

## Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos

Raúl I. Escamilla-Orozco<sup>1\*</sup>, Claudia Becerra-Palars<sup>2</sup>, Yolanda Armendáriz-Vázquez<sup>3</sup>,  
 Irma SY. Corlay-Noriega<sup>4</sup>, Miguel A. Herrera-Estrella<sup>3</sup>, Rosalba E. Llamas-Núñez<sup>5</sup>, Óscar Meneses-Luna<sup>6</sup>,  
 Juan M. Quijada-Gaytán<sup>7</sup>, Francisco Reyes-Madrigal<sup>8</sup>, Arsenio Rosado-Franco<sup>9</sup>, Mauricio Rosel-Vales<sup>10</sup> y  
 Erasmo Saucedo-Uribe<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Dirección de Servicios Médicos, Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México; <sup>2</sup>Dirección Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México; <sup>3</sup>Clínica de Primer Episodio Psicótico, Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez Sap, Ciudad de México; <sup>4</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; <sup>5</sup>Servicio de Neurología y Salud Mental, Centro Médico ISSMYM, Metepec, Edo. Méx.; <sup>6</sup>Servicio de Psiquiatría, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; <sup>7</sup>Servicio de Atención Psiquiátrica, Clínica Secretaría de Salud, Ciudad de México; <sup>8</sup>Laboratorio de Psiquiatría Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; <sup>9</sup>Dirección General, Instituto de Salud Mental del Estado de Yucatán, Mérida, Yuc.; <sup>10</sup>Clínica de Esquizofrenia, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México; <sup>11</sup>Dirección General, Neuropsique, Monterrey, N.L.; <sup>12</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario, Universidad Autónoma Nuevo León, N.L. México

### Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que actualmente no tiene cura. Existen, sin embargo, numerosas terapias que, solas o en combinación, son eficaces para tratar los síntomas de la enfermedad y mantenerla bajo control. La elección del tratamiento debe ser siempre individualizada, y basarse en la presentación clínica de la enfermedad, el estado general del paciente y la eficacia del fármaco, si bien hay que considerar también el costo y el acceso a servicios y al fármaco, que en México tiene algunas limitaciones. Un panel de 12 expertos mexicanos se reunió de forma virtual para revisar los últimos datos publicados y establecer unas recomendaciones de tratamiento en México, basadas en la evidencia, que garanticen una atención médica integral, homogénea, eficiente y con calidad.

**PALABRAS CLAVE:** Esquizofrenia. Tratamiento. México. Recomendaciones de expertos.

**Treatment of schizophrenia in Mexico: recommendations from an expert panel**

### Abstract

Schizophrenia is a complex illness that currently has no cure. There are, however, numerous therapies that, alone or in combination, are effective in treating the symptoms of the disease and keeping it under control. The choice of treatment must always be individualized, and based on the clinical presentation of the disease, the general condition of the patient and the efficacy of the drug, although the cost and access to services and to the drug must also be considered, as in Mexico it has some limitations. A panel of 12 Mexican experts met virtually to review the latest published data and establish evidence-based treatment recommendations in Mexico that guarantee comprehensive, homogeneous, efficient, and quality medical care.

**KEYWORDS:** Schizophrenia. Treatment. Mexico. Expert recommendations.

#### Correspondencia:

\*Raúl I. Escamilla-Orozco

E-mail: rescam1@hotmail.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-02-2021

Gac Med Mex. 2021;157(Supl 4):S1-S12

Fecha de aceptación: 13-04-2021

Disponible en PubMed

DOI: 10.24875/GMM.M21000501

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental compleja que tiene un impacto significativo en el individuo y sus familias. El riesgo a lo largo de la vida de sufrir esquizofrenia es aproximadamente del 1% y típicamente se manifiesta en la edad adulta temprana<sup>1</sup>. La Secretaría de Salud estima que en México esta enfermedad afecta actualmente a más de un millón de personas.

El trastorno se caracteriza por síntomas positivos (como ideas delirantes, alucinaciones y habla desorganizada), síntomas negativos (como aislamiento social y motivación reducida), deterioro cognitivo (que afecta a la atención, la memoria, el funcionamiento ejecutivo y las interacciones sociales) y alteraciones del humor<sup>1-3</sup>.

Alrededor de tres cuartas partes de las personas a las que se les ha diagnosticado esquizofrenia experimentarán una recaída y aproximadamente una quinta parte tendrá síntomas a largo plazo y discapacidad. La enfermedad tiene un gran impacto a nivel social y laboral, y perjudica significativamente la calidad de vida de los pacientes. También afecta a la esperanza de vida, que se reduce en 15-20 años en las personas con esquizofrenia en comparación con aquellos sin enfermedad mental grave. Además, supone una carga importante para los sistemas públicos de salud<sup>1,2</sup>.

No existe cura para la esquizofrenia y las guías de tratamiento recomiendan un enfoque combinado con agentes farmacológicos e intervenciones psicológicas para el primer episodio de psicosis, las exacerbaciones agudas y la prevención de la recaída de la psicosis. Actualmente hay disponibles múltiples antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia; sin embargo, muchos no alcanzan sus objetivos terapéuticos, no porque no hayan mostrado eficacia, sino más bien por la falta de adherencia al tratamiento de los pacientes (aunque en ocasiones aun con adherencia no se alcanza la recuperación), a la disfunción cognitiva, los síntomas negativos, los síntomas positivos residuales y los efectos adversos (EA), que siguen siendo un desafío para muchos pacientes<sup>3</sup>.

Los antipsicóticos, que funcionan principalmente mediante la modulación de la dopamina, actúan más sobre los síntomas positivos, y, como resultado, muchos pacientes permanecen con síntomas negativos y cognitivos residuales. Para abordar estas brechas en la terapia se están llevando a cabo nuevas investigaciones que, combinadas con un aumento del conocimiento de la etiología y fisiopatología de la

esquizofrenia, están conduciendo al desarrollo de nuevos medicamentos e intervenciones psicosociales con el objetivo de mejorar el tratamiento de la enfermedad<sup>3</sup>.

Un panel de 12 expertos mexicanos se reunió de forma virtual para revisar los últimos datos publicados y establecer unas recomendaciones de tratamiento en México, basadas en la evidencia, que garanticen una atención médica integral, homogénea, eficiente y con calidad.

## Tratamiento de un primer episodio

El inicio rápido del tratamiento farmacológico es vital, especialmente dentro de los cinco años posteriores al primer episodio agudo, ya que durante esta etapa ocurren la mayoría de los cambios neurofisiológicos relacionados con el trastorno mental, por lo que un tratamiento rápido podría evitarlos. Los objetivos de la terapia para el tratamiento agudo de la esquizofrenia son reducir los síntomas psicóticos y tratar de llevar al paciente a la recuperación funcional<sup>3-5</sup>.

## Elección del antipsicótico

Las guías clínicas coinciden en general en que todos los antipsicóticos son igualmente eficaces para el tratamiento de los síntomas positivos en el primer episodio de esquizofrenia. También existe consenso en que una de las consideraciones más importante a la hora de tomar una decisión sobre el tratamiento farmacológico es el perfil de efectos secundarios del antipsicótico<sup>1</sup>.

No existen datos consistentes que permitan establecer la superioridad clínica de un antipsicótico o clase de antipsicóticos específica (es decir, antipsicótico de segunda generación o atípico vs. antipsicótico de primera generación o típico) en el primer episodio de esquizofrenia. Un metaanálisis de estudios en esquizofrenia temprana o primer episodio no reportó diferencias entre la clase de antipsicóticos en términos de eficacia o tasas de abandono, pero sí claras diferencias de efectos secundarios<sup>6</sup>. Otro metaanálisis más reciente<sup>7</sup> informó que los antipsicóticos atípicos eran superiores a los antipsicóticos típicos en términos de tasas de abandono por todas las causas, aunque parecían similares en cuanto a los cambios en la psicopatología total.

Los antipsicóticos típicos son eficaces para reducir los síntomas positivos, tales como alucinaciones, falta de cooperación, hostilidad e ideas

paranoides, y mejorar la desorganización del pensamiento y el embotamiento afectivo<sup>3</sup>.

Los EA frecuentes incluyen sedación, cambios ortostáticos en la presión arterial y EA anticolinérgicos como sequedad de boca, estreñimiento y dificultad para orinar. La prolongación del intervalo QTc también puede ser una preocupación debido a la posibilidad de *torsades de pointes* potencialmente mortales<sup>3</sup>.

La American Psychiatry Association (APA) recomienda los antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera línea de la esquizofrenia, excluyendo la clozapina debido a su perfil de EA. Se prefieren los antipsicóticos atípicos sobre los típicos porque se asocian con menos frecuencia de síntomas extrapiramidales, aunque, por el contrario, causan más EA metabólicos (aumento de peso, hiperlipidemia y diabetes mellitus); algunos conllevan un riesgo potencial mayor que otros, lo que debe tenerse en cuenta al seleccionar un tratamiento para el manejo de la esquizofrenia. La terapia combinada o el tratamiento con clozapina se reserva para pacientes que tienen una respuesta parcial o pobre al tratamiento estándar con antipsicóticos atípicos<sup>8</sup>.

La clozapina ha mostrado eficacia en aquellos pacientes que han mostrado una respuesta pobre o parcial a otros agentes. La clozapina se distingue por su mayor eficacia en el tratamiento de síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento y por la ausencia relativa de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, su uso está limitado por varios EA raros, pero graves y potencialmente mortales, que requieren una estrecha vigilancia. Estos incluyen neutropenia grave o agranulocitosis y complicaciones cardíacas, como miocarditis o miocardiopatía<sup>3</sup>.

Los pacientes que tienen un primer episodio de esquizofrenia tienden a tener una mayor probabilidad de respuesta a los medicamentos antipsicóticos y, a menudo, tienen una respuesta a dosis más bajas que los pacientes que han tenido múltiples episodios. También son más vulnerables a los efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos<sup>9</sup>.

## **RECOMENDACIONES**

- Existe un acuerdo casi absoluto del panel de expertos en que el tratamiento de elección para un primer episodio de esquizofrenia es un antipsicótico atípico, como risperidona, amisulprida o aripiprazol, existiendo una cierta preferencia por aquellos de acción prolongada.

- La elección debería basarse en la presentación clínica de la enfermedad, el estado general del paciente y la eficacia del fármaco. Existe acuerdo también en que hay que considerar el costo y el acceso a servicios y al fármaco.
- Los efectos secundarios son, según los expertos, un factor de gran relevancia, ya que disminuyen el apego al tratamiento y la calidad de vida.

## **Duración del tratamiento para evaluar respuesta**

Después del inicio de una medicación antipsicótica en el primer episodio de psicosis, la medicación debe continuarse durante al menos dos semanas a menos que existan problemas de tolerabilidad importantes, ya que es el periodo de espera mínimo que se debe tener para valorar una respuesta inicial del fármaco. Se debe controlar la evaluación de la dosis y la respuesta durante la fase inicial de prescripción. El objetivo del tratamiento agudo es probar adecuadamente la dosis y la duración. La evidencia sugiere que la duración adecuada sería entre cuatro y seis semanas<sup>10</sup>.

## **RECOMENDACIONES**

- Los expertos opinan que debería haber un periodo inicial de al menos 4-6 semanas para valorar la respuesta inicial. Posteriormente, más de la mitad se inclinan por mantener la medicación a largo plazo, incluso indefinidamente, según respuesta del paciente y aunque hayan remitido los síntomas.

## **Cómo actuar cuando hay una mala respuesta a la medicación**

Cuando hay una mala respuesta a la medicación, se debe evaluar la adherencia a la medicación y el uso de sustancias antes de que se pueda establecer definitivamente la falta de respuesta. Si no hay respuesta a la medicación después de 4-6 semanas, a pesar de la optimización de la dosis, se debe considerar un cambio en el antipsicótico. Cuando se obtenga una respuesta parcial, esta debe reevaluarse después de ocho semanas a menos que existan EA importantes<sup>10</sup>.

Históricamente, la práctica clínica era establecer de forma sistemática altas dosis desde el inicio del tratamiento, con una posible reducción durante la fase

de mantenimiento. Por el contrario, el enfoque actual favorece el inicio a dosis acordes con el extremo inferior de las recomendaciones de dosis terapéuticas. Un ensayo clínico adecuado implica una fase de titulación inicial durante varias semanas, seguida a partir de entonces por un periodo de aproximadamente seis semanas con una dosis terapéutica adecuada. A diferencia de lo que se pensaba anteriormente, gran parte del efecto antipsicótico es evidente en las primeras semanas de tratamiento<sup>10</sup>.

Una revisión de la Cochrane Database muestra que puede haber algún beneficio clínico para la terapia de combinación, ya que más personas que recibieron una combinación de antipsicóticos mostraron una mejoría en los síntomas. Para otros parámetros importantes como recaídas, hospitalización, EA, suspensión del tratamiento o abandono temprano del estudio, no se observaron diferencias claras entre la monoterapia y el tratamiento combinado. Sin embargo, estos resultados se basan en evidencia de muy baja o baja calidad y se necesita más investigación que proporcione evidencia de alta calidad antes de poder establecer conclusiones firmes<sup>11</sup>.

## RECOMENDACIONES

- Los expertos recomiendan basar la valoración de la respuesta clínica en la disminución de la sintomatología psicótica, organización de la conducta y pensamiento, mejoría en los síntomas negativos, reinserción del nivel de funcionamiento social familiar y laboral, cognición y calidad de vida. La escala PANSS (escala para la evaluación de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia) es una buena herramienta para medir cambios en la gravedad de los síntomas.
- En pacientes con respuesta parcial existe acuerdo en que se podría obtener un beneficio de un aumento de dosis, siempre que no se haya alcanzado la dosis máxima. En pacientes no respondedores con dosis y tiempo adecuado el beneficio sería casi nulo.
- Aunque las guías de práctica clínica sugieren no combinar antipsicóticos, esto sucede con mucha frecuencia en la práctica diaria. En general, los expertos recomiendan considerar la combinación de dos antipsicóticos solo en los pacientes en los cuales se ha llegado a la dosis máxima, se han cumplido seis semanas de tratamiento y no hay

modificación en la puntuación de síntomas positivos y de desorganización.

- Existe acuerdo en que se considera paciente resistente al tratamiento farmacológico aquel que no presenta respuesta a dos antipsicóticos a dosis suficientes y con toma continua del medicamento durante al menos seis semanas (cada antipsicótico).
- En pacientes con resistencia al tratamiento convencional, la primera elección es clozapina, aunque también podría considerarse brexpiprazol o risperidona. Hay que descartar la falta de apego al tratamiento en todas las etapas de este.

## Combinación de antipsicóticos con antidepresivos

La depresión es común en la esquizofrenia. La prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia varía del 10 al 75% en diferentes estudios. Casi la mitad de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia muestran síntomas clínicos de depresión mayor, de acuerdo con los criterios de diagnóstico de la Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión (HAM-D), y entre los pacientes crónicos en recaída, alrededor de un tercio presentan un episodio depresivo<sup>12</sup>.

La combinación de antidepresivos con antipsicóticos es una práctica clínica común para tratar los síntomas resistentes en la esquizofrenia, incluidos los síntomas depresivos, los síntomas negativos, los síntomas obsesivo-compulsivos comórbidos y otras manifestaciones psicóticas<sup>12,13</sup>.

Hace años, los antidepresivos tricíclicos eran los antidepresivos más utilizados, pero fueron sustituidos posteriormente por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de nueva generación o los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina. La combinación de un agente antipsicótico atípico con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es la opción preferida entre los psiquiatras de todo el mundo<sup>12</sup>.

## RECOMENDACIONES

- Combinar el tratamiento antipsicótico con medicación antidepresiva puede ser de utilidad en el caso de que exista comorbilidad psiquiátrica (trastornos de ansiedad, afectivos, síntomas

obsesivos). Es fundamental diferenciar síntomas depresivos de síntomas negativos, con el fin de ajustar los diferentes medicamentos.

## Tratamiento de mantenimiento

Se ha demostrado que la administración continua de medicamentos antipsicóticos después de la recuperación de un episodio psicótico es eficaz para reducir el riesgo de recaída de la psicosis. En los ensayos aleatorizados que comparan la continuación de la medicación con la interrupción, aproximadamente el 64% de los pacientes tienen una recaída durante el primer año mientras reciben un placebo, en comparación con el 27% que tienen una recaída mientras reciben un medicamento antipsicótico<sup>9</sup>.

En general, las guías recomiendan que, tras la resolución de los síntomas positivos del primer episodio de la esquizofrenia, el tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos debe continuarse durante toda la vida. La evidencia actual indica que las tasas de recaída son altas ante la interrupción de los antipsicóticos; además, lograr la remisión y/o estabilización durante un periodo de tiempo con el tratamiento de mantenimiento no elimina este riesgo<sup>8,10</sup>.

La práctica actual es continuar con los medicamentos antipsicóticos de manera indefinida, incluso si la condición del paciente se ha mantenido estable durante años o décadas<sup>9</sup>.

Sin embargo, muchos pacientes se muestran renuentes a continuar con la medicación cuando su condición se ha estabilizado, particularmente aquellos que han tenido un solo episodio o que han experimentado EA por la medicación. Como resultado, la falta de adherencia a los medicamentos antipsicóticos es la causa más común de recaída psicótica<sup>9</sup>.

La APA sugiere que los pacientes con esquizofrenia cuyos síntomas mejoraron con un medicamento antipsicótico continúen siendo tratados con el mismo medicamento. Las evidencias disponibles sugieren que los cambios en los medicamentos antipsicóticos pueden ser apropiados para abordar EA importantes, como el peso o las alteraciones metabólicas, pero el cambio de medicamentos también puede conferir un mayor riesgo de interrupción del tratamiento, con riesgos asociados a mayores tasas de recaída y mayor mortalidad<sup>8</sup>.

## Recomendaciones

- Para un primer episodio psicótico, los expertos consideran que el tratamiento es mandatorio

durante dos años. En pacientes con múltiples episodios se puede mantener en forma indefinida con farmacovigilancia.

- El antipsicótico para el mantenimiento debe ser el mismo que el utilizado de inicio si el paciente ha mostrado buena respuesta y tolerabilidad. Se puede considerar el cambio a esquemas inyectables de acción prolongada.
- La interrupción de la medicación antipsicótica estaría justificada por la presencia de EA graves.
- Las intervenciones no farmacológicas para el tratamiento integral de pacientes con esquizofrenia deben incluir estrategias de rehabilitación psicosocial, terapia cognitivo-conductual, psicoeducación, orientación y terapia familiar.

## Tratamiento de las exacerbaciones

Aunque las exacerbaciones pueden autolimitarse, hay ocasiones en las que se requiere una intervención, como ajustes de dosis de antipsicóticos o un cambio a otro antipsicótico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un empeoramiento de los síntomas puede estar relacionado con problemas como la falta de adherencia a los antipsicóticos y/o el abuso de sustancias, y como parte del tratamiento a más largo plazo, es importante abordarlos<sup>10</sup>.

Cuando se producen recaídas en ausencia de factores de riesgo claros, especialmente en el caso de las exacerbaciones repetidas, puede estar justificado administrar dosis más altas, si son efectivas, o cambiar a otro antipsicótico. Dos ensayos con antipsicóticos adecuados pero fallidos establecen el diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento, momento en el que la clozapina es el tratamiento de elección<sup>10</sup>.

## Recomendaciones

- Ante una exacerbación, existe acuerdo en que se debe reevaluar el tratamiento, valorando el ajuste de dosis de la medicación antipsicótica, la adherencia al tratamiento, y factores ambientales precipitantes. Debe considerarse si el paciente puede contenerse ambulatoriamente o es necesario un ingreso hospitalario.

## Esquizofrenia refractaria a tratamiento

Se estima que entre el 25 y el 30% de las personas con esquizofrenia cumplen los criterios de esquizofrenia

resistente a tratamiento. De ellas, el 30-60% responden a clozapina, que es, en estos casos, el único tratamiento recomendado por las guías. El uso de dosis altas, el cambio y los antipsicóticos combinados no tienen evidencia consistente que apoye su uso<sup>8,10</sup>.

En comparaciones de antipsicóticos atípicos, el informe de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)<sup>14</sup> encontró, en un análisis de discontinuación del tratamiento debido a falta de eficacia, que la clozapina fue mejor que la risperidona y la quetiapina. En otra revisión, que comparó solo olanzapina y clozapina, no se hallaron diferencias en las tasas de discontinuación o mejoría en las puntuaciones de PANSS, mientras que la clozapina fue superior en los síntomas positivos y negativos. Aunque la clozapina a menudo se reserva para pacientes resistentes al tratamiento, debido al perfil de EA graves y al monitoreo requerido, la evidencia respalda su superioridad sobre los otros antipsicóticos (especialmente los más antiguos) en la prevención de autolesiones (resultados relacionados con el suicidio) tanto en pacientes con riesgo de suicidio (vs. olanzapina) como en pacientes con riesgo desconocido o mixto (vs. olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol).

Sin embargo, se estima que el 40-60% de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento presentan respuesta subóptima a clozapina, siendo clasificados como esquizofrenia ultrarresistente o esquizofrenia resistente a clozapina. La opción en estos casos es considerar la adición de otro fármaco, pero antes se debe revisar el diagnóstico, las comorbilidades, el nivel de cumplimiento, la concentración plasmática de clozapina/norclozapina y los factores estresantes continuos<sup>10</sup>.

Hasta la fecha, no hay metaanálisis que hayan evaluado globalmente la amplia gama de tratamientos investigados, que se agregan de forma habitual a la clozapina en forma de estrategias de aumento, como valproato sódico, aripiprazol o memantina. A pesar de que se han realizado algunos ensayos clínicos, hasta ahora ninguna intervención ha demostrado efectos sólidos y repetidos que justifiquen su identificación como tratamiento de elección. Los datos indican que el coadyuvante con mayor evidencia de eficacia es la terapia electroconvulsiva<sup>10,15</sup>.

## Recomendaciones

- Según los expertos, en esquizofrenia refractaria al tratamiento, la clozapina se considera primera

opción, aunque hay que tener en cuenta el historial de EA, las comorbilidades, la adherencia al tratamiento y las dosis.

- Aunque la clozapina es el tratamiento de primera elección, también pueden considerarse la combinación con otros antipsicóticos, como paliperidona, brexpiprazol o risperidona.
- Otras opciones que considerar son la terapia electroconvulsiva, el uso de estabilizadores del ánimo, la adición de litio, e intervenciones psicosociales y de rehabilitación.

## Medicación inyectable

Las formulaciones inyectables de acción prolongada (LAI) de medicamentos antipsicóticos pueden proporcionar una serie de beneficios para los pacientes, las familias y los médicos, pero a menudo están subutilizadas. Con los medicamentos antipsicóticos LAI existe una mayor seguridad de que un paciente recibirá medicación de forma continua porque es mucho menos probable omitir una dosis de medicamento<sup>8</sup>.

Estos medicamentos se administran como inyecciones intramusculares cada 2 a 12 semanas (dependiendo de la formulación), lo que da como resultado una concentración plasmática relativamente estable<sup>9</sup>.

Los estudios que han comparado medicamentos antipsicóticos orales y de acción prolongada (en pacientes que tienen un primer episodio psicótico o aquellos con episodios múltiples de psicosis) han arrojado resultados mixtos, con una tendencia a una menor incidencia de recaídas con agentes de acción prolongada<sup>9,16</sup>.

El estudio REALAI (*A Retrospective, Observational Study to Assess the Rate of Hospitalization in Patients with Schizophrenia Treated One Year Before with Oral Antipsychotics and One Year After with Long Acting Injectable Atypical Antipsychotics*) evaluó, de forma retrospectiva, los resultados de las personas con esquizofrenia que recibieron tratamiento con antipsicóticos atípicos LAI en México y Brasil. El objetivo principal de este estudio fue comparar la tasa de hospitalización asociada con la recaída psicótica en sujetos tratados un año antes con antipsicóticos orales y un año después con antipsicóticos atípicos LAI<sup>17</sup>.

El palmitato de paliperidona fue el LAI más utilizado y las principales razones para cambiar de antipsicóticos orales a LAI fueron la mala adherencia (79.1%) y la eficacia limitada del tratamiento (53%). Después

del cambio, hubo una reducción significativa ( $p < 0.0001$ ) en las tasas de hospitalización asociadas con la recaída psicótica, el 41.3% antes del LAI y el 1.7% con LAI. La mayoría (94.7%) de los pacientes no tuvo ninguna reacción adversa al fármaco<sup>17</sup>.

Se ha recomendado el uso temprano en el curso del tratamiento, así como que su uso no debe limitarse solo a aquellos para quienes la falta de adherencia es una preocupación<sup>10</sup>. Los primeros 2-5 años después del inicio de la esquizofrenia se consideran críticos para determinar el pronóstico a largo plazo, y una reducción en el número de hospitalizaciones redunda en una mejor calidad de vida para el paciente y un considerable ahorro de recursos para las instituciones del país. Puesto que la mala adherencia a la medición oral es la causa más frecuente de recaída, los antipsicóticos LAI pueden tener un beneficio en términos de manejo de la adherencia, reduciendo así el riesgo de recaída durante las primeras etapas de la enfermedad o en pacientes con un primer episodio, una población que frecuentemente muestra falta de adherencia y recaídas<sup>16</sup>.

Según la APA, debido a la mejor adherencia, las ventajas de los antipsicóticos LAI incluyen la posibilidad de un menor riesgo de mortalidad, riesgo reducido de hospitalización y menores tasas de interrupción del tratamiento, incluida la interrupción debido a la ineffectiva. Otros beneficios para los pacientes incluyen una sensación subjetiva de un mejor control de los síntomas y una mayor comodidad como resultado de la necesidad de tomar menos medicamentos al día. Por esta razón, la APA sugiere que los pacientes reciban tratamiento con un medicamento antipsicótico LAI si prefieren dicho tratamiento o si tienen antecedentes de mala adherencia<sup>8</sup>.

Los antipsicóticos atípicos LAI tienen diferentes características en términos de perfiles farmacológicos y farmacocinéticos, costo, lugares de inyección, calibre de la aguja, volumen de inyección, intervalo de inyección, variación de la dosis, necesidades de almacenamiento, necesidad de suplementación oral, periodo de observación después de la inyección, posibles interacciones medicamentosas y EA<sup>16,18</sup>.

Cuando se utilizan medidas clásicas de psicopatología como criterios de valoración, los estudios comparativos han demostrado en su mayoría que ningún LAI es inferior a otros. Por lo tanto, al elegir un LAI, los médicos deben considerar principalmente los EA de cada LAI, considerando también la historia de tratamiento<sup>16</sup>.

Actualmente, existen formulaciones LAI de risperidona, aripiprazol, olanzapina y palmitato de paliperidona, aunque en México no todas están disponibles. Este último es el único que cuenta con una formulación inyectable cada tres meses, indicada para pacientes tratados adecuadamente con paliperidona LAI una vez al mes durante al menos cuatro meses. La decisión de cuándo realizar la transición a la formulación cada tres meses se basa en la sintomatología del paciente mientras recibe la formulación mensual, siendo fundamental confirmar la estabilización adecuada con paliperidona mensual antes de la transición a la formulación trimestral para maximizar la respuesta al tratamiento. Los médicos deben considerar la transición de pacientes a la formulación trimestral de paliperidona solo si responden bien a la formulación mensual durante al menos cuatro meses y sus dos últimas dosis consecutivas son las mismas<sup>19</sup>.

Un metaanálisis muy reciente, que incluyó 78 estudios y más de 11,000 pacientes, comparó la prevención de recaídas y la aceptabilidad de los LAI en el tratamiento de mantenimiento de adultos con psicosis no efectivas. Los resultados primarios fueron la tasa de recaídas y la interrupción por todas las causas («aceptabilidad»). Los autores concluyen que las formulaciones de LAI de paliperidona (formulación de tres meses), aripiprazol, olanzapina y paliperidona (formulación de un mes) mostraron los tamaños de efecto más altos y la mayor certeza de la evidencia tanto para la prevención de recaídas como para la aceptabilidad<sup>20</sup>.

Actualmente, está pendiente de aprobación una formulación semestral de paliperidona, diseñada para usarse solo después de que los pacientes se establezcan con palmitato de paliperidona de administración mensual o trimestral.

## **Recomendaciones**

- En general, se considera que la medicación antipsicótica de acción prolongada no debe limitarse a los pacientes no adherentes, y puede introducirse tempranamente en el curso de la enfermedad.
- Existe consenso en que los antipsicóticos LAI logran un mejor control de los síntomas y reducen las recurrencias, en comparación con los antipsicóticos orales.
- En el caso de la paliperidona, se recomienda utilizar de inicio la inyección mensual y, una vez estabilizado y detectados los posibles efectos

secundarios, pasar a inyección trimestral si el paciente lo prefiere.

- Cuando se disponga de la inyección semestral de paliperidona será una muy buena opción para los pacientes estables con la aplicación trimestral.

### Clozapina en riesgo de suicidio

Se estima que la esquizofrenia aumenta el riesgo de suicidio 30 y 140 veces, respectivamente, para hombres y mujeres menores de 35 años, y alrededor del 4.9% de las personas con esquizofrenia acabarán por suicidarse. Los factores de riesgo específicos de la enfermedad incluyen la fase temprana de la enfermedad (dos tercios de los suicidios ocurren dentro de los tres años posteriores al inicio de esta), hospitalización reciente, temor al deterioro cognitivo, incumplimiento del tratamiento, alta funcionalidad premórbida y elevada conciencia de los deterioros, lo que en conjunto puede conducir a la desmoralización y la desesperanza<sup>21</sup>.

La clozapina es el único tratamiento que se ha demostrado que reduce las muertes por suicidio en pacientes con esquizofrenia, aunque en el estudio que demostró disminución de riesgo de suicidio con clozapina, esta se comparó únicamente con olanzapina. Actualmente, clozapina es el único medicamento con indicación de la *Food and Drugs Administration* (FDA) para reducir el riesgo de suicidio en esta población<sup>21</sup>. Es también el fármaco recomendado por la APA en personas con esquizofrenia si el riesgo de suicidio sigue siendo sustancial a pesar de otros tratamientos<sup>8</sup>.

### Recomendaciones

- La clozapina es una opción cuando existe riesgo de suicidio, pero no la única. Según los expertos, puede haber otras opciones, con la implementación de estrategias coadyuvantes farmacológicas, de rehabilitación o psicoterapia.

### Pacientes con esquizofrenia y conducta agresiva

Aunque la mayoría de los pacientes con esquizofrenia no son realmente violentos, se sabe que existe una mayor tendencia a comportamientos violentos. Hay varios factores que se han asociado con la conducta agresiva, siendo la comorbilidad con el abuso de sustancias el indicador clínico más importante<sup>8,22</sup>.

El tratamiento antipsicótico reduce significativamente la agresión en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, aún es objeto de debate quién debe recibir tratamiento y qué medicamentos deben administrarse. Debido a que no se dispone de biomarcadores o pruebas farmacogenéticas específicas para guiar la elección del tratamiento, este aún se elige con base en pautas generales y no está personalizado<sup>22</sup>.

Las guías clínicas han recomendado el uso de clozapina y risperidona como tratamientos de primera línea para reprimir la conducta agresiva. A pesar de esta recomendación, la clozapina rara vez se usa como tratamiento de primera línea debido a sus efectos secundarios hematológicos<sup>22</sup>. La APA, en sus últimas guías, sugiere que los pacientes con esquizofrenia sean tratados con clozapina si el riesgo de conducta agresiva permanece a pesar de otros tratamientos<sup>8</sup>. Aún no se comprende el mecanismo exacto del efecto antiagresivo de clozapina, pero parece ser independiente del efecto sedante y antipsicótico del fármaco<sup>22</sup>.

Al administrar clozapina, se deben utilizar intervenciones que incluyan educación sobre medicamentos, psicoeducación y técnicas de entrevistas motivacionales para aumentar el cumplimiento<sup>22</sup>.

El tratamiento del trastorno por abuso de sustancias también puede ser útil para controlar la conducta agresiva<sup>22</sup>.

### Recomendaciones

- En pacientes con conducta agresiva se recomienda tratar con antipsicóticos con efecto sedante y, si esto no es suficiente, se pueden utilizar durante un tiempo limitado benzodiazepinas.
- Pueden considerarse los antipsicóticos LAI cuando no sea posible la administración/supervisión vía oral.
- Estos pacientes deben ser tratados por un equipo multidisciplinario, que contemple no solo las opciones farmacológicas, sino la psicocirugía y programas de psicoeducación.

### Manejo de los eventos adversos de los antipsicóticos

El manejo de la atención de los pacientes que toman medicamentos antipsicóticos requiere prestar atención a los EA. Los pacientes con esquizofrenia pueden reportar mal los EA, particularmente los que son subjetivos, como inquietud, rigidez o sedación<sup>9</sup>.

Los EA más frecuentes de los antipsicóticos son los síntomas extrapiramidales (incluyen acatisia, distonía, parkinsonismo y discinesia tardía) y los eventos metabólicos (ganancia de peso, elevaciones de los niveles lipídicos y resistencia a la insulina<sup>9</sup>).

## **Recomendaciones**

- Existe un acuerdo general en que, con el uso de antipsicóticos atípicos, los EA a los que se debe prestar más atención son los metabólicos.
- Es fundamental el seguimiento integral del paciente con el uso de escalas para evaluar efectos extrapiramidales y estudios de laboratorio para evaluar efectos metabólicos. También es importante una buena comunicación con el paciente y/o cuidador.

## **Tratamiento de los síntomas extrapiramidales**

Los síntomas extrapiramidales son un EA grave que requiere farmacoterapia adicional. Los síntomas extrapiramidales agudos tempranos se desarrollan con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento con antipsicóticos o cuando se aumenta la dosis, mientras que los de inicio tardío suelen ocurrir después de un tratamiento prolongado y se presentan como discinesia tardía. Los síntomas extrapiramidales agudos son una de las principales causas de mala adherencia al tratamiento antipsicótico por la reversibilidad de los síntomas, mientras que la discinesia tardía es la que más afecta la calidad de vida de pacientes y cuidadores<sup>23,24</sup>.

A pesar de la menor incidencia de síntomas extrapiramidales asociada con el uso generalizado de antipsicóticos atípicos, siguen siendo un problema clínicamente significativo, por lo que minimizar estos eventos es fundamental desde la perspectiva del médico, el paciente y la familia<sup>23,25</sup>.

## **Distonía aguda**

La distonía aguda inducida por la medicación se define como la contracción anormal y prolongada de los músculos de los ojos, cabeza, cuello, extremidades o tronco, que se desarrolla a los pocos días de comenzar o aumentar la dosis de un medicamento o después reducir la dosis de un medicamento utilizado para tratar los síntomas extrapiramidales<sup>8</sup>.

La distonía aguda es dolorosa y de inicio repentino, y puede causar gran angustia al paciente y a los familiares. La APA recomienda que los pacientes que tienen distonía aguda asociada con la terapia antipsicótica se traten con un medicamento anticolinérgico<sup>8</sup>.

Hay un número limitado de estudios clínicos de medicamentos anticolinérgicos en la distonía aguda asociada con la terapia antipsicótica. No obstante, la experiencia clínica sugiere que la distonía aguda se puede revertir mediante la administración de difenhidramina, un antagonista del receptor de histamina con propiedades anticolinérgicas. Por lo general, se administra por vía intramuscular, pero también se puede administrar por vía intravenosa en situaciones urgentes, como la distonía aguda asociada con laringospasmo. Una alternativa es la benzotropina por vía intramuscular. Los síntomas generalmente mejoran o se resuelven drásticamente dentro de los 10 a 30 minutos posteriores a la administración de anticolinérgicos parenterales. La vida media de la mayoría de los agentes antipsicóticos es más larga que la de la difenhidramina o la benzotropina, lo que requiere una nueva dosificación de los medicamentos anticolinérgicos. Una vez que la distonía aguda se haya resuelto, puede ser necesario continuar con un medicamento anticolinérgico oral para prevenir la recurrencia, al menos hasta que pueda reducirse la dosis del antipsicótico o cambiar a uno que tenga menos probabilidades de asociarse con distonía aguda. En estos casos suele utilizarse benzotropina o trihexifenidilo debido a la vida media más corta de la difenhidramina oral y la necesidad de una dosificación más frecuente<sup>8,26</sup>.

Independientemente del medicamento anticolinérgico que se elija, es importante utilizar la dosis más baja posible para tratar la distonía aguda y continuar con el medicamento anticolinérgico durante el menor tiempo necesario para evitar la recurrencia. Después de varias semanas o meses, los medicamentos anticolinérgicos a veces pueden reducirse o retirarse sin que la distonía reaparezca o empeoren otros síntomas neurológicos inducidos por antipsicóticos<sup>8</sup>.

Los inconvenientes de usar un medicamento con propiedades anticolinérgicas para tratar la distonía aguda son los EA como sequedad de boca, visión borrosa, precipitación de glaucoma agudo de ángulo cerrado, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria, efectos sobre la termorregulación, deterioro del aprendizaje y la memoria, cognición más lenta y toxicidad anticolinérgica (con delirio, somnolencia y alucinaciones). Es probable que estos eventos sean mayores en las personas de edad avanzada y pueden aumentar en

las personas que toman otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas<sup>8</sup>.

## RECOMENDACIONES

- La recomendación general es considerar el uso de antipsicóticos con bajo potencial de producir distonía.
- Deben prescribirse anticolinérgicos si se presenta distonía aguda. No se considera recomendable su uso de forma profiláctica.

## Parkinsonismo

Los síntomas de parkinsonismo inducido por medicamentos dependen de la dosis y generalmente se resuelven con la interrupción de la medicación antipsicótica. Es importante tener en cuenta que el parkinsonismo inducido por medicamentos puede afectar la función emocional y cognitiva, a veces en ausencia de síntomas motores detectables. Como resultado, puede ser difícil distinguir los síntomas negativos de la esquizofrenia o la depresión concomitante del parkinsonismo inducido por medicamentos<sup>8</sup>.

Se pueden adoptar varias estrategias cuando un paciente experimenta parkinsonismo inducido por medicamentos: reducir la dosis del medicamento antipsicótico, cambiar a otro medicamento antipsicótico o tratar con un medicamento anticolinérgico<sup>8</sup>.

En la mayoría de las circunstancias, se iniciará un medicamento anticolinérgico solo después de que los síntomas parkinsonianos sean evidentes. Sin embargo, algunos individuos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar parkinsonismo, lo que podría justificar, según la APA, el uso profiláctico de un anticolinérgico. Por lo general, se usa benzotropina o trihexifenidilo porque la difenhidramina tiene una vida media más corta y una mayor probabilidad de sedación<sup>8</sup>.

Si se usa un medicamento anticolinérgico, es importante ajustarlo a la dosis más baja que pueda tratar los síntomas parkinsonianos y utilizar el medicamento durante el menor tiempo necesario<sup>8</sup>.

La amantadina es una alternativa al uso de un medicamento anticolinérgico para tratar el parkinsonismo inducido por medicamentos. La evidencia disponible y la experiencia clínica sugieren que la amantadina puede tener un beneficio comparable o algo menor que los agentes anticolinérgicos en el tratamiento del parkinsonismo inducido por medicamentos<sup>8</sup>.

## RECOMENDACIONES

- Para tratar el parkinsonismo asociado a la medición antipsicótica, se recomienda bajar la dosis de antipsicótico, tratar con un corrector anticolinérgico, como trihexifenidilo o biperideno, o cambiar a otro antipsicótico.

## Acatisia

La acatisia es un trastorno del movimiento definido por el DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) como inquietud, agitación de las piernas, balanceo e incapacidad para sentarse o permanecer quieto. Por lo general, ocurre durante las primeras semanas (y hasta tres meses) de iniciar o aumentar un antipsicótico. Incluso en las formas leves en las que el paciente puede controlar la mayoría de los movimientos, la acatisia suele ser extremadamente angustiosa para los pacientes y es una causa frecuente de incumplimiento del tratamiento antipsicótico. Si se permite que persista, puede contribuir a sentimientos de disforia y, en algunos casos, a comportamientos suicidas. Los antipsicóticos atípicos tienden a causar menos acatisia que los agentes más antiguos, pero el riesgo aún existe y las tasas varían entre agentes. Cuanto mayor sea la dosis del antipsicótico, mayor será la probabilidad de que la acatisia se manifieste<sup>8,27</sup>.

La APA sugiere las siguientes opciones para los pacientes que tienen acatisia asociada con la terapia antipsicótica: reducir la dosis del medicamento antipsicótico, cambiar a otro medicamento antipsicótico, agregar un medicamento benzodiazepínico o agregar un agente bloqueador betaadrenérgico<sup>8</sup>.

Entre las benzodiazepinas, el lorazepam y el clonazepam parecen ser los fármacos de elección, aunque pueden asociarse con efectos secundarios, como la somnolencia y las dificultades cognitivas. Además, los problemas de coordinación como resultado de las benzodiazepinas pueden contribuir a las caídas, especialmente en personas mayores<sup>8</sup>.

Entre los bloqueantes betaadrenérgicos, el propanolol es el fármaco de elección, que generalmente se administra en dosis divididas, con una dosis diaria total de 30 a 120 mg. Cuando se usa propanolol, es importante controlar la presión arterial y tener en cuenta que la ingesta de propanolol con alimentos ricos en proteínas puede aumentar la biodisponibilidad en un 50%. Además, el propanolol es

metabolizado por CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 y CYP3A4, lo que pueden contribuir a las interacciones farmacológicas. Algunos datos de la literatura también sugieren que la mirtazapina puede reducir la acatisia en algunos pacientes. Por el contrario, la acatisia tiende a no responder a los agentes anticolinérgicos<sup>8</sup>.

### **RECOMENDACIONES**

- Para tratar la acatisia asociada a la terapia antipsicótica se recomienda disminuir la dosis de antipsicótico y después considerar el uso de medicamentos correctores, como el propranolol.

### **Discinesia tardía**

La discinesia tardía es una grave complicación del uso de los neurolépticos y repercuten gravemente en la calidad de vida de los pacientes, impide al paciente tener una vida normal, regresar al trabajo, presentarse en público, y es una causa de la suspensión al tratamiento. Se caracteriza con movimientos anormales que surgen después de meses o años de tratamiento con un medicamento antipsicótico. Los movimientos suelen ser espasmos atetoides y lentos o coreiformes rápidos; ambos tipos de movimientos se manifiestan comúnmente en la boca, cara, mandíbula, lengua, manos o pies. Los pacientes de edad avanzada y aquellos con antecedentes de síntomas extrapiramidales agudos tienen mayor riesgo de discinesia tardía<sup>9</sup>.

La discinesia tardía comienza más tarde en el tratamiento que la distonía aguda, la acatisia o el parkinsonismo inducido por medicamentos, y persiste e incluso puede aumentar, a pesar de la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación antipsicótica<sup>8</sup>.

Existe alguna evidencia de que la discinesia tardía está relacionada con alteraciones en los receptores D2. Una estrategia para manejar la discinesia tardía es reducir la dosis del fármaco antipsicótico o cambiar a quetiapina o clozapina, que se asocian con un riesgo menor de síntomas tardíos que otros fármacos antipsicóticos<sup>9</sup>.

El papel de los anticolinérgicos en el desarrollo de discinesia tardía aún debe dilucidarse, puesto que una revisión de la Cochrane Database no pudo responder a la cuestión de si el uso de fármacos anticolinérgicos o su abandono puede ser una estrategia efectiva para el tratamiento de la discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia<sup>28</sup>.

La APA recomienda que los pacientes con discinesia tardía de moderada a grave o incapacitante asociada con la terapia antipsicótica sean tratados con un inhibidor reversible del transportador vesicular monoamino 2 (VMAT2)<sup>8</sup>.

En general, se prefiere deutetrabenazina o valbenazina a la tetrabenazina debido a la mayor base de evidencia que respalda su uso. Algunos factores que pueden influir en la elección de un inhibidor del VMAT2 se relacionan con la vida media, más corta con tetrabenazina, y la función hepática o renal (la tetrabenazina y la deutetrabenazina están contraindicadas en personas con insuficiencia hepática, mientras que la valbenazina no se recomienda para su uso en personas con insuficiencia renal grave). El metabolismo de estos medicamentos también es algo diferente, ya que, aunque todos son sustratos para CYP2D6 y CYP3A4, la tetrabenazina y la deutetrabenazina son sustratos principales para CYP2D6, mientras que la valbenazina es un sustrato principal para CYP3A4. En consecuencia, el estado de metabolizador del CYP2D6 del paciente o el uso de medicamentos concomitantes que influyen en estas enzimas metabólicas pueden afectar la elección de un inhibidor del VMAT2. En cuanto a los EA, estos medicamentos generalmente se toleran bien, siendo la sedación el EA más común<sup>8</sup>.

### **RECOMENDACIONES**

- En pacientes que desarrollan discinesia tardía, se recomienda disminuir la dosis del antipsicótico y considerar el cambio a un antipsicótico con menor afinidad D2. Una opción es el uso de clozapina.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

### **Financiamiento**

La realización de este trabajo de consenso fue auspiciada por un donativo no restringido al grupo de trabajo por Janssen, México. Las sugerencias presentadas en el siguiente documento son opinión de los autores y no representan una opinión o recomendación oficial de alguna sociedad o compañía editorial.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 2017;7:e013881.
2. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and treatment options. *P T*. 2014;39(9):638-45.
3. Maroney M. An update on current treatment strategies and emerging agents for the management of schizophrenia. *Am J Manag Care*. 2020;26(3 Suppl):S55-S61.
4. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):345-57.
5. 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.
6. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2010;196(6):434-9.
7. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(6):1205-18.
8. The American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Third edition [Internet]. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2019 [acceso: 17/02/2021]. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890424841>
9. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1753-61.
10. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):604-16.
11. Ortiz-Orendain J, Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, Hu Y, Maayan N, Adams CE. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD009005.
12. Mao YM, Zhang MD. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:701-13.
13. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(9):1-14.
14. McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, et al. Treatments for schizophrenia in adults: A systematic review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Oct. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 198.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487628/>
15. Roerig JL. Clozapine augmentation strategies. *Ment Health Clin*. 2019;9(6):336-48.
16. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-26.
17. Rodríguez ROT, Palmeira L, Ramos JZ, Soares BGO, Guarniero F, Diaz JL. Hospitalization rate in individuals with schizophrenia treated with long acting injectable atypical antipsychotics in Latin America – the REALAI Study. Poster presentado en el 30th ECNP Congress of Applied and Translational Neuroscience, 2015 September 2017, París, Francia.
18. Jann MW, Penzak SR. Long-acting injectable second-generation antipsychotics: An update and comparison between agents. *CNS Drugs*. 2018;32(3):241-57.
19. O'Donnell A, Rao S, Turkoz I, Gopal S, Kim E. Defining "Adequately Treated": A post hoc analysis examining characteristics of patients with schizophrenia successfully transitioned from once-monthly paliperidone palmitate to once-every-3-months paliperidone palmitate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1-9.
20. Ostuzzi G, Bertolini F, Del Giovane C, Tedeschi F, Bovo C, Gastaldo C, et al. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics for people with nonaffective psychoses: A network meta-analysis. *Am J Psych*. 2021 Feb 18;appiajp202020071120. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20071120. Online ahead of print.
21. Agarwal G, Piriygi M, Meltzer H. Schizophrenia and suicide: Treatment optimization. *Curr Treat Options Psych*. 2014;1:149-62.
22. Cho WK, Shin WS, An I, Bang M, Cho DY, Lee SH. Biological aspects of aggression and violence in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17(4):475-86.
23. Weng J, Zhang Y, Li H, Shen Y, Yu W. Study on risk factors of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics and its correlation with symptoms of schizophrenia. *General Psychiatry*. 2019;32:e100026.
24. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed Res Int*. 2014;2014:656370.
25. Mathews M, Nuamah I, Savitz AJ, Hough DW, Najarian D, Kim E, et al. Time to onset and time to resolution of extrapyramidal symptoms in patients with exacerbated schizophrenia treated with 3-monthly vs once-monthly paliperidone palmitate. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2807-16.
26. Lewis K, O'Day CS. Dystonic reactions [Internet]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2020 [fecha actualización: 19/11/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531466/>
27. Thomas JE, Caballero J, Harrington CA. The incidence of akathisia in the treatment of schizophrenia with aripiprazole, asenapine and lurasidone: A meta-analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):681-91.
28. Bergman H, Soares-Weiser K. Anticholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;1:CD000204.