6aa4e1517c81c4c6d98f7af1b8>
  294. Thompson E, Kline E, Reeves G, Pitts SC, Schiffman J. Identifying youth at risk for psychosis using the Behavior Assessment System for Children, Second Edition. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;151(1–3):238–44. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6a2e6d5c3e77f968145d9f489b06881069482636>
  295. Thompson E, Kline E, Reeves G, Pitts SC, Bussell K, Schiffman J. Using parent and youth reports from the Behavior Assessment System for Children, Second Edition to identify individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2014;154(1–3):107–12. Available

from:

<http://www.epistemonikos.org/documents/66ac0dbd7ff14d592da0c8690ed0d8d25d26be21>

296. van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, Dragt S, Ising HK, Klaassen RMC, et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull. United States*; 2012 Nov;38(6):1180–8.
297. Zhang T, Li H, Woodberry KA, Seidman LJ, Zheng L, Li H, et al. Prodromal psychosis detection in a counseling center population in China: an epidemiological and clinical study. *Schizophr Res [Internet]*. 2014;152(2–3):391–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8f88f87452e37744d3162a1da490732d79bacdbb>
298. Colditz G a. Overview of the epidemiology methods and applications: strengths and limitations of observational study designs. *Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]*. 2010 Jan [cited 2012 Mar 13];50 Suppl 1:10–2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3024848&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
299. Mossaheb N, Becker J, MR S, CM K, Schloegelhofer M, Papageorgiou K, et al. El estudio de la comunidad de la experiencia psíquica (CAPE) cuestionario como instrumento de cribado para la detección de individuos en ultra alto riesgo de psicosis. [Internet]. *Schizophrenia research*. 2012. p. 210–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/220d08386645922dd5079773710dbeee25183739>
300. Heinimaa M, RK S, Ristkari T, Plathin M, Huttunen J, Ilonen T, et al. De pantalla PROD - una pantalla para los síntomas prodrómicos de psicosis. *Int J Methods Psychiatr Res [Internet]*. 2003;12(2):92–104. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b8080cc6e34668db32f28a04a4b6fb04ce24ad04>
301. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdorf A, Klosterkötter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci [Internet]*. 2004;254(2):117–28. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6bcc15cb5d49dc1dbcee3e05ad1f01e0e8afbc73>
302. Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, et al. Therapeutic Drug Levels of Second Generation Antipsychotics in Youth: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]*. 2015;25(3):234–45. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/05772b8a4ffce07347023ec47513540d200bb39f>
303. Frazier JA, Cohen LG, Jacobsen L, Grothe D, Flood J, Baldessarini RJ, et al. Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol [Internet]*. 2003;23(1):87–91. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/bede70e5b35ea88db0bc2e2d5e0d2a15eeaceb52>
304. Toepfner N, Wohlfarth A, Naue J, Auwärter V, Berner R, Hermanns-Clausen M. Accidental clozapine intoxication in a toddler: clinical and pharmacokinetic lessons learnt. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2013;38(2):165–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/36ab3cf17b6856bc34dc208d4a601b6f2b0e893d>
  305. Couchman L, SV B, Handley S, MX P, RJ F. Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged <18 years: data from a therapeutic drug monitoring service, 1994-2010. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2013;7(2):122–30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a4fcedd8b3d122ab548bb57f1ae5016cd707ae52>
  306. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2006;256(6):350–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/485bdde75a8093bf3b1f90e615f9f98a1b7a8ce3>
  307. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(1):CD008125. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cc38fb24ac51d2f968820c971a80c03d719902b>
  308. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2005;20(5–6):409–15. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a801951f0a9e0e06108a71ec05b4da216831497a>
  309. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2015;62:38–47. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9a4bcef796679c88f3fd4a15693a71b98286ae2b>
  310. Veerman SR, Schulte P, Begemann M, de Haan L. Non-Glutamatergic Clozapine Augmentation Strategies: A Review and Meta-Analysis. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2014;47((Veerman S.R., veerman@ggz.nl) Flexible Assertive Community Treatment, Mental Health Service Organisation North Holland North, Community Mental Health Division, Alkmaar, The Netherlands):231–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9d26fcc209ccd82b0dd8485f6d62935e049d0030>
  311. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2012;22(3):165–82.

- Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/792e337a4a69da85f28e2d831fb82e59a7ad4a95>
312. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2007;27(2):198–204. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/91c3baae99b631aa5e4d6ba92133d8f049a21201>
  313. Muscatello MRA, Bruno A, De Fazio P, Segura-Garcia C, Pandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert Opin Pharmacother*. England; 2014 Nov;15(16):2329–45.
  314. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic--a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2009;119(6):419–25. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/0f4a8e13e5ab63a83c5bd7f355d62442398bf113>
  315. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. Denmark; 2012 Jan;125(1):15–24.
  316. Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* [Internet]. 2009;35(2):458–68. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/5eb26960e6be6a751347d188e014c882d8d4e56d>
  317. Chong SA, Remington G. Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophr Bull* [Internet]. 2000;26(2):421–40. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/f538af51f22a6ee96ca08a7d5f005d7dc9ea79ca>
  318. Vayisoğlu S, Anıl Yağcıoğlu E. [Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment]. *Türk Psikiyatr Derg = Turkish J psychiatry* [Internet]. 2014;25(3):201–11. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/b8c326598c47926f64a6d684a3349179db23e34e>
  319. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2002;106(5):323–30. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/89f1568c56483baa2a2ddf998756fada73bf1dc0>
  320. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olié JP, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 2006;29(1):28–33. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/ff8c6b0af764dad63023e3b1e4bf99a0fdf01cdc>

321. SobÓW T, Magierski R, KŁOszewska I. [Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials]. *Postępy Psychiatr i Neurol* [Internet]. 2009;18(4):333–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/56f956edff82152e4f7ed17164ca613894359f9d>
322. Zou G, Huang Y, Zou S, Yang Y. A comparative trial of the beneficial effects of sulpiride combined with clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. *J Yichun Univ* [Internet]. 2003;25:94–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/869fa2d7c9ca380cd3db6c297e23d2d439db3891>
323. Wu L. A control study of risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Heal Psychol J* [Internet]. 2002;10:135–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ec8193d8f1f5e383bb23aa6c46b775a90e702a44>
324. Yue H, Song L, Xu Y. A comparative trial of risperidone in the treatment of schizophrenia over two years. *Shangai Arch Psychiatry* [Internet]. 2004;16:165–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/21dded1942477722c9e264b047931556d0fe0793>
325. Liu QH, Li XL, Zhang YQ, Jin SL, Li ZC, Wang NS, et al. A control study of clozapine in combination with sulpiride in alleviating the negative symptoms of schizophrenia. *Chinese J Psychiatry* [Internet]. 1996;29(2):87–90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/84924b0a56ac80c57ee70c07dcb6873bf2678442>
326. Raju N, Kumar R, Khanna S. Clozapine-risperidone combination in treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2001;35(4):543. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2bxbd5fb553794580ab9724f05a38dd7d533ed04>
327. CJ B, Lehr D, FM T, Preiss M. El aripiprazol como complemento de la terapia de la clozapina en adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano: una revisión retrospectiva. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2009;42(4):153–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/622beea47881be2fab7c50b5de19cf4b793b7255>
328. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004;161:924–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/62b4e7f4df612c2a9d0b54044c95b0075496ff0c>
329. LS G, MJ S. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1996;153(5):735–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9f5533459a3fa1a7e0a3e936626a9c512efbf565>

330. Kämpf P, MW A, Naber D. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2005;38(1):39–40. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/18b767bdd22aa341183f7411788680ebabe9665f>
331. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1997;171:569–73. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8d3d42b79c25ea5ee1f995a9d3f6c6779bdf0178>
332. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2006;26(3):117–24. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7ba64873b733c3658e0032dcef738c9699141a7f>
333. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Sulpiride adjunction to clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients: a preliminary case series study. *Eur Psychiatry* [Internet]. 1997;12(3):152–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/138b95d746ed2ba69ba4a3bb48ceea7886d297f7>
334. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Scimeca G, Di Nardo F, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;127(1–3):93–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/538b7e23a420ac57be0a7c7a04fd2e41a08c0d60>
335. Gunduz-Bruce H, Oliver S, Gueorguieva R, Forselius-Bielen K, DC D, Zimolo Z, et al. Efficacy of pimozone augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013;143(2–3):344–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/998b78734b6b64ee1ca9eb886267386857dc0334>
336. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S, Dybbro J, Aagaard J, Haderup K, et al. Augmenting clozapine with sertindole: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2012;32(2):173–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9b62501a4bf130f1ba1c218a38472f19873aecdb>
337. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2010;13(8):1115–25. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cb18eb6ebc61afa476dbaea6bed9c43f96abdca>
338. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, et

- al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2006;113(2):142–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/eb099a0e3f3db25b3570b86e283c5f59dbb38920>
339. Peng H, Kuang Y, Huang X. A control study of risperidone in combination with clozapine in treating refractory schizophrenia. *J Mod Clin Med Bioeng* [Internet]. 2001;7(2):100–2. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f6a3d40b847addf4919be804b13d42f6ba0a4200>
340. JI F, JP L, Alcantara F, Bowler S, Parak M, White L, et al. Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011;36(6):1289–95. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ea8a5469bb38d4ec9f2fb0152667f227cb971ab4>
341. Sénéchal A, Landry P, Deschamps R, Lessard M. [Neutropenia in a patient treated with clozapine in combination with other psychotropic drugs]. *L'Encéphale* [Internet]. 2002;28(6 Pt 1):567–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7ae5c0bbd07f8d40df963427f40739e7fabb05a2>
342. Honer W, MacEwan GW, Williams R, Falkai P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of augmentation of clozapine with risperidone. *Schizophr Bull* [Internet]. 2005;31(2):487. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7372ef4e8f1bb877ca36855894f41d314ccf14c3>
343. BB A, AE AY, Alptekin K, TI T, Tümüklü M, MK Y, et al. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006;67(12):1912–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/aaadbf157845559885b3e85e6e6b57df6e695d6f>
344. Patel JK, Salzman C, Green AI, Tsuang MT. Chronic schizophrenia: response to clozapine, risperidone, and paroxetine. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1997;154(4):543–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/50029d7ec8a7f5330c22ae62c780b89ebbdcb4e5>
345. Adesanya A, Pantelis C. Adjunctive risperidone treatment in patients with “clozapine-resistant schizophrenia”. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2000;34(3):533–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/64eb9dcdb5be4755fbc3a6fb25edff5faf4c8480>
346. Lim S, Pralea C, Schnitt J, MB B, Cooper C. Possible increased efficacy of low-dose clozapine when combined with aripiprazole. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2004;65(9):1284–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bc28b48445fc90e39e5d42781>

- dd10d54b6a82910
347. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(5):472–82. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f71efa2df784fabba08bec2ea5e526831adf5d90>
  348. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2001;62(2):129–30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d1a842a900602942ce216e660a67b9537b68fc73>
  349. MA B, Millaud F, KA N. A case of neuroleptic malignant syndrome with clozapine and risperidone. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2002;47(9):886. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/45fd5fd9786a0fb2f98788bc1404212c3ce712af>
  350. Benedetti A, A DP, Lastella M, Casamassima F, Candiracci C, Litta A, et al. Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* [Internet]. 2010;6:30–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a87b3a0099fcc6b6fafe773f220fa4e8abb8c098>
  351. Mossaheb N, Sacher J, Wiesegeger G, Klein N, C.J. S, Asenbaum S, et al. Haloperidol in combination with clozapine in treatment-refractory patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2006;16:416. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c2c4283f27c6f8d1bc69d0de3bd82fb5b50c927f>
  352. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, AM C, et al. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2004;110(4):292–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9458c4b2e75b975b35cb108f0ccd62ca016539cb>
  353. Rhoads E. Polypharmacy of 2 atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2000;61(9):678–80. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/018fd82f6318745c8b4ccfad85c5d4dc54121542>
  354. AR K, JA L, Kronig M, TB C. Cross-tapering clozapine and risperidone. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995;152(11):1690. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/1c7dddbb84b7449479bc5611d7e9d7b9fe200313>
  355. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003;64(2):215–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ed168ab624e5deb701f64825d561a1d2908c27a7>
  356. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment

- of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1997;42(6):522-3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b0224f39da7619b64f46098bed251bd4d8214ac0>
357. Ni J, Jang L, Hong X. Therapeutic effects of clozapine, risperidone and their combination in the treatment of schizophrenia. *Heal Psychol J* [Internet]. 2001;3:181-2. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e80efd6ee11ec33fea244d33c57c9092f83eee73>
  358. JH S, CM H, CJ S, CQ M. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2000;102(5):390-4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/1592cea33451e279c8be17bc48515d509b7b480e>
  359. Rajarethinam R, Gilani S, Tancer M, DeQuardo J. Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr Res* [Internet]. 2003;60(1):97-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/baa69b15fdd2c9a6e1398ac5c95be2ce96792f0f>
  360. CI M, NP D, PA M, EG K, AN K, FE T, et al. Aumento de aripiprazol en el tratamiento de los síntomas residuales en pacientes ambulatorios tratados con clozapina con esquizofrenia crónica: Un estudio piloto abierto. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2007;31(2):373-7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4fb57033f1f798ae738caec58f7e35c903686aba>
  361. Weiner E, RR C, MP B, Feldman S, JM G, DL K, et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35(11):2274-83. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a3b168a4f78f31244098ff5309b2bc9a35ae5e3a>
  362. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005;162(1):130-6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/35ab8d3354ae52f1892785702563080d90ebc372>
  363. Freudenreich O, DC H, JP W, MA C, DC G. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2007;92(1-3):90-4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c421c0c52f93217028beaf7816f4d9684d264b71>
  364. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 1995;28(2):61-3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b4cf62cff6edd3a98a1ae1480f40fd218c8143b2>

365. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008;69(5):720–31. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/880b609cf5ac40573cf277de9a9a9e4e4a7995a1>
366. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade R, et al. Weight change on aripiprazole-clozapine combination in schizophrenic patients with weight gain and suboptimal response on clozapine: 16-week double-blind study. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2008;23:S114–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/77d4647b5b2c00c54332857ff80cb9c12c9f8b79>
367. Raskin S, Katz G, Zislin Z, HY K, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2000;101(4):334–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a443937bcedd4934aa2da928975081c9de44d18a>
368. SC T, CL D, SC R. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995;152(9):1401–2. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b2d24c053dd628b485deeb2f7c263068018f39c1>
369. Xiao H. A double-blind comparative study of the effects of sulpiride combined with clozapine in the treatment of schizophrenia. *Sichuan Ment Heal* [Internet]. 1999;12:250–1. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c6ce5b74dda073f61109d08e2294b0efd0c33f9b>
370. VP K, BJ H-K, SS S, GN C. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2002;26(2):407–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/fcbb42b024c303516419968636388f333faf88d9>
371. Mowerman S, SG S. Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* [Internet]. 1996;8(4):193–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9eecd62e66b30a35a93c0149c98b307e8664bb3>
372. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, Loewenthal U, Miodownik C. Augmentation with amisulpride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 2005;28(2):66–71. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b30efc8122f15982f6b147dbd2ecec768ad74d7>
373. Morera AL, Barreiro P, Cano-Muñoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1999;99(4):305–7. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/97207d5b5dd8a16a501d6d6ec125c279be31a7a4>
374. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2008;41(1):24–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cf2981b89d7a2603579b7ec0cc324ea3aa02773d>
  375. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1996;57(9):395–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0277cc66b8f68519bad68eed7569bba53cc2e4f9>
  376. Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K, et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2005;66(1):63–72. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7bb064570bed8a2c7526d45273724b142611df0b>
  377. Muscatello MR, Pandolfo G, Micò U, Lamberti Castronuovo E, Abenavoli E, Scimeca G, et al. Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2014;34(1):129–33. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a196228509adc274f2f7df47586310fcea29dbff>
  378. Si S, Yuan C. A comparative trial of the effects of sulpiride combined with clozapine in the treatment of schizophrenia. *Shandong Arch Psychiatry* [Internet]. 1999;12:17–20. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5b1cd150e5852e98114cdf7217bcae09ce81c869>
  379. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1997;17(2):130–1. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2c5acb79b850ec70907bc04371d8961e69a1dd3d>
  380. CG T, SW F, Altman S, Ehmann T, GW M, WG H. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* [Internet]. 2001;48(1):155–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/dc9a4dde9776402032768ba03f14b7f574abbb49>
  381. Gupta S, SJ S, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* [Internet]. 1998;10(3):113–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2d07a94ee0fe23f4e412975a4844ab75d7b5b3ae>
  382. Zink M, Knopf U, FA H, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia--case reports and

- review of the literature. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2004;37(1):26–31. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cdeacb1e0d198879d9e1e4c9e97c56f5b7c84b0d>
383. Haibing Z, Guohang Y, Deqing D. A study of clozapine combined with or without pipotiazine palmitate in refractory schizophrenia. *J Clin Psychol Med* [Internet]. 2002;12(1):15–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ed8c2f3517eff01392b345fec3d4b2f77c4414cc>
  384. Liu Q, Li X. A comparative study on the efficacy of combining risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia. *Shandong Arch Psychiatry*. 2001;14:28–30.
  385. MR M, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Scimeca G, F DN, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;127(1–3):93–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/538b7e23a420ac57be0a7c7a04fd2e41a08c0d60>
  386. Akdede BB, Anil Yağcıoğlu AE, Alptekin K, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, et al. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006;67(12):1912–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/aaadbf157845559885b3e85e6e6b57df6e695d6f>
  387. RC J, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, WW P, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005;162(1):130–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/35ab8d3354ae52f1892785702563080d90ebc372>
  388. JS C, YM A, HJ P, KY L, SH K, UG K, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008;69(5):720–31. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/880b609cf5ac40573cf277de9a9a9e4e4a7995a1>
  389. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res. Netherlands*; 2016 Mar;171(1–3):215–24.
  390. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res. Netherlands*; 2013 May;146(1–3):1–9.
  391. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao X, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch psychiatry. China*; 2015 Aug;27(4):206–19.

392. Lima NN, Nascimento VB, Peixoto JA, Moreira MM, Neto ML, Almeida JC, et al. Electroconvulsive therapy use in adolescents: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. England; 2013 May;12(1):17.
393. Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP, Paplos KG, Soldatos CR. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. United States; 2006;29(1):52–6.
394. Braga RJ, Mendelowitz AJ, Fink M, Schooler NR, Bailine SH, Malur C, et al. Un ensayo controlado aleatorio de la TEC en la esquizofrenia refractaria a la clozapina. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;(s8):212S–213S. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f730116e6b0e194cf88c1f5346a2360db9aff474>
395. Cai X, Lin L, SUN Y, Zheng Y, Luo XF, Yang F. Un estudio de comparación de MECT la combinación de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento-. *Chinese People 's Heal* [Internet]. 2008;(13):1423–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/489257732fe0d049354bae17bce7bcc7845173aa>
396. Chen D. Análisis comparativo de tratamiento de esquizofrenia refractaria MECT. *Xinjiang Med J* [Internet]. 2012;42(9):57–60. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/be2e754bb6e7ed032fffc8aef69a06e3acb0a9c3>
397. Chen Q, Weng K, Xu Z, Wang X. A control study of antipsychotic combined with MECT in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychosom Dis* [Internet]. 2013;3:204–6. Available from: [http://caod.oriprobe.com/articles/36426535/A\\_control\\_study\\_of\\_antipsychotic\\_combined\\_with\\_MECT\\_in\\_treatment\\_resis.htm](http://caod.oriprobe.com/articles/36426535/A_control_study_of_antipsychotic_combined_with_MECT_in_treatment_resis.htm)
398. Ding L, Ma Y. Estudio clínico de MECT en 100 pacientes con esquizofrenia refractaria. *Chinese Community Dr* [Internet]. 2011;13(31):82–3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4250b39e85c1f081cf9ade3ab00103ad2314ffe7>
399. Du Z, Li F, Liu S. Análisis de eficacia y seguridad de la clozapina combinarse con el tratamiento MECT en esquizofrenia refractaria. *Med J Chinese People's Heal* [Internet]. 2011;23(24):3056,3115. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/47417239551fbf8cdd1395306755a8812ad837b5>
400. Jiang SH, Huang SJ, Wei L. Análisis clínico de MECT en 46 pacientes con esquizofrenia refractaria. *Chinese Community Dr* [Internet]. 2011;13(17):57. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4d8ebdc29f94a1d5a2d77c7771397ca298208d34>
401. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pakistan J Biol Sci PJBS* [Internet]. 2007;10(23):4287–90. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/00feb989c08f65025061a968478025a225bee8c9>
402. Liu F, Gong G. Efecto de MECT esquizofrenia. China Mod Dr [Internet]. 2010;48(1):p.29. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/726bea4b73832a496f7a1064e161c17d427e0b75>
403. Petrides G, Malur C, RJ B, SH B, NR S, AK M, et al. Aumento de la terapia electroconvulsiva en la esquizofrenia clozapina resistente: un estudio prospectivo, aleatorizado. Am J Psychiatry [Internet]. 2015;172(1):52–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e7f8f2d11175305ff796c8ebe6e3ab1374369bb7>
404. Yang JK, Gao H, WU D, Feng Z, Wu H. Un estudio comparativo de la terapia de combinación con entusiasmo MECT comportamiento agresivo de la esquizofrenia refractaria. Chinese People 's Heal [Internet]. 2005;(9):485–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d87118ce3d726d9ed7f0ee35dd84166dc8124f0a>
405. Zhang SR, Zhang J, Xiu Z, Yang YP, Lang S. estudio de observación de la eficacia de la olanzapina MECT combinada en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. People's Mil Surg [Internet]. 2012;55(2):141–3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/819bf38d86570d3de188d21c2daf686a30aac181>
406. Wang Y. Estudio comparativo de la quetiapina combina MECT en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria femenina. Contemp Med [Internet]. 2012;18(22):133–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0c2218454b322eb2a5b002d2952144b15cb59bc3>
407. Chanpattana W, ML C, HA S, Kitaroonchai W, Kongsakon R, Techakasem P, et al. Continuación de la TEC en esquizofrenia resistente al tratamiento: un estudio controlado. J ECT [Internet]. 1999;15(3):178–92. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7577f05f6fd0807e58f6618c3df69d5bfcac555c>
408. Ding YF, Zheng S whole, Song C. El estudio comparativo de los efectos curativos de la risperidona y la terapia electroconvulsiva modificado en la esquizofrenia refractaria. J Psychiatry [Internet]. 2007;20(6):397–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bb2b30aca37d1b0beb28bf0bbc1580fa3d15dd60>
409. Wang F, Guo D. estudio de eficacia de la olanzapina en combinación con MECT en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Chinese J Clin Ration Drug Use [Internet]. 2013;6(24):99. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/95c5c14db419c08255561705d77af2ce09e2ef4e>
410. [Duo J. enfermedades mentales intratable análisis de clasificación clínica. Med Inf [Internet]. 2011;24(5):2003–4. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/2888c9ddb506c2b0121615f9a0d22c689199fb22>
411. Yang KR, Jian X, Mao F, Jiang Z. terapia electroconvulsiva Modificado combinado con la risperidona en el tratamiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Zhejiang Med J [Internet]. 2011;33(11):1602-5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e77822cf1beb30b98f82976406e2f510e3696091>
  412. Liu G, Liu G, Zhang X. Un estudio de control de risperidona combinada con MECT en la esquizofrenia refractaria. J Clin Psychosom Dis [Internet]. 2010;16(1):57-60. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/68d9b1acd79b191f25c53cd2b8d4f1ec3757756f>
  413. Jiang X, Yang K, Kim P, Zheng L, Chin M. Estudio clínico de la risperidona combinar el tratamiento de la esquizofrenia refractaria MECT. Chinese J Nerv Ment Dis [Internet]. 2009;35(2):79-83. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/04f0ca86f7df437df5d5b9a88aa592fc22af634c>
  414. Zhou H, Mao Z, Chen YJ, Song BF, Shi DQ. Un estudio comparativo de la terapia electroconvulsiva modificado combinado con olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. J Neuroscience Ment Heal [Internet]. 2009;9(4):328-31. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d937ad523ab9cc1b81367d3c5a6eb6a28e9aee59>
  415. Jiang Z. Análisis clínico en MECT combinado con ziprasidona en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia refractaria. J Clin Exp Med [Internet]. 2013;12(17):1394-5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/1c022b4fa22a1859aad567ea60732087fcc851fd>
  416. Small JG, Milstein V, Klapper M, Kellams JJ, Small IF. ECT combinado con neurolépticos en el tratamiento de la esquizofrenia. Psychopharmacol Bull [Internet]. 1982;18(1):34-5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d8f69bd88ad8a46b82d315502760f994640f35cd>
  417. Goswami U, Kumar U, Singh B. La eficacia de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento Schizophrenia Resistente: Un estudio doble ciego. Indian J Psychiatry [Internet]. 2003;45(1):26-9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/956efa85d57889cf28308afe4483b6b63f8da6f7>
  418. AZ S, Munne R. La combinación de clozapina con TEC. Convuls Ther [Internet]. 1992;8(2):141-3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/fea77338d1614a0fe89024db8777dd77fb4234a7>
  419. BA C, Nakai B. Seizure activity in combined clozapine and ECT: a retrospective view. Convuls Ther [Internet]. 1995;11(2):110-3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/31b0910cf3c05eee33dbcab5bea651ae215051b0>

420. Bannour S, Bouhlel S, MW K, Amamou B, S BN, Y EK, et al. Combinación de terapia electroconvulsiva mantenimiento y la clozapina en el tratamiento de un paciente con esquizofrenia resistente al tratamiento. [Internet]. The journal of ECT. 2014. p. e29-30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d3e99dfa132b012e498a5bcee78521cfb598fc53>
421. Benatov R, Sirota P, Megged S. esquizofrenia resistentes a los neurolépticos tratados con clozapina y la TEC. Convuls Ther [Internet]. 1996;12(2):117-21. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8ee4ac388f8b1899175f3f0c25cd5106084c5a58>
422. Biedermann F, Pfaffenberger N, Baumgartner S, Kemmler G, WW F, Hofer A. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia: clinical and cognitive outcomes. J ECT [Internet]. 2011;27(4):e61-2. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7144ae61c7466b5e8e0d070778c94347893fb340>
423. DB R, MM P, DR M, Dukić-Dejanović S, Janjić V, DR I, et al. La eficacia a largo plazo de la terapia electroconvulsiva combinada con diferentes fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia resistente anteriormente. Psychiatr Danub [Internet]. 2009;21(2):179-86. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b35374725943a4a3ed8207228d826b9623061cdd>
424. EC V, S HL, Bastiampillai T. clozapina combinación y terapia electroconvulsiva en un paciente con esquizofrenia y retraso mental comórbido. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2014;48(7):689-90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/06c36cc3d0b00bc3aa5baa3f77652088a552a780>
425. Flamarique I, Castro-Fornieles J, JM G, E de la S, Pons A, Bernardo M, et al. La terapia electroconvulsiva y la clozapina en adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia: ¿es una combinación segura y eficaz? J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2012;32(6):756-66. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0cbaedd7e94300d1310e55b167c3fd204d283d9e>
426. Frankenburg FR, Suppes T, McLean PE. Combined Clozapine and Electroconvulsive Therapy. Convuls Ther [Internet]. 1993;9(3):176-80. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/34943b643b40d5a8404283f7a002d3a6fefed0c8>
427. Garg R, Bir SC, Arun P. Short-term efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. Ger J Psychiatry [Internet]. 2012;15(2):44-9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b14f1073b86e4a2ef6621e082e10e012e4593fcd>
428. Gazdag G, Kocsis-Ficzere N, Tolna J. La adición al tratamiento con clozapina la terapia electroconvulsiva. Idegyógyászati Szle [Internet].

- 2006;59(7-8):261-7. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/52787df079230462778e41dc131702fb17374d05>
429. Gerretsen P, Diaz P, Mamo D, Kavanagh D, Menon M, Pollock BG, et al. Transient insight induction with electroconvulsive therapy in a patient with refractory schizophrenia: a case report and systematic literature review. *J ECT*. United States; 2011 Sep;27(3):247-50.
430. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Aumento de la clozapina con TEC: Observaciones de la India. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015;172(5):487. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/73af5e7e80788730e853a98e90b6a930a26ae295>
431. HC K, JR D, Tandon R. Combinado terapia electroconvulsiva y la clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 1999;23(3):547-56. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/f1cb7c778d4c1c0dae3ac43f8cd1f983bf0cccbd>
432. Husni M, Haggarty J, Peat C. La clozapina no aumenta la duración TEC-convulsión. *Can J Psychiatry* [Internet]. 1999;44(2):190-1. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/625e22aa5406f3577234451901e2c99ade0d615e>
433. Hustig H, Onilov R. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2009;24(8):521-5. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/10f58356b5408b64bd4ffc3da8a8554f5244fa13>
434. Keller S, Drexler H, Lichtenberg P. Very high-dose clozapine and electroconvulsive therapy combination treatment in a patient with schizophrenia. *J ECT* [Internet]. 2009;25(4):280-1. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/55022a352c84dfa26dae2826b40656af3e7b9d40>
435. Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, Babuskova D, Zwinderman AH, Linszen DH. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia--an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2004;254(6):372-9. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/da7ba3685b9c11d59eb0ea2242d0aca60b118251>
436. KR A, Kulhara P. La eficacia de la terapia electroconvulsiva en el tratamiento de la esquizofrenia. Un estudio comparativo. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1987;151:152-5. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/24251050a69b82fe269b0c773600c2e10cf241af>
437. Kristensen D, Bauer J, Hageman I, MB J. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: a chart review of patients from two catchment areas. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2011;261(6):425-

32. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/9b1507426c5433c601b7cf07f9fc56d116b0868d>
438. Kurian S, Tharyan P, KS J. La combinación de la TEC y la clozapina en la esquizofrenia resistente a los fármacos. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2005;47(4):245. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/cd510c9ce0ef7d646b0f24e2140e67bde0825972>
439. Manjunatha N, GS RK, Vidyendaran R, Muralidharan K, JP J. Delayed onset, protracted delirium and aspiration pneumonitis associated with a combination of clozapine and electroconvulsive therapy. *Indian J Psychol Med* [Internet]. 2011;33(1):80-2. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/ad2a8299888969e6c36fcb4b2c913b2f82a5b243>
440. MM K. La clozapina, ECT, y el trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar. *Convuls Ther* [Internet]. 1991;7(1):36-9. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/1ede067124ddfd440ffe37a7e218eb2fdf4e650d>
441. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res* [Internet]. 2014;220(1-2):175-80. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/28d5b0d9ced923d468523e6bfa217078d5260fcc>
442. Bhatia SC, Bhatia SK, Gupta S. Concurrent administration of clozapine and ECT: a successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*. United States; 1998 Dec;14(4):280-3.
443. Sienaert P, Bouckaert F, Fernandez I, Hagon A, Hagon B, Peuskens J. Propofol in the management of postictal delirium with clozapine-electroconvulsive therapy combination. *J ECT* [Internet]. 2004;20(4):254-7. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/b5434695ac93368b925b22170de0b1926b99c16a>
444. Sinha D, Shah HR. FATAL PULMONARY EMBOLISM IN A PATIENT TREATED WITH CLOZAPINE AND ELECTROCONVULSIVE THERAPY. *Int J Med Pharm Sci* [Internet]. 2013;4(4):9-11. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/7bdb87c421345edd53e934dae49177be1d0c61df>
445. WK L, IS S, CY C, TL L, LJ S. síndrome de Pisa terapia asociada electroconvulsiva en el tratamiento con clozapina. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2008;62(6):753. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/2545d878950a98ee602b5f82698258299aefad9>
446. WK T, GS U. Eficacia de la terapia electroconvulsiva en combinación con antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento: un estudio prospectivo, abierto. *J ECT* [Internet]. 2002;18(2):90-4. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/885d160a36ddc3bc084a31a5c>

- 9325ae7e139aef9
447. Yoshino Y, Ozaki Y, Kawasoe K, Ochi S, Niiya T, Sonobe N, et al. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in a Japanese schizophrenia patient: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2014;12(2):160–2. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/063db313b23179da854b8912cd8b78fa73c9faaa>
  448. Masoudzadeh A, AR K. Estudio comparativo de la clozapina, electroshock y la combinación de TEC con clozapina en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento. *Pakistan J Biol Sci PJBS* [Internet]. 2007;10(23):4287–90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/00feb989c08f65025061a968478025a225bee8c9>
  449. Chen Q, Weng K, Xu Z, Wang X. A control study of antipsychotic combined with MECT in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychosom Dis*. 2013;3:204–6.
  450. Ghaziuddin N, Kutcher SP, Knapp P, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2004 Dec;43(12):1521–39.
  451. Ghaziuddin N, Kutcher SP, Knapp P, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. United States; 2004 Dec;43(12):1521–39.
  452. Calaway K, Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. A Systematic Review of the Safety of Electroconvulsive Therapy Use During the First Trimester of Pregnancy. *J ECT* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b55ea48f8a53afc30eb49383359a9c8cb2343da0>
  453. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med* [Internet]. 2009;71(2):235–42. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/3a81e7915d3cfabc32cd9779cde777a999299c80>
  454. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2013;18(1):1–39. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/34667cd89891f0783221da48fd6ee810eddefd7d>
  455. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* [Internet]. 1994;45(5):444–50. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/229762707645aacf55a6fc865c39da7a5a34fde1>
  456. Pompili M, Dominici G, Giordano G, Longo L, Serafini G, Lester D, et al. Electroconvulsive treatment during pregnancy: a systematic review. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2014;14(12):1–14. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9564e4772b2a9d21870fdf63c>

- 51057f605b3e6aa
457. Plenter AM. [Not Available]. Ned Tijdschr Geneeskd [Internet]. 1948;92(15):1079–82. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/989848553dba25d3df724c456d8d02fe6c6c9694>
  458. Balki M, Castro C, Ananthanarayan C. Status epilepticus after electroconvulsive therapy in a pregnant patient. Int J Obstet Anesth [Internet]. 2006;15(4):325–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5f8a2a4e81b2304837e4506b5aabe176633eff17>
  459. Pacella BL. Sequelae and Complications of Convulsive Shock Therapy. Bull N Y Acad Med [Internet]. 1944;20(11):575–87. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cafdf7419313eea8bf789e8f4d457c2e8b3dc66b>
  460. BLOCK S. Electric convulsive therapy during pregnancy. Am J Psychiatry [Internet]. 1948;104(8):579. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b3398e3393e976f7fb4aaaf98c4442adf0f9f2f9>
  461. BM M. The first-line use of electroconvulsive therapy in major affective disorders. J ECT [Internet]. 2004;20(2):112–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/4aecfd6b81ca6203ef544eba118fb7e07fc7882b>
  462. Bozkurt A, Karlidere T, Isintas M, NK O, Ozsahin A, Yanarates O. Acute and maintenance electroconvulsive therapy for treatment of psychotic depression in a pregnant patient. J ECT [Internet]. 2007;23(3):185–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/169ad9a30fdaabdd4d280d0eb5bfe29dd2732327>
  463. Bulbul F, US C, Alpak G, Unal A, Demir B, MF T, et al. Electroconvulsive therapy in pregnant patients. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2013;35(6):636–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/95206d85f5acecb1d1c2545d7e36de1944371bca>
  464. Bulut M, Bez Y, MC K, US C, Bulbul F, HA S. Electroconvulsive therapy for mood disorders in pregnancy. J ECT [Internet]. 2013;29(2):e19–20. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bfba225ecaa75ffeafdbe3a0a34f92a57dd55721>
  465. Turner CC, Wright LD. Shock therapy in psychoses during pregnancy. Am J Psychiatry [Internet]. 1947;103(5):834–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6b0fdae91d59599a71e19b19ed1ccf2cc4982cc6>
  466. Boyd DA, Brown DW. Electric convulsive therapy in mental disorders associated with childbearing. Mo Med [Internet]. 1948;45(8):573–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/9735639bdcd373c55dd54f8a08925dac20635175>
  467. DE S. Electroconvulsion therapy in 301 patients in a general hospital,

- with special reference to selection of cases and response to treatment. *Br Med J* [Internet]. 1946;2:289–93. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2ab8a560efe872ede3e40f29d1fd70feb5748bc2>
468. DE S. Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine, or reserpine. *AMA Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1960;2:606–11. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e0393e80a715e01d4819afe25fda2251538c1067>
  469. DeBattista C, Cochran M, JJ B, JG B-U. Fetal heart rate decelerations during ECT-induced seizures: is it important? *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2003;47(1):101–3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cb7a52e763de826370fdfae63cd0759ea7816648>
  470. DI D, PE H. Electric shock during pregnancy; a report of seven cases. *Psychiatr Q* [Internet]. 1948;22(3):413–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/032ce5bf44b7ac1e85dfa1b0278f164131c7dd18>
  471. DJ I, AR G, HH L. ELECTRIC AND INSULIN SHOCK THERAPY DURING PREGNANCY. *Dis Nerv Syst* [Internet]. 1964;25:542–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b5a41ddb775a83a830fc745af031e5182003e06f>
  472. Laird DM. Convulsive therapy in psychoses accompanying pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 1955;252(22):934–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/31abf777bf9c1908e89bbe6d6c8fd8237bdad7c3>
  473. Sherer DM, D'Amico ML, Warshal DP, Stern RA, Grunert HF, Abramowicz JS. Recurrent mild abruptio placentae occurring immediately after repeated electroconvulsive therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991;165(3):652–3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2889e9ce262210c954d282a8094bac5cf9579b47>
  474. Polster DS, Wisner KL. ECT-induced premature labor: a case report. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1999;60(1):53–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d54f6c7e21c0591aa4b51874f819c3943b27559f>
  475. EJ G, RP L, Baxter S, NS T. Acute neurohumoral response to electroconvulsive therapy during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* [Internet]. 1989;34(11):907–11. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/126b75c74d6745ef25425ea62c2c607b0dc6be13>
  476. Espínola-Nadurille M, Ramírez-Bermúdez J, GL F. Pregnancy and malignant catatonia. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2007;29(1):69–71. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/26244ac18bb90c3eed40d95c321bc53aad1a1a4b>
  477. EVRARD A. [Electroshock in pregnancy]. *Belg Tijdschr Geneesk* [Internet]. 1961;17:1136–7. Available from:

- <http://www.epistemonikos.org/documents/8856fc104b9e0ffc607f1376c08e844fc0803ae2>
478. FB C, AJ O. Electroconvulsive treatment in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* [Internet]. 1954;61(5):665–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/3ee8fc47b2e2b629f29c98724a32abb87758fd6f>
  479. Feldman F, Susselman S, Lipetz B, Barrera SE. Shock treatment of psychoses associated with pregnancy. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1946;103(5):494–502. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ee87704d102e649ce0c9923aa6b9068fc7f64ccc>
  480. FERRARI B. [Electroshock in treatment of some psychoses of the pregnancy]. *Ann Ostet Ginecol* [Internet]. 1960;82:43–52. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2dd3ab31afa34b5d3ce4991d7a3e706853eaaa20>
  481. FORSSMAN H. Follow-up study of sixteen children whose mothers were given electric convulsive therapy during gestation. *Acta Psychiatr Neurol Scand* [Internet]. 1955;30(3):437–41. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/27fd9fdf1df9fe6f5462763c47005072ab88ea55>
  482. Forssman H. Follow-up study of sixteen children whose mothers were given electric convulsive therapy during gestation. *Acta Psychiatr Neurol Scand* [Internet]. 1955;30(3):437–41. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7f8cb7f61fc5f6964e01de98904d4ed70fb00f62>
  483. Thorpe FT. Shock Treatment in Psychosis complicating Pregnancy. *Br Med J* [Internet]. 1942;2(4261):281. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/1c910ac729cb0432e67eaa50f3d065c7ac66be0>
  484. Fukuchi T, Okada Y, Katayama H, Nishijima K, Kato S, Netsu S, et al. [A case of pregnant woman with severe obsessive-compulsive disorder successfully treated by modified-electroconvulsive therapy]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* [Internet]. 2003;105(7):927–32. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/768ba85532e3b153aec9988c43be749459364588>
  485. Gahr M, Blacha C, BJ C, RW F, Schönfeldt-Lecuona C. Successful treatment of major depression with electroconvulsive therapy in a pregnant patient with previous non-response to prefrontal rTMS. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2012;45(2):79–80. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/af52c86fd67563aa3bb16ff809c956d64f9b2341>
  486. Ghanizadeh A, MJ G, Moini R, Ekramzadeh S. Association of vaginal bleeding and electroconvulsive therapy use in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2009;35(3):569–71. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c480190f5326cc3c16e11902227119b3d9f1deaf>
  487. Gilot B, Gonzalez D, JA B, Barrière A, P VL. [Case report:

- electroconvulsive therapy during pregnancy]. *L'Encéphale* [Internet]. 1999;25(6):590–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/fcd51c4b0d725cce7250af4579268d72669c37c8>
488. GRALNICK A. Shock therapy in psychoses complicated by pregnancy; report of two cases. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1946;102:780–2. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/33abbab991dd4308dee703e7bb244fa35b8f9a26>
489. Forman GW, Kearby HD, Grimes ME. Electroshock therapy during pregnancy. *Mo Med* [Internet]. 1952;49(9):773–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cbaeab546fa9823b643d59c054c81d07403f2961>
490. Halmo M, Spodniaková B, Nosáľová P. Fetal spasms after the administration of electroconvulsive therapy in pregnancy: our experience. *J ECT* [Internet]. 2014;30(3):e24–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/45f0e9db56ecfb6a9f18d82aedad8d9e9e0f78e>
491. Cooper HH. Electroshock treatment of mental illness during pregnancy. *S Afr Med J* [Internet]. 1952;26(17):366–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ec7799a694eaa69b6d85bc9e488681f3b9a96c8a>
492. HS Y, HJ S, YK L. Anesthetic care for electroconvulsive therapy during pregnancy -A case report-. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2011;60(3):217–20. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8e5f2ff0d8030bb30a7776c13651a199606b13a8>
493. IG W. Foetal defects following insulin coma therapy in early pregnancy. *Br Med J* [Internet]. 1954;2(4845):1029–30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f05ee1119dc93d929052b61f1b5583c0ea4b5032>
494. Ishikawa T, Kawahara S, Saito T, Otsuka H, Kemmotsu O, Hirayama E, et al. [Anesthesia for electroconvulsive therapy during pregnancy--a case report]. *Masui* [Internet]. 2001;50(9):991–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/26eb616e8627cdf61f18eab3c53c7bd15ac3a19a>
495. Iwasaki K, Sakamoto A, Hoshino T, Ogawa R. Electroconvulsive therapy with thiamylal or propofol during pregnancy. *Can J Anaesth = J Can d'anesthésie* [Internet]. 2002;49(3):324–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/1a490bac12c5f8f34943c3c7c4bcf6d0e9e5a7df>
496. Dorn JB. Electroconvulsive Therapy with Fetal Monitoring in a Bipolar Pregnant Patient. *Convuls Ther* [Internet]. 1985;1(3):217–21. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/470c228cf96e15e45652f8e5d2b8ede6d58f2dcf>
497. Livingston JC, Johnstone WM, Hadi HA. Electroconvulsive therapy in a twin pregnancy: a case report. *Am J Perinatol* [Internet].

- 1994;11(2):116–8. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/d63d441cf82390a3e4fbde89f53e89e3b52861ae>
498. JJ B. [Shock therapy during pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneeskd* [Internet]. 1961;105:1142–6. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/1a50df83f0235bc7203c4f20ea07f124fbe3652f>
499. JL S. Electric shock treatment in advanced pregnancy. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1948;107(6):579. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/e6a319c62fd682419d257a00d0efd8358be9f54d>
500. Vanelle JM, Bouvet O, Brochier P, Allouche G, Rouillon F, L o H. [Role of electroshock therapy in puerperal mental disorders]. *Ann m edico-psychologiques* [Internet]. 1991;149(3):265–9. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/973197754b51508a7e78c1ec32dabb53c5bcc164>
501. JM V, Verwey B, Heinis C, JE T, FH B. [Successful electroconvulsive therapy in a pregnant woman with neuroleptic malignant syndrome]. *Ned Tijdschr Geneeskd* [Internet]. 1994;138(4):196–9. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/bb7c9bfd12ba3d15b97f2cf5c99714bb0dea06af>
502. JP O, MA C, CV von A, Cristancho P, Weiss D. Acute and maintenance electroconvulsive therapy for treatment of severe major depression during the second and third trimesters of pregnancy with infant follow-up to 18 months: case report and review of the literature. *J ECT* [Internet]. 2011;27(1):e23-6. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/e0e49a5aec7aae0a5042e083456608d633e6a239>
503. Repke JT, Berger NG. Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1984;63(3 Suppl):39S–41S. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/e2b38c85fe815912146cfe20c1bfa803262f7147>
504. Kasar M, Saatcioglu O, Kutlar T. Electroconvulsive therapy use in pregnancy. *J ECT* [Internet]. 2007;23(3):183–4. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/cec975d2269387ad7c54da8f10c34f3a7e5fcd95>
505. Kent EM. Shock therapy during pregnancy. *Psychiatr Q* [Internet]. 1947;21(1):102–6. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/1b58ceb2d138e5c430688a05c0eaa40f5b752f48>
506. Loke KH, Salleh R. Electroconvulsive therapy for the acutely psychotic pregnant patient: a review of 3 cases. *Med J Malaysia* [Internet]. 1983;38(2):131–3. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/668f868e86def8bc979fecffb8895d565f3a31c3>
507. Kucukgoncu S, Bestepe E, Calikusu C, Takmaz O, Tunc S, Erkok S. Clozapine and ECT treatment for pregnant woman with schizophrenia: A case report. *Klin Psikofarmakol Bul Clin Psychopharmacol* [Internet].

- 2009;19:S173–5. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/bdae3e38aa94caebf2ccf2b72286c7c8e432b1a8>
508. LaGrone D. ECT in Secondary Mania, Pregnancy, and Sickle Cell Anemia. *Convuls Ther* [Internet]. 1990;6(2):176–80. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/47a5a69770fd1ab107327e5f2fb79a75e60dcd7b>
509. Leroux, Corman, Longuet. Melancholic delirium with hallucinations, in a pregnant woman of eight months and a half; rapid healing by three electro-shocks; transient change in fetal heart sounds. *Gynecol Obstet (Paris)* [Internet]. 1944;44:186–8. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/1c12540bfcf408ba30364a8b4c38e7636eed3c23>
510. Levine R, EA F. Arterial blood-gas analyses during electroconvulsive therapy in a parturient. *Anesth Analg* [Internet]. 1975;54(2):203–5. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/40e79d4a4c877b5ad83adfb22b0fc307cb717c7>
511. Mynors-Wallis LM. Caution about sorcery. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1989;155:570. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/5298102f82ea8373596b93b7938dc9d9c00fc34b>
512. Lovas A, PZ A, Peto Z, Must A, Horváth S. Anesthesia for electroconvulsive therapy in early pregnancy. *J ECT* [Internet]. 2011;27(4):328–30. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/0bb786c7196b2afc3f09cd2ee a53cb1312859b0c>
513. Varan LR, Gillieson MS, Skene DS, Sarwer-Foner GJ. ECT in an acutely psychotic pregnant woman with actively aggressive (homicidal) impulses. *Can J Psychiatry* [Internet]. 1985;30(5):363–7. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/4231bd9a6afdab75fc0fdd875441f17d25bc07cc>
514. M EM, J MM, J SV, T VG. Electroconvulsive therapy in the first trimester of pregnancy. *J ECT* [Internet]. 1998;14(4):251–4. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/ee6dc4ce1f3b4581601f1c123370499897c84163>
515. Malhotra N, Malhotra P, Bhardwaj R. Modified electroconvulsive therapy during pregnancy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2008;24(3):351. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/24d0ed2dc899adb96f2d6d3e3fe0677fdc26bcc9>
516. MG P, Santarpio C, JR W, Blackstone J. Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;110(2 Pt 2):465–6. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/7964ed38102df23aa2b1b1cd9a9e5f6576c55b94>
517. Wise MG, Ward SC, Townsend-Parchman W, Gilstrap LC, Hauth JC. Case report of ECT during high-risk pregnancy. *Am J Psychiatry* [Internet].

- 1984;141(1):99–101. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/7366b63f0af1cc7f719d2de27f30e8853410133f>
518. Molina M, Vega O, Valero J, Rubio J, Povo A, Diago V, et al. Electroconvulsive therapy during pregnancy. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2010;539. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/5ba602e92c62315f550e9004083aeebe08fe7fae>
519. MONOD H. [Electric shock and pregnancy]. *Bull la Fédération des sociétés gynécologie d'obstétrique Lang Fr* [Internet]. 1955;7(3):287–92. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/63dc23cf51c7d983b4992552f577736280d11476>
520. MT M. Electroconvulsive shock therapy; a reconsideration of former contraindications. *Arch Neurol Psychiatry* [Internet]. 1947;57(6):693–711. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/bc6346bf823e8fe6ececeff4dc45ad15d22cb642>
521. Brown NI, Mack PF, Mitera DM, Dhar P. Use of the ProSeal laryngeal mask airway in a pregnant patient with a difficult airway during electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* [Internet]. 2003;91(5):752–4. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/a9758f7f91d3af12a2654d8eb a1df3f67e5f32cc>
522. Pesiridou A, Baquero G, Cristancho P, Wakil L, Altinay M, Kim D, et al. A case of delayed onset of threatened premature labor in association with electroconvulsive therapy in the third trimester of pregnancy. *J ECT* [Internet]. 2010;26(3):228–30. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/146693b0101927c71090d5bb192407eccc717f52>
523. Ceccaldi PF, Dubertret C, Keita H, Mandelbrot L. [Use of sismotherapy during pregnancy for severe depression]. *Gynécologie, Obs Fertil* [Internet]. 2008;36(7–8):773–5. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/9e9fb08a87e15b2f2f2be3a0e7fb8e16b084089d>
524. Yellowlees PM, Page T. Safe use of electroconvulsive therapy in pregnancy. *Med J Aust* [Internet]. 1990;153(11–12):679–80. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/0da809d0d289dd51c25385fca29ef098a65105f8>
525. Polatin P, Hoch P. Electroshock therapy in pregnant mental patients. *N Y State J Med* [Internet]. 1945;45(14):1562–3. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/fe2907ec0dedf07693e6e08e3cbfdff6cd720092>
526. Porot M. Psychiatric treatment of shock and pregnancy. *La Press médicale* [Internet]. 1949;57(76):1118–20. Available from:  
<http://www.epistemonikos.org/documents/bd1e3058e18174d047eb8f0953a0ac3753b5f78f>

527. Ravina M. Unpublished study [Internet]. Information reported in a systematic review. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/3ed808a9a9b2bb6bc998b2cf2e5ad167d8fa9db7>
528. RM PM, MA PR, P de MF, G YM, B AB, C MV. [Electroconvulsive therapy in the third trimester of pregnancy: a case report]. *Rev española Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 2006;53(10):653–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6a21d5add2c819be216304e86d271566b64c3f5c>
529. Rondepierre J, Colomb D, Bruere R. Electro-shock and pregnancy. *Ann Med Psychol* [Internet]. 1943;101:458–62. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/8a5dcd7f90e4d993dc66a5cf57713825c804e68e>
530. Russell RJ, Page LGM. ECT in pregnancy. *Br Med J* [Internet]. 1955;1(4922):1157. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2d86e4c30e4f66fba809e84088affee541602482>
531. Salzbrenner S, Breeden A, Jarvis S, Rodriguez W. A 48-year-old woman primigravid via in vitro fertilization with severe bipolar depression and preeclampsia treated successfully with electroconvulsive therapy. *J ECT* [Internet]. 2011;27(1):e1–3. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2ab94d90af365982bdc5e9a388f2f92fde5f30b2>
532. SC B, SA B, SK B. Electroconvulsive therapy during the third trimester of pregnancy. *J ECT* [Internet]. 1999;15(4):270–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b8d46dd641d193f68dafacc9021abb870e6d3355>
533. SCHACHTER M. [Electric shock therapy during pregnancy and embryopathy. Electro-traumatic or viral embryopathy? Apropos of a clinical observation]. *Acta Paedopsychiatr* [Internet]. 1960;27:289–92. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/748058d9084ea78e403e1279fdab9eca11360c27>
534. SMITH S. The use of electroplexy (E.C.T.) in psychiatric syndromes complicating pregnancy. *J Ment Sci* [Internet]. 1956;102(429):796–800. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/785c62c49ae4535018cdb88f854bcd2388277cbc>
535. YAMAMOTO J, EM H, EM H. Mental deficiency in a child whose mother was given electric convulsive therapy during gestation; a case report. *Minn Med* [Internet]. 1953;36(12):1260–1. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bdf8b0591098a71047dbfd7490ed4e168a3adce5>
536. Walker R. ECT and Twin Pregnancy. *J ECT* [Internet]. 1992;8(2):131–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/1e198f1a05e551f3b7e9471578113d2f77f27c0d>
537. De Asis SJ, Helgeson L, Ostroff R. The use of propofol to prevent fetal

- deceleration during electroconvulsive therapy treatment. J ECT [Internet]. 2013;29(4):e57-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/857a5caf9dc5bcf4cac18afa68e46eb9f532eb8c>
538. Simon JL. Electric shock treatment in advanced pregnancy. J Nerv Ment Dis [Internet]. 1948;107(6):579. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e6a319c62fd682419d257a00d0efd8358be9f54d>
539. JC L, WM J, HA H. Electroconvulsive therapy in a twin pregnancy: a case report. Am J Perinatol [Internet]. 1994;11(2):116-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d63d441cf82390a3e4fbde89f53e89e3b52861ae>
540. Wickes IG. Foetal defects following insulin coma therapy in early pregnancy. Br Med J [Internet]. 1954;2(4845):1029-30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f05ee1119dc93d929052b61f1b5583c0ea4b5032>
541. GW F, HD K, ME G. Electroshock therapy during pregnancy. Mo Med [Internet]. 1952;49(9):773-5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cbaeab546fa9823b643d59c054c81d07403f2961>
542. Sobel DE. Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine, or reserpine. AMA Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1960;2:606-11. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e0393e80a715e01d4819afe25fda2251538c1067>
543. CC T, LD W. Shock therapy in psychoses during pregnancy. Am J Psychiatry [Internet]. 1947;103(5):834-6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6b0fd9ae91d59599a71e19b19ed1ccf2cc4982cc6>
544. Serim B, Ulaş H, Ozerdem A, Alkin T. Electroconvulsive therapy in an adolescent pregnant patient. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 2010;34(3):546-7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/84147b293895b9d10308538ac6ae5938a02de0f5>
545. Bhatia SC, Baldwin SA, Bhatia SK. Electroconvulsive therapy during the third trimester of pregnancy. J ECT [Internet]. 1999;15(4):270-4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b8d46dd641d193f68dafacc9021abb870e6d3355>
546. JB D. Electroconvulsive Therapy with Fetal Monitoring in a Bipolar Pregnant Patient. Convuls Ther [Internet]. 1985;1(3):217-21. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/470c228cf96e15e45652f8e5d2b8ede6d58f2dcf>