

Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia: cuarta parte. Recomendaciones para el manejo de la esquizofrenia en poblaciones especiales y escenarios clínicos complejos

First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia. Section four. Management of Schizophrenia in Special Populations and Complex Clinical Scenarios

Alejo Corrales¹, Andrea Abadi², Asociación de Ayuda de Familiares de Personas con Esquizofrenia (AAFE)³, Gastón Bartoli⁴, Carlos Benavente Pinto⁵, Adrián Cabrera⁶, Sebastián Camino⁷, Ricardo Corral⁸, Guillermo Delmonte⁹, Gerardo García Bonetto¹⁰, Cristian Javier Garay¹¹, Damián Gargoloff¹², Pedro Gargoloff¹³, Aníbal Goldchluk¹⁴, María Florencia Iveli¹⁵, Gabriela Jufe¹⁶, Fabián Lamaison¹⁷, Eduardo Leiderman¹⁸, Andrea López Mato¹⁹, Eliana Marengo²⁰ †, Tomás Maresca²¹, María Delia Michat²², Carlos Morra²³, Cintia Prokopez²⁴, Julieta Ramírez²⁵, Federico Rebok²⁶, Eduardo Rubio Domínguez²⁷, Daniel Sotelo²⁸, Sergio Strejilevich²⁹, Esteban Toro Martínez³⁰, Gustavo Vázquez³¹, Juan José Vilapriño³², Manuel Vilapriño³³, Marcela Waisman Campos³⁴, Verónica Grasso³⁵, Marcelo Cetkovich-Bakmas³⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1019>

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

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

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

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

⁴Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas".

⁵Centro Médico CIADE, Tandil.

⁶Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial "José T. Borda".

⁷Hospital Neuropsiquiátrico "Braulio A. Moyano".

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

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

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

¹¹Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

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

¹³Universidad Nacional de la Plata (UNLP).

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

¹⁵Capítulo de Psicofarmacología, APSA.

¹⁶Instituto Superior de Formación de Postgrado, APSA.

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

¹⁸Universidad de Palermo.

¹⁹Instituto de Psiquiatría Biológica Integral (IPBI).

²⁰Área PRYMA.

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

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

²³Sanatorio Morra, Córdoba, Argentina.

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

²⁵Hospital "José T. Borda".

²⁶Hospital "Braulio A. Moyano".

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

²⁸Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental.

²⁹AREA, Asistencia e Investigación en Trastornos del Ánimo.

³⁰Presidente de APSA.

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

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

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

³⁴Fleni.

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

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

Autor correspondiente:

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

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

Resumen

Este documento constituye la cuarta y última parte del Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia, desarrollado por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB). En continuidad con los objetivos planteados en las secciones previas, esta etapa del consenso se centra en el abordaje integral de la esquizofrenia en poblaciones especiales y en situaciones clínicas de alta complejidad. La presente sección incluye una revisión crítica y una valoración experta de la evidencia científica disponible sobre: a) el manejo de la esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento; b) el abordaje de la esquizofrenia en niños y adolescentes; c) el tratamiento de mujeres con esquizofrenia durante el período perinatal; d) el manejo de la esquizofrenia en adultos mayores; e) la prevención y el abordaje del suicidio en pacientes con esquizofrenia; f) el impacto del estigma y sus implicancias clínicas y sociales; g) la relevancia de la actividad física y los hábitos saludables en el pronóstico funcional y cardiometabólico; h) los lineamientos actuales para la rehabilitación psicosocial; i) el abordaje de personas con esquizofrenia en situación de calle y vulnerabilidad social extrema; y j) los aspectos médico-legales y forenses vinculados a la enfermedad. Finalmente, el documento incorpora una sección especialmente destinada a las asociaciones de familiares y cuidadores de personas con esquizofrenia, destacando el papel central del entorno familiar en el acompañamiento terapéutico, la adherencia al tratamiento y la recuperación funcional de los pacientes.

Palabras clave: esquizofrenia resistente al tratamiento, esquizofrenia ultrarresistente, rehabilitación psicosocial, suicidio, estigma, período perinatal, adultos mayores, actividad física, situación de calle, psiquiatría forense, cuidadores familiares

Abstract

This document constitutes the fourth and final part of the First Argentine Consensus on the Management of Schizophrenia, developed by the Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB). In continuity with the objectives established in the previous sections, this stage of the consensus focuses on the comprehensive management of schizophrenia in special populations and in highly complex clinical situations. The present section includes a critical review and expert appraisal of the available scientific evidence regarding: a) the management of treatment-resistant and ultra-treatment-resistant schizophrenia; b) the approach to schizophrenia in children and adolescents; c) the treatment of women with schizophrenia during the perinatal period; d) the management of schizophrenia in older adults; e) the prevention and management of suicide in patients with schizophrenia; f) the impact of stigma and its clinical and social implications; g) the relevance of physical activity and healthy lifestyle habits in functional and cardiometabolic outcomes; h) current guidelines for psychosocial rehabilitation; i) the management of individuals with schizophrenia experiencing homelessness and extreme social vulnerability; and j) the medico-legal and forensic aspects associated with the disorder. Finally, the document incorporates a section specifically dedicated to associations of family members and caregivers of individuals with schizophrenia, highlighting the central role of the family environment in therapeutic support, treatment adherence, and patients' functional recovery.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, ultra-treatment-resistant schizophrenia, special populations, psychosocial rehabilitation, suicide, stigma, perinatal period, older adults, physical activity, homelessness, forensic psychiatry, family caregivers

Introducción

La presente sección constituye la cuarta y última parte del *Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia*, desarrollado por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB), y tiene como objetivo abordar una serie de situaciones clínicas, poblaciones especiales y problemáticas transversales que representan desafíos frecuentes en la práctica asistencial contemporánea.

Si bien los apartados previos se centraron en los aspectos conceptuales, diagnósticos y terapéuticos fundamentales de la enfermedad, esta sección amplía la mirada hacia dimensiones clínicas, biológicas, funcionales y psicosociales que resultan esenciales para una atención verdaderamente integral y centrada en la persona.

Entre los temas abordados se incluyen la esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento, una de las condiciones de mayor complejidad clínica y carga asistencial; el manejo de la enfermedad durante el embarazo y el período perinatal; las particularidades diagnósticas y terapéuticas de los adultos mayores; y la frecuente coexistencia de trastornos por uso de sustancias, cuya presencia modifica significativamente el curso clínico, la adherencia terapéutica y los resultados funcionales.

Asimismo, se revisan aspectos de especial relevancia para el pronóstico, como la prevención y el abordaje del suicidio, la evaluación y el tratamiento de los síntomas motores, la promoción de la actividad física y los hábitos saludables, y las estrategias de rehabilitación psicosocial orientadas a favorecer la recuperación funcional y la participación comunitaria.

La sección también incorpora problemáticas frecuentemente subestimadas, pero de enorme impacto clínico y social, como la anosognosia y sus implicancias sobre la adherencia al tratamiento, el estigma asociado a la enfermedad mental grave, la situación de las personas con esquizofrenia que experimentan condiciones de vulnerabilidad extrema o situación de calle, y el papel central de las familias y cuidadores en el acompañamiento, la contención y la continuidad de los cuidados.

En conjunto, estos temas reflejan la necesidad de trascender los enfoques centrados exclusivamente en el control sintomático para avanzar hacia modelos de

atención integrales, orientados a la recuperación, la inclusión social y la mejora sostenida de la calidad de vida. A través de una revisión crítica de la evidencia científica disponible y del consenso de expertos nacionales, esta última sección busca proporcionar recomendaciones prácticas y contextualizadas que contribuyan a optimizar el abordaje de la esquizofrenia en escenarios clínicos complejos y en poblaciones con necesidades específicas.

32. Tratamiento de las mujeres con esquizofrenia en el período perinatal¹

En la actualidad, el tratamiento de la esquizofrenia durante el período perinatal representa un desafío para las personas afectadas, sus familias, los clínicos y el sistema de salud. Este escenario desafiante es frecuente dado que distintas investigaciones muestran que el 50 % de las mujeres con esquizofrenia se embarazan (Bundy et al., 2011; Howard, 2005; Vigod et al., 2012). La investigación sobre aspectos clínicos, opciones terapéuticas y salud materno-infantiles en esta población es aún limitada, lo que deja muchas necesidades sin satisfacer en este grupo (Seeman, 2021; Etchecopar-Etchart et al., 2022). La escasez de servicios específicos para madres con esquizofrenia sigue siendo notable, tanto en nuestro país como a nivel global (Howard y Kalifeh, 2020). En este contexto, cada caso debe ser analizado de forma individual, equilibrando la salud integral de madre e hijas/os con la evidencia científica disponible y las particularidades de cada caso (clínicas, sanitarias y preferencias individuales).

Como se desarrollará a lo largo de esta sección, la atención de la salud reproductiva y perinatal en esta población sigue siendo subóptima (Barker y Vigod, 2023). Por un lado, las mujeres con esquizofrenia tienen altas tasas de embarazos no planificados (Meade y Sikkema, 2007). A su vez, las mujeres con esquizofrenia que quieren ser madres enfrentan obstáculos para llevar adelante la maternidad (recursos clínicos y sanitarios limitados, estigma y escasez de servicios sociales para darles apoyo en la crianza) (Dolman et al., 2013). Este grupo tiene un riesgo elevado de complicaciones obstétricas (Etchecopar-Etchart et al., 2022), y sus hijos pueden presentar complicaciones neonatales o proble-

1. La numeración de los apartados es correlativa de las primeras tres partes de este Consenso, publicadas en los números 169, 170 y 171 de *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, disponibles en los siguientes enlaces

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

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

PARTE III: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/979>

mas de salud a largo plazo (Vigod et al., 2020). Además, estos niños pueden crecer en entornos vulnerables que a menudo llevan a la suspensión de la responsabilidad parental (Seeman, 2023). En este contexto de vulnerabilidad materno-infantil, es imperioso avanzar en investigación clínica, en la capacitación de las/los profesionales de la salud y contar con programas de atención de salud perinatal y de apoyo a estas familias.

32.1. Atención integral y enfoque con perspectiva de largo plazo en el tratamiento de las mujeres con esquizofrenia

La atención integral de las mujeres jóvenes y adultas con esquizofrenia debe incluir una visión de largo plazo, reconociendo que algunas pueden proyectar la maternidad en algún momento y otras podrían no tener intención en convertirse en madres. Este enfoque implica tanto la evaluación periódica de si hay deseos de maternidad como de la anticoncepción, de la seguridad del tratamiento farmacológico ante un potencial embarazo, como de la salud general de la mujer (Funkhouser et al., 2024). Aspectos como la nutrición, la cesación tabáquica, el consumo de alcohol y sustancias, y otras comorbilidades deben ser atendidos de manera exhaustiva, dado que son determinantes modificables de la salud general y de la salud materno-infantil (Vigod et al., 2020). Es esencial que el equipo de salud mental trabaje en estrecha colaboración con los servicios de atención de salud de la mujer en esta etapa.

32.2. Prevención de embarazos no planificados (ENP) y de infecciones de transmisión sexual (ITS)

La atención integral de las personas con esquizofrenia no solo incluirá sus derechos reproductivos, como se desarrolló más arriba, sino que también debe incluir la prevención de embarazos no intencionales y de infecciones ITS. Los embarazos no planificados son frecuentes en este grupo (Brand et al., 2022) así como las infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo el VIH, sífilis, VHB y el VHC (Aymerich et al., 2024; Liang et al., 2020). Es esencial, entonces, integrar la educación sexual y reproductiva en el tratamiento de estas mujeres, promoviendo una sexualidad satisfactoria y segura, asegurando que cuenten con información adecuada y con el acceso a métodos anticonceptivos adaptados a sus preferencias personales y características clínicas (Seeman y Ross, 2011). A su vez, dado que estas mujeres pueden sufrir violencia de pareja (Tasa-Vinyals et al., 2020), es importante que el plan de atención incluya su consideración y abordaje para promover una salud sexual integral. Estas inter-

venciones, basadas en el respeto a la autonomía de la paciente y en promover la creación de entornos seguros, pueden favorecer un bienestar sostenido.

32.3. Planificación del embarazo en mujeres con esquizofrenia

El período preconcepcional es un momento clave para considerar diversos aspectos de la salud de la mujer con esquizofrenia que planea un embarazo. En esta fase, se realizarán con más atención evaluaciones de la nutrición, del estado general de salud, salud ginecoobstétrica y reproductiva. A tal fin se deben evaluar ITS y niveles de prolactina que, si están elevados, se asocian a infertilidad.

Se debe trabajar especialmente en el tabaquismo, el consumo de sustancias y alcohol, comenzar con suplementos vitamínicos y, si es necesario, ajustar el plan terapéutico para adaptarlo al embarazo y al puerperio. Este es un tiempo oportuno para discutir con la paciente y su red de apoyo cuál es la forma más adecuada de llevar adelante el tratamiento de la esquizofrenia durante el embarazo y para anticipar los desafíos que podrían surgir a lo largo del período perinatal y durante la maternidad (Seeman, 2013; Frieder et al., 2008).

La planificación de los embarazos en mujeres con esquizofrenia requiere participación tanto de la mujer como de su red de apoyo, en la que la pareja y otros familiares o personas cercanas puedan involucrarse en el proceso. Se sugiere buscar el embarazo en períodos de estabilidad prolongada, de al menos un año, dado que este se asocia con menor frecuencia de complicaciones de salud (Frieder et al., 2008). La elección de fármacos deberá considerar la efectividad del tratamiento para esa mujer, las alternativas terapéuticas con evidencia de mayor seguridad reproductiva, ajustadas a las etapas del embarazo y a las necesidades de cada paciente. La preparación anticipada y la educación sobre lo que implica el embarazo y el posparto en una condición compleja como la esquizofrenia pueden contribuir significativamente a reducir complicaciones y a favorecer un ambiente familiar de apoyo para el bienestar materno y del recién nacido.

32.4. Curso de la esquizofrenia en el período perinatal

Pocos estudios han evaluado hasta la fecha el curso de la esquizofrenia en el período de embarazo y posparto (Munk-Olsen et al., 2009; Rochon-Terry et al., 2016; Vigod et al., 2016). Una investigación en Canadá reportó una incidencia de internaciones psiquiá-

tricas del 12 % durante el embarazo y 19 % en el año siguiente al nacimiento (Rochon-Terry et al., 2016). El puerperio es de riesgo para visitas a emergencia psiquiátricas, ingresos y recaídas severas (Rochon-Terry et al., 2016; Munk-Olsen et al., 2009; Vigod y Frey, 2024). A pesar de que el embarazo suele motivar la suspensión del tratamiento antipsicótico en mujeres con esquizofrenia, esta práctica se asocia con un riesgo significativo de recaídas clínicas.

32.5. Salud obstétrica de las mujeres con esquizofrenia y neonatal

Distintos estudios muestran que las mujeres con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto. Un metaanálisis reciente identificó una mayor prevalencia de diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, desprendimiento placentario, ruptura prematura de membranas y hemorragia anteparto en esta población (Etchecopart-Etchart et al., 2022). Asimismo, sus hijos presentan una mayor probabilidad de bajo peso al nacer, parto prematuro, malformaciones congénitas, abortos y otras complicaciones neonatales, como APGAR bajo al minuto 5, necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales y problemas de salud a largo plazo (Georgieva et al., 2019; Chan et al., 2024).

Aunque durante mucho tiempo se ha atribuido a los fármacos el impacto en estos resultados de salud negativos, la evidencia actual sugiere que no se puede determinar si están directamente relacionados con la exposición a los medicamentos durante el embarazo, la enfermedad en sí misma, las comorbilidades, o factores conductuales y ambientales asociados a las mujeres con esquizofrenia (Fabre, 2021; Chan et al., 2024).

Esta información subraya la importancia de identificar y controlar factores de riesgo modificables y garantizar una atención sanitaria personalizada (Vigod, 2020). Las pacientes con esquizofrenia podrían beneficiarse de un seguimiento obstétrico especializado en unidades de alta complejidad para minimizar riesgos y optimizar resultados tanto maternos como neonatales.

32.6. Antipsicóticos durante el período perinatal

En los últimos años, estudios de gran escala sobre antipsicóticos han mostrado un perfil de seguridad relativo para este grupo de medicamentos. Sin embargo, la evidencia aún no es concluyente respecto a un posible riesgo adicional asociado a su uso. Por ejemplo, investigaciones recientes sugieren que la exposición a antipsicóticos de segunda generación (ASG) en mujeres con esquizofrenia no se asocia con un mayor riesgo de

aborto espontáneo (Ishikawa et al., 2024). La mayoría de los estudios tampoco encuentran un aumento significativo en el riesgo de malformaciones congénitas (Huybrechts et al., 2016; Viguera et al., 2021; Yakuwa et al., 2022; Sani et al., 2024). Estas conclusiones son consistentes con estudios específicos en mujeres con esquizofrenia, que no hallaron diferencias significativas en cuanto a malformaciones entre aquellas que recibieron antipsicóticos y las que no (Lin et al., 2009).

En cuanto a complicaciones obstétricas y neonatales, algunos estudios han reportado un mayor riesgo de eventos como complicaciones placentarias, inducción del parto, cesáreas, sufrimiento fetal, muerte fetal, parto prematuro, recién nacidos pequeños para la edad gestacional, bajo peso al nacer, puntuaciones bajas en el APGAR, y mortalidad neonatal y posneonatal, con un rango de riesgo relativo combinado de 1.12 a 2.10 (Chan et al., 2024; Etchecopart-Etchart, 2022; Tang et al., 2023). Sin embargo, metaanálisis y estudios basados en registros clínicos, al controlar por variables clínicas confusoras, han mostrado una gran atenuación o la ausencia de diferencias significativas en la mayoría de estas complicaciones. Por otro lado, ciertos antipsicóticos como olanzapina y quetiapina se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional, lo que requiere especial atención en este aspecto (Heinonen et al., 2022).

En el período neonatal, los recién nacidos expuestos a antipsicóticos durante el embarazo tienen un mayor riesgo de complicaciones, como ingreso a cuidados especiales (OR = 1.75, IC 95 % = 1.23–2.52) (Chan et al., 2024), aunque los eventos observados suelen ser transitorios y leves (Heinonen et al., 2022). Estos eventos no suelen justificar la interrupción de un tratamiento necesario, pero subrayan la importancia de un monitoreo cercano.

Así también, un estudio de cohorte sugiere que el mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en hijos de mujeres que usaron antipsicóticos al final del embarazo parece explicarse por características maternas y no por la exposición prenatal (Andrade, 2022; Straub et al., 2022). Esto destaca la relevancia de un seguimiento del desarrollo infantil para asegurar intervenciones oportunas.

Durante el embarazo, se han observado reducciones plasmáticas significativas en antipsicóticos como quetiapina (76 %) y aripiprazol (52 %) y posiblemente perfenazina y haloperidol (Westin et al., 2018). Aunque las concentraciones plasmáticas de estos fármacos no se monitorean rutinariamente, se requiere un seguimiento cercano de los síntomas de la enfermedad (Betcher et al., 2019). Si estos aparecen o empeoran,

podría ser necesario ajustar las dosis. Las dosis aumentadas deben reducirse en la primera semana posparto para prevenir toxicidad, ya que el metabolismo materno se normaliza rápidamente.

Respecto al uso de antipsicóticos inyectables de larga duración (AILD) durante el embarazo, la información es más limitada. Algunos estudios sugieren que su uso podría estar asociado a un mayor riesgo de diabetes gestacional e hipertensión (Nguyen et al., 2022). Sin embargo, estos riesgos deben ser cuidadosamente evaluados en cada paciente, considerando el riesgo de recaída clínica frente al beneficio de los AILD para mejorar la adherencia al tratamiento (Correll et al., 2024), un factor crucial en la prevención de descompensaciones clínicas (Caseiro et al., 2012).

Aunque generalmente no se recomienda iniciar clozapina durante el embarazo debido a sus riesgos, estudios recientes no han encontrado un aumento significativo en el riesgo teratogénico ni en las complicaciones obstétricas y/o neonatales en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación (Beex-Oosterhuis et al., 2020; Beex-Oosterhuis et al., 2021). Esto es relevante, ya que el embarazo suele ser una de las principales razones para interrumpir el tratamiento con clozapina (Pai y Vella, 2012), lo que puede incrementar el riesgo de descompensación psicótica, rebote colinérgico, síndrome serotoninérgico o incluso catatonia (Blackman y Oloyede, 2021). Dado que las personas que requieren este fármaco suelen presentar esquizofrenia resistente o intolerancia a otros antipsicóticos, la continuación del tratamiento puede considerarse una opción en aquellas mujeres que lo necesiten.

Los antipsicóticos pueden transferirse al lactante a través de la leche materna, pero la exposición relativa es mucho menor en comparación con la exposición intrauterina. Según la evidencia disponible, antipsicóticos como risperidona, paliperidona, haloperidol, quetiapina y olanzapina se consideran seguros durante la lactancia (Betcher et al., 2019). Por otro lado, fármacos como cariprazina y lurasidona carecen de datos suficientes para evaluar su seguridad en este contexto. Dado el riesgo de agranulocitosis asociado con la clozapina, su uso no está recomendado durante la lactancia.

32.7. Abordaje terapéutico durante el embarazo

Las guías internacionales recomiendan no discontinuar el tratamiento antipsicótico durante el período perinatal, dado que su interrupción incrementa significativamente el riesgo de recaídas, complicaciones obstétricas y neonatales, así como la descompensación psicótica.

El manejo de mujeres embarazadas y puérperas con esquizofrenia requiere un enfoque multidisciplinario que integre psiquiatría, psicología, obstetricia, pediatría, trabajo social, garantizando un cuidado integral para la madre y el bebé. El objetivo es equilibrar el control de síntomas, la prevención de recaídas y la seguridad del tratamiento, considerando la limitada evidencia disponible.

En mujeres estables bajo tratamiento, se recomienda mantener el esquema farmacológico priorizando indicar las dosis mínimas efectivas y evitando la polifarmacia. La discontinuación del tratamiento farmacológico en mujeres con esquizofrenia incrementa el riesgo de recaídas (Seki et al., 2020), y la descompensación de la enfermedad puede aumentar las complicaciones obstétricas y neonatales (Tosato et al., 2017).

Ante la desestabilización, se prioriza el uso de antipsicóticos de segunda generación (ASG) por su mayor evidencia. Si es necesario recurrir a antipsicóticos de primera generación (APG), haloperidol y trifluoperazina son opciones preferidas por su menor riesgo de efectos adversos.

Dado el riesgo aumentado de complicaciones obstétricas y neonatales en esta población, asociado o no al tratamiento, es fundamental realizar su detección y manejo temprano, así como proveer atención sanitaria ajustada a la complejidad clínica que puede presentarse.

El puerperio, una etapa especialmente vulnerable para la salud mental, se asocia con mayor riesgo de recurrencias y hospitalizaciones (Munk-Olsen et al., 2009; Vigod y Frey, 2024). Las unidades madre-bebé pueden ofrecer un apoyo crucial, promoviendo el bienestar materno, el vínculo temprano y el cuidado neonatal (Gillham et al., 2015). Articular redes de apoyo, promover el descanso nocturno y facilitar el aprendizaje de habilidades maternas ayuda a reducir el estrés y mejorar la adaptación al rol materno (Seeman, 2013). La lactancia materna debe evaluarse caso por caso, considerando tanto los beneficios como los posibles riesgos de exposición para el lactante.

33. Esquizofrenia de inicio en la etapa infantojuvenil

La esquizofrenia en la población infantojuvenil es considerada una de las patologías psiquiátricas más grave y discapacitante (Abidi et al., 2017; Hua et al., 2021). Cuando su inicio ocurre en la adolescencia (entre los 13 y 17 años) se denomina esquizofrenia de inicio precoz, mientras que su comienzo antes de los 13 años es conocido como esquizofrenia infantil o de

inicio muy precoz (Kendhari et al., 2016). Si bien la prevalencia en esta etapa de la vida es menos frecuente que en los adultos, se ha reportado que aproximadamente entre el 12 y el 35 % de los pacientes inician su sintomatología antes de los 20 años disminuyendo al 4 % antes de los 15 años y 1 % antes de los 10 años (Abidi et al., 2017).

La similitud fenomenológica entre de la esquizofrenia infantojuvenil y la del adulto permite utilizar los mismos criterios diagnósticos. A pesar de ello, el desarrollo de este trastorno en los niños y adolescentes posee características propias. En un ensayo clínico en donde se analizaron las diferencias del primer episodio psicótico entre adolescentes y adultos, se identificaron las mismas manifestaciones clínicas en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes adolescentes presentaron una mayor demora en el inicio del tratamiento, más síntomas negativos, en particular aplanamiento afectivo, y fueron más propensos a desplegar un comportamiento bizarro (Ballageer et al., 2005).

Los pacientes con esquizofrenia de inicio infantojuvenil poseen mayor predisposición genética y déficit premórbido (Gupta et al., 2023; Luoma et al., 2008). Se ha reportado que, en la etapa inicial, los pacientes con esquizofrenia de inicio precoz presentan una disminución en el cociente intelectual de 1 a 1,5 desvíos estándar en relación con la media poblacional y de aproximadamente 0,88 desviaciones estándar más bajas comparado con la media de quienes inician el trastorno en la adultez (Rajji et al., 2009).

Además de un descenso cognitivo global se observan alteraciones en las funciones ejecutivas como fallas atencionales, de la memoria de trabajo, la inhibición y en la planificación de tareas, en las habilidades lingüísticas como menor cohesión y coherencia, flexibilidad y versatilidad del discurso. También existe un déficit en la cognición social, es decir, las operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, incluidas la percepción, la interpretación y generación de respuestas a las intenciones, disposiciones y comportamiento de los otros (Iveli et al., 2022).

Asimismo, la evolución difiere entre los adultos y la población infantojuvenil, asociándose el inicio temprano de esta patología a un curso más severo y con peor pronóstico (Hua et al., 2021). En una revisión sistemática en la que se incluyeron artículos publicados entre 1980 y 2011 se reportó una buena evolución únicamente en el 15,4 % de los pacientes. La evolución fue moderada en el 24,5 %, mientras que en más de la mitad de los casos (60,1 %) fue mala (Clemmensen et al., 2012). Además, aproximadamente el 5 % de los

pacientes con esquizofrenia de inicio precoz pierden su vida por suicidio o conductas de riesgo secundarias a estados sintomáticos (Kendhari et al., 2016).

Los niños y adolescentes poseen mayor demora en el diagnóstico, lo cual se ha asociado a múltiples factores como la baja prevalencia, el inicio insidioso que puede pasar desapercibido, el predominio de síntomas negativos, la dificultad en los niños de transmitir sus experiencias y, en los más pequeños, de diferenciar las fantasías propias de la edad con ideas delirantes. Es de destacar que la presencia de alucinaciones, en algunos casos, puede constituir un fenómeno normal del desarrollo. En niños (9-12 años) se ha reportado una prevalencia del 17 % y en adolescentes (13-18 años) del 7,5 %, ambas significativamente superiores al 5,8 % de los adultos. Estos datos son consistentes con una presentación pediátrica benigna, transitoria y autolimitada la cual puede aparecer momentos previos a la conciliación del sueño, deberse a distintos estresores e incluso ser parte del desarrollo normal. Sin embargo, su permanencia a lo largo del tiempo puede ser un predictor importante de la transición a un trastorno psicopatológico. La persistencia en la adolescencia de las alucinaciones de inicio en la infancia ocurre aproximadamente en el 23,5 al 27 % de los pacientes, siendo los factores que predicen su continuidad la alta frecuencia, el número y tono negativo de las voces, la comorbilidad psiquiátrica, el bajo funcionamiento global y el consumo de cannabis. Estos jóvenes poseen un riesgo específico de 4 a 5 veces de desarrollar un trastorno psicótico (Hua et al., 2021).

Sin embargo, las alucinaciones también pueden estar asociadas a otras patologías psiquiátricas como cuadros graves de ansiedad, el trastorno de estrés post-traumático, la emergencia de un trastorno límite de la personalidad, el trastorno del espectro del autismo y el trastorno bipolar. La distinción de síntomas psicóticos en pacientes con espectro autista puede ser difícil dado que los síntomas característicos del autismo como la rigidez del pensamiento, las alteraciones en el lenguaje, las fallas en la comunicación, los intereses restringidos y la falta de reciprocidad social pueden asemejarse a los síntomas negativos de la esquizofrenia. A su vez, las alteraciones sensitivas y del pensamiento propias del autismo pueden confundirse con alucinaciones y delirios. Por otro lado, en los niños con esquizofrenia de inicio muy precoz suele observarse desde temprana edad una alteración y retraso en el desarrollo que incluye dificultades en la motricidad gruesa y fina, estereotipias motoras y fallas en la inte-

gración sensorial, síntomas también observados en el trastorno del espectro del autismo (Iveli et al., 2023).

El diagnóstico diferencial con trastorno bipolar suele ser un desafío. Estudios longitudinales han reportado que, aproximadamente, entre el 30 a 50 % de los jóvenes con un trastorno afectivo reciben inicialmente en forma errónea el diagnóstico de esquizofrenia. Durante el primer episodio agudo suele ser difícil distinguir entre esquizofrenia y manía dado que ambos cuadros se presentan con alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento y del comportamiento siendo necesario el seguimiento a largo plazo para confirmar el diagnóstico (Bromet et al., 2011). Sin embargo, existen algunas características que pueden orientar el diagnóstico diferencial. Los síntomas negativos característicos de la esquizofrenia no se asocian a manía (a pesar de que la diferenciación entre depresión y síntomas negativos puede ser difícil), los síntomas psicóticos en la manía a menudo incluyen delirios floridos con un pensamiento elaborado a diferencia de la escasez de palabras y características del pensamiento típico de la esquizofrenia. Si bien una marcada disminución del sueño es un sello distintivo de la manía, la alteración de este también ocurre en la esquizofrenia. El antecedente familiar de trastorno bipolar puede ser orientativo al diagnóstico de manía, mientras que un deterioro cognitivo premórbido suele asociarse a esquizofrenia (Mc Clellan, 2018).

Por otro lado, los cuadros psicóticos agudos pueden ser secundarios a una condición médica dentro de la que se incluyen una gran variedad de enfermedades neurológicas, infecciosas, autoinmunes, endocrinas, síndromes genéticos o a sustancias dentro de las que se encuentran los corticoides, los estimulantes, los alucinógenos y el cannabis. A su vez, el uso de este último es particularmente frecuente en adolescentes con esquizofrenia y en algunos casos puede contribuir a la demora del diagnóstico debido a que los síntomas psicóticos son malinterpretados y atribuidos al consumo (Adhikari et al., 2022; Hua et al., 2021; Correll et al., 2024).

El retardo en el diagnóstico y, por consiguiente, el tratamiento se asocia a una mayor severidad sintomática y peor pronóstico con un mayor déficit cognitivo y desinserción social (Arango et al., 2022; Correll et al., 2024; Fulone et al., 2021). Los programas de intervención temprana proporcionan educación, apoyo y recursos para facilitar el tratamiento oportuno y, de este modo, disminuir el período de la psicosis no tratada permitiendo mejorar la gravedad de los síntomas,

las tasas de hospitalización, la recuperación funcional y la calidad de vida. El abordaje de los pacientes infantojuveniles con esquizofrenia debe ser multimodal e incluir tratamiento farmacológico y no farmacológico como la psicoeducación para pacientes y familiares, abordaje psicológico y apoyo psicopedagógico (Correll et al., 2024).

33.1. Tratamiento no farmacológico

Se sugiere que la intervención familiar se inicie lo antes posible, ya sea durante la fase aguda o más tarde e incluso durante la internación. La misma debe considerar la relación entre los padres o cuidadores y el paciente y abarcar habilidades de comunicación, resolución de problemas y psicoeducación. Esta intervención no solo debe enfocarse en el paciente con esquizofrenia, sino en toda la familia. También es necesario el acompañamiento psicopedagógico. Los programas de soporte educativo tienen como meta la rápida reincorporación del niño o adolescente al ámbito educativo contemplando las dificultades cognitivas individuales y realizar las adaptaciones pedagógicas pertinentes con el fin de evitar la exclusión. A su vez, la incorporación de terapia psicológica con orientación cognitivo conductual, realizada por terapeutas debidamente capacitados, es fundamental para promover la recuperación de los pacientes. Esta incluye el aprendizaje de habilidades para controlar las relaciones entre pensamientos, sentimientos, conductas y síntomas; la reevaluación de percepciones, creencias y pensamientos, la promoción del afrontamiento sintomático, la reducción del estrés y la mejora del funcionamiento (Lacomte et al., 2017; Mc Clellan et al., 2013).

33.2. Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia es considerada como primera línea de intervención. Estudios recientes han demostrado la eficacia y la seguridad de los antipsicóticos en adolescentes, no obstante, en los niños la evidencia científica es menor (Correll et al., 2024). Por este motivo muchas de las prescripciones son *off label*, es decir, no incluidas en la ficha técnica. Esta práctica, si bien no está prohibida ni representa necesariamente un uso incorrecto, conlleva un riesgo adicional ya que no han sido evaluadas la calidad, la eficacia ni la seguridad del producto en las condiciones a utilizar (Iveli et al., 2022).

La elección de la medicación antipsicótica y el modo de administración deben ser analizados e informados a los padres o cuidadores de niños más pequeños o juntamente con los jóvenes. Se deberán contemplar las preferencias del paciente y su familia,

proporcionando la información adecuada sobre los beneficios y posibles efectos secundarios de cada medicación (National Collaborating Centre for Mental Health, 2013).

33.2.1. Tratamiento de primer episodio

La medicación antipsicótica debe iniciarse tan pronto como el diagnóstico haya sido realizado. El único tratamiento aprobado por las agencias reguladoras para la esquizofrenia entre los 3 a 12 años es el haloperidol el cual ha demostrado eficacia superior al placebo en un único ensayo clínico realizado en 75 niños en los que se utilizó una dosis promedio de 9,8 mg/día. Sin embargo, el 70 % de los expuestos presentó efectos adversos extrapiramidales (Spencer et al., 1992). En niños con un peso de 15 a 40 kilos se recomienda iniciar con la dosis más baja posible (0,5 mg/día) y, de ser necesario, realizar incrementos de 0,5 mg cada 5 a 7 días hasta obtener el efecto terapéutico deseado (Haldol®). No obstante, debido a que en adolescentes no ha demostrado una eficacia superior a los antipsicóticos atípicos y posee menor tolerabilidad no se indica como primera línea de intervención (Abidi et al., 2017; Kumar et al., 2013; Sikich et al., 2004).

Por el contrario, en los adolescentes, aparte del haloperidol, existen varios antipsicóticos atípicos aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia. Entre ellos, se encuentran la risperidona, la paliperidona, el aripiprazol, la quetiapina, la olanzapina, la lurasidona, el brexpiprazol y la cariprazina (ver Tabla 26). Todos ellos han demostrado eficacia comparada entre sí similar y superior al placebo. En contrario, la asenapina y la ziprasidona no demostraron tener una eficacia superior al placebo (Findling et al., 2015a; Findling et al., 2015b) Se recomienda iniciar tratamiento con un antipsicó-

tico atípico, salvo la olanzapina, para la cual distintas guías de práctica clínica limitan su uso como primera indicación debido al mayor riesgo de provocar efectos adversos metabólicos (Mc Clellan et al., 2013; Orygen et al., 2016).

Los niños con esquizofrenia suelen responder a dosis inferiores a las requeridas en la población adulta por lo que se sugiere iniciar con una dosis baja e ir aumentando gradualmente con la finalidad de identificar la dosis mínima efectiva y de mejorar la tolerabilidad (Abidi et al., 2017). Si luego de haber optimizado la dosis y mantenido el tratamiento durante un plazo de 6 semanas no se logra una respuesta adecuada, se podrá rotar a otro antipsicótico atípico preferiblemente por medio de un cruce lento (Kendhari et al., 2016). Es de destacar que antes de considerar los cambios se deben descartar otros factores que obstaculizan la eficacia del tratamiento como la falta de adherencia, la presencia de patología clínica concomitante, la comorbilidad psiquiátrica como el consumo de sustancias, los estresores psicosociales, las interacciones farmacológicas de la polifarmacia y la terapia psicológica ineficiente (Abidi et al., 2017).

Habiéndose descartado esas variables, si no existe mejoría clínica significativa y no se demuestra al menos una disminución del 25 % de la sintomatología medida por medio de escalas internacionales aceptadas y el estado sintomático es de al menos de moderada severidad a pesar del segundo ensayo terapéutico, se considerará la esquizofrenia como resistente (Corrales et al., 2021).

Desafortunadamente, la falta de respuesta a los antipsicóticos se asoció a un inicio temprano del trastorno (Iasevoli et al., 2022). Aproximadamente el 34 al 54 % de los pacientes con esquizofrenia infantil responden escasamente a la farmacoterapia (Adnan et al., 2022). La clozapina se encuentra recomendada en aquellos pacientes con esquizofrenia infantojuvenil resistente, a pesar de haber sido menos estudiada que en los adultos. Se encuentra aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a partir de los 16 años y por la agencia encargada de regulación de medicamentos en Estados Unidos (FDA) a partir de los 18 años, por lo tanto, su indicación en la población infantojuvenil es *off label* (Correll et al., 2024).

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis en donde se incluyeron 3 ensayos clínicos con un reducido número de pacientes la clozapina demostró una magnitud de efecto moderado a alto en la reducción de síntomas según la escala Brief Psychiatric

Tabla 26. Fármacos aprobados por la FDA para esquizofrenia en la población infantojuvenil

Fármaco	Edad	Dosis recomendada
Haloperidol	>3 años*	0,05 - 0,15 mg/K/día
Paliperidona	>15 años	<51K 3-6 mg/día >51K 3-12 mg/día
Risperidona	>13 años	0,6-6 mg/día
Aripiprazol	>13 años	10-30 mg/día
Olanzapina	>13 años	10-20 mg/día
Quetiapina	>13 años	400-800 mg/día
Brexpiprazol	>13 años	1-4 mg/día
Lurasidona	>13 años	40-80 mg/día

*Trastornos psicóticos.

Rating Scale (BPRS) y una eficacia superior al haloperidol y a la olanzapina (Adnan et al., 2022). Coincidentemente, otro metaanálisis reportó una magnitud de efecto alta ($>0,8$) comparada con placebo (Krause et al., 2018). En un estudio de seguimiento de 2 a 6 años, los pacientes infantojuveniles tratados con clozapina presentaron mejoría clínica sustancial con una menor gravedad de la enfermedad (Sporn et al., 2007).

A su vez, estudios observacionales mencionan una reducción del número y la duración de las hospitalizaciones en pacientes pediátricos tratados con este fármaco (Adnan et al., 2022). Los niños y adolescentes pueden responder a dosis más bajas (con concentraciones sanguíneas más bajas) que los adultos, sin embargo, algunos pacientes requerirán niveles plasmáticos ≥ 350 ng/ml, o ≥ 450 ng/ml y a veces incluso se necesitan hasta 600 ng/ml para lograr suficiente respuesta (Correll et al., 2024). En aquellos pacientes con respuesta insuficiente, la continuación del tratamiento dependerá del grado de mejoría comparada con el estado anterior al inicio de la clozapina. Las estrategias de aumento pueden incluir otros antipsicóticos, especialmente aripiprazol. Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo y la polifarmacia aumenta el riesgo de la aparición de efectos adversos (Tiihonen et al., 2019).

La terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser una estrategia de aumento o una alternativa terapéutica en pacientes que no responden o que no toleran la farmacoterapia, así como para aquellos que desarrollan catatonía (McClellan et al., 2013). La primera serie de casos sobre el uso de TEC en la esquizofrenia infantojuvenil fue reportada en 1947 en donde los autores resaltaron su efecto beneficioso. Posteriormente, Rey y Walter reportaron una tasa de respuesta del 42 % en adolescentes con esquizofrenia (Rey y Walter, 1997). A su vez, en un estudio retrospectivo más reciente en donde se analizó la eficacia del TEC en 51 adolescentes con trastornos del humor, trastorno psicótico y catatonía, se observó una mejoría significativa en el 77 % de los pacientes y muy buena tolerabilidad (Puffer, 2016). En 2018 la FDA reclasificó el TEC, pasando de ser de riesgo alto (clase III) a riesgo moderado (clase II) y aprobó su uso a partir de los 13 años (Food and Drug Administration, 2018). A pesar de la evidencia mencionada y de que la Asociación Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AACAP) la menciona como una estrategia posible, persiste la impresión de que se encuentra infrutilizada en pacientes para quienes está claramente indicada (McClellan et al., 2013; Puffer et al., 2016).

33.2.2. Tratamiento de mantenimiento

El objetivo de esta etapa es la recuperación funcional y evitar la recaída manteniendo la máxima eficiencia terapéutica a la dosis efectiva mínima. Se sugiere que los pacientes que respondieron a un antipsicótico continúen la terapia con el mismo fármaco, salvo que se requiera de un cambio por falta de tolerabilidad. La mayoría de los niños y adolescentes con esquizofrenia requieren de un tratamiento de por vida dado que poseen un riesgo significativo de sufrir una recaída si se suspende la medicación antipsicótica. Se ha reportado que el 80 % de los jóvenes experimentan una recaída dentro de los 5 años posteriores a la remisión del episodio inicial. A su vez, la falta de adherencia es particularmente frecuente en estos pacientes (Abidi et al., 2017). Por este motivo es necesario mantener un control médico regular. El incumplimiento del tratamiento se asocia con mayor riesgo de recaída y falta de respuesta.

Si bien en la actualidad no existe ninguna formulación de depósito aprobada por las agencias reguladoras en pediatría, puede ser una alternativa en estos pacientes. En un ensayo clínico abierto en donde se incluyeron 31 adolescentes estables con esquizofrenia que recibían terapia con risperidona u olanzapina vía oral se evaluó el cambio a risperidona de depósito. Luego de 24 semanas, se observó una reducción significativa en la PANSS (-4.2 ± 0.2 , $P < 0.01$) y buena tolerabilidad (Ruan et al., 2010). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis ha reportado que el fármaco de depósito más estudiado en la población infantojuvenil es la risperidona a pesar de que la evidencia es baja (Benarous et al., 2022). Un estudio en el que se ensayó el palmitato de paliperidona en adolescentes con primer episodio psicótico, demostró una mejor aceptación a las inyecciones mensuales que la administración diaria de risperidona vía oral (Petrić et al., 2019). La AACAP recomienda el uso *off label* de este grupo de fármacos en pacientes no adherentes a partir de los 15 años con la finalidad de prevenir la transición a fases avanzadas del trastorno (McClellan et al., 2013).

El tratamiento a largo plazo está indicado en aquellos pacientes con persistencia sintomática. A pesar de que no hay una indicación precisa de cuánto tiempo debe sostenerse el antipsicótico, existe cierta evidencia de que no todos los pacientes requieren un tratamiento farmacológico de por vida. Incluso, algunos mejoran su funcionamiento al disminuir la dosis o incluso retirar el fármaco. Sin embargo, esta decisión dependerá de la gravedad de los síntomas, el funcionamiento global del paciente, sus preferencias y el análisis del riesgo de recaída. Para aquellos pacientes con un primer episo-

Recomendaciones generales

Iniciar tratamiento multimodal (psicoeducación con abordaje familiar, terapia psicológica y psicofarmacológica) tan pronto se haya realizado el diagnóstico.

Iniciar tratamiento farmacológico a dosis bajas y aumentar lentamente.

Iniciar farmacoterapia con antipsicóticos atípicos dado que tienen eficacia similar (salvo ziprasidona y asenapina).

La olanzapina no se sugiere de primera línea debido al riesgo de efectos adversos metabólicos.

Se recomienda el uso *off label* de clozapina en esquizofrenia resistente.

El uso *off label* de antipsicóticos de depósito puede ser una opción en pacientes no adherentes.

Evitar la polifarmacia.

La población infantojuvenil es más susceptible a experimentar efectos adversos. Estricto monitoreo de la aparición de los mismos.

Priorizar la indicación de fármacos aprobados por las agencias reguladoras; de no ser posible, elegir el tratamiento con mayor nivel de evidencia científica disponible.

dió psicótico que logran la remisión se recomienda la terapia de mantenimiento al menos 2 años luego de la cesación sintomática (McClellan et al., 2013).

En un pequeño número de individuos puede ser posible suspender la medicación. Los síntomas de discontinuación deben evitarse al disminuir o suspender el antipsicótico. Para ello es necesario realizar un retiro gradual del fármaco de forma tal que se generen reducciones modestas en el bloqueo dopaminérgico. Estudios de imágenes han demostrado una relación hiperbólica entre la dosis administrada del antipsicótico y la ocupación de receptores D2. Por lo tanto, si se realiza una reducción de dosis lineal, los cambios en el bloqueo dopaminérgico a dosis bajas serán más bruscos que a dosis mayores. Por este motivo, algunos autores recomiendan un plan de retiro hiperbólico con disminución de la dosis del 10 % cada 3 a 6 meses y descensos aun menores en las dosis finales próximas a la suspensión del antipsicótico (Horowitz et al., 2021).

34. Esquizofrenia y psicosis de inicio tardío

Los síntomas psicóticos se presentan en diferentes grupos etarios, habitualmente ocurren durante la adolescencia, pero el gran desafío clínico se da cuando se presenta en edad avanzada.

Clásicamente la aparición de síntomas psicóticos en pacientes mayores se ha atribuido a causas orgánicas, demencia o trastornos afectivos, sin embargo, nos encontramos un grupo de pacientes en los que las psicosis primarias se inician de forma muy tardía, aproximadamente el 60 % de pacientes mayores con psicosis de reciente comienzo son portadores de una psicosis secundaria, con lo cual el 40 restante es todo un desafío para los psiquiatras.

Teniendo en cuenta los patrones demográficos de envejecimiento poblacional, es probable que nos encontremos cada vez más en nuestra práctica clínica la aparición de psicosis de tipo esquizofrénico en pacientes de edad avanzada. En este sentido, a pesar de su similitud con los cuadros que debutan a edades más tempranas, las psicosis de inicio muy tardío poseen características diferenciales, por lo cual conocerlas podrá ayudar a realizar un mejor diagnóstico diferencial en una patología cada vez menos infrecuente.

A pesar de que la psicosis es una de las enfermedades de las que tradicionalmente la Psiquiatría se ha ocupado con mayor interés, la forma en que esta enfermedad se manifiesta en la edad avanzada ha recibido poca atención, disponiendo de cuerpo de conocimientos limitado hasta la actualidad.

Emil Kreapelin fue el primero que describió los síntomas psicóticos en personas mayores y los llamó paranoides, en cambio Khalbaum los denominó parafrénicos. Finalmente, fue Bleuler quien denominó esquizofrenia tardía por primera vez a lo que denominamos actualmente psicosis de edad avanzada.

La aparición de síntomas psicóticos en las personas mayores (psicosis tardías) generan importantes dudas diagnósticas, entre ellas la definición de lo que llamamos "tardío".

34.1. Definición de psicosis tardía

Con el correr de los años fueron surgiendo diferentes conceptos, tales como psicosis de comienzo tardío: *late onset psychosis* o esquizofrenia de comienzo tardío (LOS), psicosis de comienzo muy tardío: *very late-onset schizophrenia-like psychosis* (LOSL), o psicosis de la vida avanzada: *late-life psychosis*.

La Asociación Americana de Psiquiatría, en las diferentes versiones actualizadas de sus guías, a través de los años fue ubicando este fenómeno en diferentes

aspectos evolutivamente. En la primera edición del *Manual de Diagnóstico* versión I, publicado en 1952, lo llamó “reacción psicótica involutiva”. En su segunda edición de 1968 pasó a llamarlo “estado paranoide involutivo o parafrenia involutiva” (Horwis, 2014).

Años más tarde, en su tercera versión (1980), modificó los llamados trastornos para dar paso a los síndromes, excluyendo el diagnóstico en mayores de 45 años.

Es en la versión revisada del DSM-III, publicada en 1987, donde se especifica que los síntomas podrían aparecer después de los 45 años llamándolo de “comienzo tardío (LOS), para dar paso luego a la siguiente clasificación, en 1994 con motivo del DSM-IV, donde se establece que cualquier psicosis se puede presentar en forma tardía, apoyando esta contingencia clínica en su versión revisada años más tarde en el DSMIV-TR.

En su última revisión de 2013 (DSM 5) no está contemplado, ni especificada la edad de inicio de psicosis; como así tampoco en la Clasificación Estadística Internacional de las Enfermedades y problemas de Salud relacionados (ICD 10).

Recién en 1998 se celebró en Inglaterra, con el fin de unificar criterios, una conferencia donde el Grupo Internacional de Esquizofrenia de inicio tardío (International Late-Onset Group, ILOSG), definieron finalmente dos grupos de edad para el inicio de la esquizofrenia en pacientes mayores de 40 años:

- Esquizofrenia de inicio tardío (LOS): entre 40 y 60 años.
- Psicosis de tipo esquizofrénico de inicio muy tardío (VLOP): la edad de inicio es mayor a 60 años, la cual incluye la presencia de fenómenos delirantes y de alucinaciones, en ausencia de demencia o de trastorno afectivo primario.

Se estima que, a partir de esta edad, por cada 5 años, aumenta la incidencia en un 11 %, y también aumenta la proporción mujer-hombre (hasta 5-7 mujeres por cada hombre).

34.2. Manifestaciones clínicas

En las psicosis de comienzo tardío existe un claro predominio de síntomas positivos en sus más floridas formas: delirios, más frecuentes de persecución y alucinaciones frecuentemente auditivas presentes en el 80 % de los casos.

Son frecuentes también los síntomas de primer rango de Schneider (Heinz et al., 2016).

34.3. Diagnóstico diferencial

Es importante conocer clínicamente los diagnósticos diferenciales entre algunas contingencias nosológicas, como las psicosis de inicio tardío versus las demencias en estadios iniciales (*ver Figura 4*).

Otro cuadro clínico frecuente en este rango etario son los cuadros clínicos solapados entre trastornos afectivos primarios versus psicosis de inicio tardío (*ver Figura 5*).

Dentro del complejo de demencias neurodegenerativas podríamos mencionar las siguientes, que deberemos tener presente en el diagnóstico diferencial en las psicosis de inicio tardío:

- Enfermedad de Alzheimer atípica, variante conductual.
- Enfermedad con cuerpos de Lewy.
- Enfermedad de Parkinson.
- Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc).
- Psicosis pos-ACV.

Figura 4. Psicosis de inicio tardío versus demencias en estadios iniciales

Psicosis de inicio tardío	Demencias en estadios iniciales
Inicio abrupto	Inicio insidioso
Curso crónico con episodios de reagudización	Progresivo, déficits cognitivos, deterioro funcional

Figura 5. Psicosis de inicio tardío versus trastornos afectivos

Psicosis de inicio tardío	Trastornos afectivos
Sintomatología afectiva secundaria	Sintomatología depresiva primaria
Persisten síntomas psicóticos a pesar de remitir los afectivos	Delirios con temática de culpa, ruina, alucinaciones, difamatoria
Curso crónico, responde a AP	Curso periódico, buena respuesta a ATD

34.4. Evaluación diagnóstica y plan de tratamiento

Como siempre, la anamnesis y la entrevista estructurada son la base del diagnóstico aproximado, tanto al paciente como a los familiares (curso de los síntomas, edad de inicio, tipo, duración, evolución, frecuencia, severidad).

Evaluar exhaustivamente el consumo de medicamentos y enfermedades asociadas que puedan ser causa de inicio en esa edad, un tema no menor para tener presente es el consumo de sustancias.

Como rutina de exámenes complementarios se debe incluir un ECG, neuroimágenes, pruebas de laboratorio (hemograma, glucemia en ayunas con hemoglobinas glicosiladas, hepatograma, lipograma, ionograma, función renal (uremia y creatinina), función tiroidea, vitaminas B y D.

Se recomienda un tratamiento integral, que incluya tratamiento farmacológico, psicoterapéutico e intervenciones sociales. Además, resulta fundamental corregir los déficits sensoriales en caso de que existan. A nivel farmacológico, los antipsicóticos constituyen el tratamiento fundamental, siguiendo la línea de las recomendaciones del tratamiento en pacientes más jóvenes, ya que no existen estudios específicos en pacientes con psicosis de inicio tardío y, por lo tanto, no ha sido posible elaborar guías de tratamiento específico. Se suelen recomendar los antipsicóticos de segunda generación por su mejor perfil de tolerancia (escasos estudios con risperidona muestran buen perfil de seguridad y eficacia) a dosis más bajas que lo habitual (Alexopoulos et al., 2004).

Como conclusión podemos decir que las psicosis de inicio tardío han sido poco abordadas a la fecha, poseen características distintivas clínicas con respecto a las que se presentan a edad temprana, no existen todavía criterios científicos unificados, y tampoco ensayos multicéntricos, controlados para determinar la eficacia de los tratamientos psicofarmacológicos.

Es mandatorio investigar, simplificar y unificar, crear consensos para poder ofrecer recomendaciones validas en la aplicación de nuestra práctica cotidiana.

35. Trastornos del movimiento en esquizofrenia

Los trastornos del movimiento son frecuentes en la esquizofrenia (Perju-Dumbrava y Kempster, 2020). Desde el punto de vista clínico, la disfunción de los ganglios basales, concretamente de la parte dorsolateral que interviene en las funciones sensoriomotoras, se ha relacionado con varios trastornos del movimien-

to en esta patología (Kalniunas et al., 2024; Gittis y Kreitzer, 2012) entre ellos la discinesia, la distonía, el parkinsonismo y la acatisia. La discinesia se describe típicamente como movimientos involuntarios hiperkinéticos de intensidad variable y de tipo coreiforme. La distonía se manifiesta en contracciones musculares involuntarias sostenidas o intermitentes, como movimientos y posturas retorcidas, y repetitivos. El parkinsonismo se define clínicamente por sus características principales: temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Abdo et al., 2010). La acatisia se caracteriza típicamente por una sensación subjetiva de inquietud interior y actividades motoras complejas y semiexpresivas, como caminar de un lado a otro (Salem et al., 2017).

Con la introducción de los fármacos antipsicóticos y sus numerosos efectos adversos neurológicos, se asumió en general que estas anomalías motoras eran consecuencia del tratamiento con estos fármacos (Ayehu et al., 2014; Whitty et al., 2009). Estos efectos secundarios extrapiramidales (SEP) o trastornos del movimiento inducidos por fármacos (Siafis et al., 2023; Stahl et al., 2021), se encuentran entre los efectos más comunes de los medicamentos antipsicóticos y pueden presentarse en hasta un tercio de las personas con esquizofrenia (Novick et al., 2010). Pueden ser estigmatizantes y desagradables, lo que conduce al incumplimiento del tratamiento (DiBonaventura et al., 2012). Además, a menudo requieren el uso de medicamentos adyuvantes, como los anticolinérgicos, que podrían aumentar aún más la carga de efectos secundarios, por ejemplo, deterioro cognitivo y estreñimiento (Joshi et al., 2021).

Los NSS (*neurological soft signs*), como se desarrollará más adelante, están presentes en pacientes con esquizofrenia independientemente del uso de fármacos neurolepticos (Rathod et al., 2020; Bombin et al., 2005).

A lo largo de la era preneuroleptica, aparecieron numerosos informes en la literatura sobre movimientos anormales involuntarios similares a las descripciones actuales de las discinesias y los signos motores parkinsonianos observados en pacientes medicados (Pappa y Dazzan, 2009; Kraepelin, 1919; Turner, 1989; Fenton et al., 1994). Los tics y las estereotipias estaban bien documentados en la era preneuroleptica, y los trastornos posturales y conductuales de los estados catatónicos crónicos eran entonces bastante comunes en las instituciones psiquiátricas.

Kraepelin (1919) ya había señalado esta tendencia en sus pacientes: «rostro ausente, inmóvil, como una

máscara...»; «los movimientos simples son rígidos, lentos, forzados...»; «fenómenos espasmódicos de la musculatura facial y del habla...» y, la mención de Bleuler (1950) de pacientes «... que realizaban todo tipo de manipulaciones con los dientes... muecas de todo tipo... movimientos extraordinarios de la lengua y los labios» fueron ejemplos clásicos de tales presentaciones de la era preneuroléptica (McCreadie et al., 2005).

Es posible observar características motoras de la esquizofrenia preneuroléptica en documentales históricos, como en la película muda de 1938 *Symptoms in Schizophrenia* donde se observan estereotipias, catalepsia, ecopraxia, pero también movimientos orofaciales que se asemejan a la discinesia tardía (Page, 1938a; Page, 1938b).

En la era posneuroléptica, la información sobre los trastornos del movimiento en la esquizofrenia se ha obtenido de estudios de pacientes crónicos, principalmente en países en desarrollo, que nunca habían sido expuestos a medicamentos antipsicóticos (Owens et al., 1982; McCreadie y Ohaeri, 1994; Hoffman et al., 1996; McCreadie et al., 1996; Srinivasan et al., 2001).

Carlsson demostró en 1963 que la clorpromazina bloqueaba los receptores de dopamina, y este descubrimiento condujo al desarrollo de una hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia (Carlsson y Lindqvist, 1963).

Al igual que con la dicotomía positiva-negativa de los síntomas esquizofrénicos, diferentes aspectos de la disfunción dopaminérgica podrían explicar la presencia de características tanto hiperkinéticas como hipokinéticas. La desregulación de la dopamina como una vía común final, permite contribuciones ascendentes de otros neurotransmisores —glutamato, ácido gamma-aminobutírico, serotonina— a través de los cuales podrían actuar los factores genéticos y ambientales predisponentes de la esquizofrenia (Howes y Kapur, 2009).

Diferentes estudios demuestran que, en pacientes con un primer episodio de psicosis sin medicación, el 66 % presenta al menos un síntoma motor, mientras que esta cifra aumenta al 80 % en pacientes con esquizofrenia en tratamiento crónico (Lefebvre et al., 2020; Walther y Strik, 2012). De hecho, la cifra se aproxima al 100 % en personas mayores con esquizofrenia (Quinn et al., 2001). En la fase premórbida, observamos un aumento de los niveles de movimientos involuntarios anormales en niños que presentaban algunos síntomas prodrómicos de psicosis (Kindler et al., 2016). Del mismo modo, los movimientos involuntarios anormales son más frecuentes en sujetos

con mayor riesgo de psicosis en comparación con los controles sanos, pero menos frecuentes que en los pacientes con un primer episodio (Kindler et al., 2019). La ralentización psicomotora también se observa en sujetos con riesgo clínico de psicosis (Damme et al., 2019). Las anomalías motoras parecen indicar malos resultados, por ejemplo, deterioro cognitivo (Cuesta et al., 2014) o deficiente función social (Cuesta et al., 2018; Walther et al., 2016).

Los trastornos del movimiento podrían formar parte de la manifestación clínica de la esquizofrenia. Se indica que un posible desequilibrio de los circuitos neuronales de los ganglios basales inducido por la dopamina podría ser un componente fisiopatológico importante que relaciona los trastornos del movimiento con la psicosis (Bocti et al., 2003; Mehler-Wex et al., 2006). En la esquizofrenia y los trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson, la organización motora cortical y subcortical se ve influida por las condiciones de la enfermedad primaria. Los ganglios basales y las conexiones talámicas parecen desempeñar un papel clave en la interacción cortical y subcortical. Por lo tanto, los cambios cruciales en las redes córtico-estriato-tálamo-corticales se asocian con disfunciones en la percepción, la atención, la regulación afectiva, el procesamiento de la información y las alteraciones motoras.

El parkinsonismo en pacientes tratados con antipsicóticos se atribuye generalmente a la actividad antagonista de la dopamina estriatal de estos medicamentos. Los estudios que evaluaron a pacientes sin tratamiento previo con psicosis de primer episodio informaron una prevalencia de signos motores parkinsonianos que oscilaba entre el 23 % (Chong et al., 2005) y el 27 % (Honer et al., 2015). De hecho, las cifras de prevalencia del parkinsonismo relacionado con los fármacos en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos convencionales oscilan entre el 15 % y el 30 % (Owens, 1999). En estudios sobre psicosis de primer episodio, el parkinsonismo inducido por fármacos está presente en aproximadamente el 35 % de los pacientes (Chakos et al., 1992; Caligiuri y Lohr, 1997). Sin embargo, estas tasas parecen ser más bajas en aquellos tratados con fármacos antipsicóticos atípicos.

La discinesia en pacientes con psicosis de primer episodio que no han recibido tratamiento antipsicótico es del 9 %. Algunos estudios han informado de una tasa de prevalencia de discinesia espontánea del 1-5 % en sujetos ancianos sanos (Klawans y Barr, 1982; Kane y Smith, 1982) del 18-32 % en pacientes geriátricos

que no habían recibido tratamiento antipsicótico en residencias de ancianos (Bourgeois et al., 1980a; Bourgeois et al., 1980b; Blowers et al., 1981) y del 38-100 % en pacientes ancianos con esquizofrenia crónica que no han recibido tratamiento farmacológico (Owens et al., 1982; McCreddie et al., 1996; Waddington et al., 1987). Sin embargo, la incidencia y la prevalencia de la discinesia tardía parecen haber disminuido con el uso de antipsicóticos atípicos de segunda generación (Kane, 2004; Correll et al., 2004).

La distonía tardía, diferente de la discinesia tardía por su predilección por los pacientes esquizofrénicos jóvenes tras un tratamiento antipsicótico de duración relativamente corta, afecta a los músculos cervicales y del tronco, lo que da lugar a posturas fijas extensoras o torsionales (Viechtbauer, 2005). Aunque los fármacos anticolinérgicos empeoran la discinesia tardía, pueden disminuir la distonía tardía (Furuya-Kanamori et al., 2018).

La acatisia, con una incidencia que oscila entre el 21 % y el 75 %, es un síndrome sensoriomotor que consiste en inquietud interior, necesidad imperiosa de moverse, un componente objetivo de movimientos inquietos y, en ocasiones, disforia prominente. Suele aparecer de forma aguda y mejorar con la retirada del fármaco, aunque tiene una contrapartida crónica o tardía que puede empeorar con la interrupción del bloqueo de los receptores de dopamina (Raudenbush, 2009).

Mientras que la acatisia puede aparecer a los pocos minutos de la primera dosis del tratamiento antipsicótico, las reacciones distónicas agudas suelen retrasarse al menos 12 horas (Moher et al., 2009). Esto puede estar relacionado con la disminución del nivel de medicamento en sangre (Aydemir et al., 2005). El 90 % de las reacciones comienzan en un plazo de 3 a 5 días. Se ha estimado que la prevalencia de la distonía aguda oscila entre el 2 % y el 60 % de los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales (Ayehu et al., 2014) y entre el 2 % y el 3 % con antipsicóticos atípicos (Bhandari y Bhagabati, 2017). Las manifestaciones habituales son distonía orofacial, arqueamiento de la espalda, extensión del cuello y, ocasionalmente, espasmo laríngeo. El síndrome de Pisa, caracterizado por una flexión lateral tónica del tronco, puede aparecer como reacción distónica subaguda entre 3 y 10 días después de iniciar con un antipsicótico, o como una forma de distonía tardía (Caligiuri y Lohr, 1994).

En el parkinsonismo inducido por fármacos, una vez que se suspende el agente causal, la mejoría clínica

se produce con un retraso de meses, mucho después de que el bloqueo farmacológico de los receptores de dopamina debería haber desaparecido. Marsden pensaba que los pacientes a veces tardaban hasta 18 meses en empezar a mejorar y hasta 5 años en recuperarse por completo (Carbon et al., 2015). El bloqueo crónico de los receptores de dopamina aumenta la frecuencia de disparo y la actividad metabólica de las neuronas dopaminérgicas nigrales. El consiguiente bloqueo de la despolarización (Cuesta et al., 2014) o el daño neuronal estructural (Owens et al., 1982) son posibles razones de la recuperación tardía tras la retirada del fármaco.

En el síndrome neuroléptico maligno en su forma plenamente desarrollada, la fiebre, la rigidez con rabdomiólisis, la inestabilidad autonómica y el estado mental alterado pueden poner en peligro la vida del paciente. Es probable que la causa principal sea el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2, y las explicaciones periféricas relacionadas con la toxicidad de las fibras musculares esqueléticas son menos satisfactorias. La alteración de la regulación del gasto energético muscular en el síndrome neuroléptico maligno subraya una función importante de los ganglios basales: optimizar la eficiencia energética en el control motor.

En la catatonía, con su peculiar retraimiento mental, unido a diversos grados de mutismo, el reto para el clínico consiste en identificar las características conductuales y motoras que diferencian la catatonía de otras causas de estupor y coma. Sus signos motores, aunque distintivos, se asemejan a los de la enfermedad orgánica de los ganglios basales: posturas anormales sostenidas similares a la distonía y la hipertonía con flexibilidad cética.

El síndrome serotoninérgico, que comparte una serie de signos clínicos con el síndrome neuroléptico maligno y la catatonía, entra en el diagnóstico diferencial cuando existe una exposición adicional a agentes serotoninérgicos. Por lo general, el síndrome serotoninérgico presenta una mayor agitación mental, con características motoras más excitatorias, como temblores, mioclonos, clonus e hiperreflexia (Kopala et al., 2006).

La disfunción neuromotora en la esquizofrenia puede implicar múltiples vías cerebrales frontales-subcorticales responsables no solo del comportamiento motor, sino también del emocional, cognitivo y afectivo (Andreasen et al., 1998). A nivel subcortical, se ha implicado a los ganglios basales en la patogénesis de la esquizofrenia, y se ha sugerido que desempeñan un papel crucial en el origen de la disfunción motora observada en este trastorno.

De hecho, los ganglios basales constituyen un sistema esencial integrado del cerebro anterior que recoge señales de toda la corteza cerebral (áreas sensoriales, motoras, de asociación y límbicas), redistribuye estas señales entre sí y envía sus resultados a los lóbulos frontales y al tronco encefálico a través del tálamo. Incluyen cinco núcleos subcorticales: el caudado y el putamen (que juntos forman el cuerpo estriado), el globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra.

Existen redes paralelas e integradas en las vías de los ganglios corticobasales, mantenidas y moduladas a través de circuitos transtalámicos (Draganski et al., 2008). Se cree que el caudado desempeña un papel en la función cognitiva, el estriado ventral está implicado en la recompensa y el refuerzo, y se sabe que el putamen es responsable del control motor. La distribución de los síntomas en diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas, así como en modelos neuropsicológicos y datos neuropatológicos, apoyan principalmente este modelo (Utter y Basso, 2008).

La conectividad alterada entre estas estructuras y el córtex, que supuestamente subyace a los trastornos psicóticos, podría ser el sustrato de los trastornos motores. Esta noción encuentra más apoyo en datos recientes de imágenes neuropsiquiátricas. Por lo tanto, los trastornos del movimiento espontáneos pueden ser rasgos característicos de un tipo distinto de esquizofrenia “motora” (similar a la esquizofrenia paracínica descrita en el pasado) o parte de una forma más grave de la enfermedad.

A nivel psicofarmacológico vamos a ver que, cuando los agentes bloqueadores de los receptores de dopamina (DRBA) se generalizaron, los trastornos del movimiento tardíos aparecieron como un “nuevo” problema en la práctica psiquiátrica (Bakker et al., 2011). La definición de discinesia tardía en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5.^a edición (DSM-5), reconoce que no siempre es necesaria una exposición prolongada a neurolépticos: «movimientos atetoides o coreiformes involuntarios que duran al menos unas semanas, se desarrollan en asociación con el uso de un medicamento neuroléptico durante al menos unos meses y persisten más allá de 4-8 semanas» (Eastham et al., 1996). Las variaciones incluyen movimientos torsionales de la lengua dentro de la boca, protrusiones rápidas de la lengua (lengua de pájaro) y empuje de la lengua contra la mejilla interna creando un bulto (signo del bombón) (Page et al., 2021).

La discinesia tardía suele empeorar temporalmente al suspender el DRBA causante. Alrededor del 30 % de los pacientes tratados con esquizofrenia sin discinesia tardía desarrollaron discinesia emergente por abstinencia cuando se suspendió la medicación antipsicótica (Munn et al., 2014). El bloqueo crónico de los receptores D2 y la hipersensibilización resultante induce un ajuste inadecuado en la transmisión corticoestriatal, lo que da lugar a un desequilibrio entre las vías motoras directas e indirectas de los ganglios basales (Tufanaru et al., 2020).

Otro factor para tener en cuenta son los NSS, que se definen como alteraciones neurológicas sutiles de la integración sensorial, la coordinación motora, el equilibrio y la secuenciación de actos motores complejos (Schroder et al., 1991). El nombre de “signos blandos” indica que tienen escaso valor de localización. Aunque los NSS se encuentran en muchas enfermedades neuropsiquiátricas, tienen una prevalencia mucho mayor en la esquizofrenia (Heinrichs y Buchanan, 1988). Cuando se consideran todos los pacientes con esquizofrenia, es decir, pacientes con primer episodio no medicados, medicados y con esquizofrenia crónica, la inmensa mayoría de los estudios informan de una prevalencia de más del 50 % de NSS anormales, en comparación con alrededor del 5 % en controles sanos normales (Chan y Chen, 2007).

La cantidad de NSS que se presentan en la esquizofrenia, puede llevar a realizar una diferenciación entre esquizofrenia esporádica y familiar, con anomalías más llamativas en los casos familiares (Scheffer, 2003). Se observan puntuaciones de NSS más altas en los pacientes psicóticos, en comparación con los controles sanos; y en los familiares del paciente, la puntuación se correlaciona positivamente con el grado de parentesco genético (Cantor-Graae et al., 1994).

Las NSS más frecuentes pueden dividirse en tres dominios: coordinación motora, secuenciación de actos motores complejos e integración sensorial (Biswas et al., 2007). Las dificultades en la coordinación motora incluyen el temblor intencional, anomalías del equilibrio y de la marcha, oposición dedo-pulgar, disdiadococinesia y coordinación general. La secuenciación de actos motores complejos se evalúa mediante la prueba del puño-borde-palma, la prueba del puño-anillo y la prueba de Ozeretski. El deterioro de la integración sensorial se manifiesta como extinción bilateral, deterioro de la integración audiovisual, agrafía, astereognosis y confusión derecha-izquierda.

35.1. Conclusión

La disfunción motora se asocia con una baja calidad de vida y malos resultados clínicos en pacientes con esquizofrenia. Actualmente, no existen tratamientos eficaces para estas alteraciones motoras. Por lo tanto, es prudente establecer nuevos avances terapéuticos que puedan ayudar a mejorar el funcionamiento general de los pacientes con esquizofrenia. El establecimiento de nuevas herramientas terapéuticas para mejorar la disfunción motora se basa en la comprensión de los sustratos neuronales asociados a estos síntomas. Los estudios de resonancia magnética estructural y funcional sugieren que las anomalías motoras en la esquizofrenia se deben a una disfunción de las redes corticales y subcorticales de control motor/ejecutivo (área motora primaria, área motora suplementaria, corteza parietal posterior, corteza prefrontal, cerebelo y ganglios basales).

Aunque los síntomas motores se encuentran incluidos dentro de los dominios clínicos de la esquizofrenia, el presente consenso les otorga un apartado específico debido a su especial relevancia clínica y terapéutica. Las alteraciones motoras no solo constituyen una dimensión relevante de la enfermedad, sino que también pueden estar relacionadas con efectos adversos de los tratamientos antipsicóticos o con la presencia de comorbilidades médicas no psiquiátricas. Por ello, su evaluación sistemática resulta esencial para una valoración clínica integral y para la optimización del abordaje terapéutico de las personas con esquizofrenia

36. Esquizofrenia y adicciones

Los trastornos por consumo de sustancias (TCS) son comunes entre las personas con esquizofrenia y afectan negativamente el curso clínico de la enfermedad. El tabaco, el alcohol, el cannabis y la cocaína son sustancias ampliamente utilizadas por las personas con esquizofrenia (Manseau et al., 2016). Con una prevalencia a lo largo de la vida que oscila entre el 60 y el 90 % para el tabaquismo, así como entre el 21 y el 86 % para el alcohol, el 17-83 % para el cannabis y del 15 al 50 % para el consumo de cocaína, tasas al menos tres veces mayores que las de la población general (Khokhar, et al., 2018).

La edad de inicio del consumo de sustancias es aproximadamente a los 14 años. Sabemos que, desde el

tabaco a las otras sustancias, condicionan la evolución a síntomas psicóticos y desarrollo de psicosis. El pico de diagnóstico de trastornos por uso o conductas adictivas según algunos estudios es 19,5 y un segundo pico 44,5. El espectro esquizofrénico y otros trastornos psicóticos primarios a los 20,5 promedio (Solmi et al., 2022).

A pesar de la alta prevalencia y el impacto significativo en los resultados, la etiología de los trastornos por consumo en individuos con esquizofrenia sigue siendo poco conocida (Coustals et al., 2020). Las personas con esquizofrenia que tienen síntomas más graves son más propensas a tener un trastorno por consumo de alcohol. Existe evidencia de un riesgo genético compartido para los trastornos por consumo de drogas y la esquizofrenia. Comparten anomalías en el sistema dopaminérgico mesolímbico, lo que afecta la recompensa a las drogas, la sensibilización y el deseo (Ward et al., 2023).

La tasa de mortalidad en pacientes con esquizofrenia es de 2 a 3 veces mayor que en la población general (Laurson et al., 2012; McGrath et al., 2008; Saha et al., 2007), lo que conduce a una reducción de la esperanza de vida de 10 a 25 años (Laurson et al., 2012). Antes del suicidio y los accidentes, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades respiratorias, son las principales causas de este exceso de mortalidad (Crump et al., 2013; Olfson et al., 2015), lo que convierte al tabaco en un importante problema de salud pública en estos pacientes. Su riesgo de fumar es de 2 a 5 veces mayor en comparación con la población general, con una prevalencia de tabaquismo del 70 % (Hartz et al., 2014). Los pacientes con esquizofrenia también presentan un mayor consumo de tabaco, una mayor dependencia de la nicotina y una menor tasa de abandono del hábito tabáquico que la población general (de León y Díaz, 2005).

Los fumadores con esquizofrenia han reducido las tasas de abandono del hábito de fumar, extraen más nicotina por cigarrillo y fuman un mayor número de cigarrillos más fuertes, todos indicadores de una mayor dependencia de la nicotina que otros fumadores (Dalack et al., 1998, de León y Díaz, 2005, Hughes y Mather, 1986).

36.1. Relación entre la esquizofrenia y adicciones

La esquizofrenia y el consumo de sustancias afectan las vías compartidas de dopamina. La esquizofrenia se caracteriza por una señalización dopaminérgica hiperactiva en el circuito mesolímbico y una señalización dopaminérgica hipoactiva en el circuito mesocortical.

Los síntomas positivos (delirios y alucinaciones) se han atribuido a un exceso de dopamina en el sistema mesolímbico, mientras que los síntomas negativos y el deterioro cognitivo fueron asociados con niveles bajos de dopamina en la corteza prefrontal. Las sustancias adictivas conducen de forma aguda a una mayor liberación de dopamina en el sistema mesolímbico. Por tanto, se ha propuesto que los individuos con esquizofrenia puedan utilizar sustancias para mejorar el déficit relativo de dopamina en el sistema mesolímbico. Además, se ha sugerido que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia puede desinhibir la conducta de búsqueda de recompensa en forma de consumo de sustancias.

La relación entre el consumo de sustancias y esquizofrenia, llamada también patología dual, implica cuatro hipótesis no excluyentes:

1. El “modelo de diátesis-estrés” postula que el consumo de sustancias es un factor estresante ambiental que puede precipitar la aparición de la esquizofrenia en individuos vulnerables a la psicosis.
2. La esquizofrenia causa el uso de sustancias: la “hipótesis de la automedicación” propone que las personas con esquizofrenia usan sustancias para reducir los síntomas de su trastorno o para contrarrestar los efectos secundarios de la medicación antipsicótica (Khantzia, 1997).
3. La esquizofrenia y el consumo de sustancias tienen un origen compartido: se han sugerido anomalías compartidas en la transmisión dopaminérgica es triada como un mecanismo fisiopatológico común (da Silva et al., 2008). Han propuesto que las anomalías en la formación del hipocampo y la corteza frontal conducen a una señalización dopaminérgica y glutamatérgica desregulada en el núcleo accumbens, lo que aumenta los efectos reforzantes de la recompensa de la droga y reduce el control inhibitorio sobre el comportamiento de búsqueda de drogas (Chambers et al., 2001).
4. La esquizofrenia y el consumo de sustancias se refuerzan mutuamente (Mueser et al., 1998). Esta hipótesis sugiere que un estado hipodopaminérgico, que puede ser inducido por el uso crónico de sustancias o medicamentos antipsicóticos, resulta en un mayor uso de sustancias y una mayor carga de síntomas psicóticos en personas con esquizofrenia.

Se ha demostrado que las sustancias que toman regularmente los pacientes con esquizofrenia tienen efectos directos en las partes del cerebro que se cree que están afectadas por los procesos patológicos de

la psicosis (Quinn et al., 2018). El consumo de sustancias no solo parece aumentar el riesgo de adquirir síntomas psicóticos, sino que también tiende a tener un impacto negativo en el curso de la esquizofrenia, ya que los pacientes informan síntomas más positivos, mayores tasas de incumplimiento del tratamiento y mayores tasas de recaída (Hartz et al., 2017; Crockford y Addington, 2017).

36.2. Clínica

Los síntomas psicóticos relacionados a consumo pueden parecerse a los de la esquizofrenia aguda y debe hacerse un diagnóstico diferencial, muchas veces longitudinal (Harris y Batki, 2000). Por ejemplo, la psicosis por cocaína puede diferir de la esquizofrénica aguda en que está marcada por un menor trastorno del pensamiento y de ideas delirantes extrañas y menos síntomas negativos tales como alogia y falta de atención (Roncero et al., 2012). Las alucinaciones pueden ser auditivas, visuales o táctiles (las dos últimas son mucho más frecuentes con el consumo de cocaína que en la esquizofrenia) (Caton et al., 2005).

Las alucinaciones táctiles son especialmente típicas de la psicosis asociada a estimulantes e incluyen la sensación de algo (por ejemplo, insectos) que se arrastra bajo la piel (“hormigueo”).

Aproximadamente 65-70 % de los consumidores crónicos de cocaína presentan síntomas paranoides transitorios que suelen resolverse tras 24-48 h de abstinencia. En una serie de 100 cocainómanos (Caballero, 1998), la psicosis cocaínica se clasificó en leve, moderada y grave en función de la importancia y la duración de los síntomas, la afectación del pensamiento, la percepción y la motilidad. En esta serie, la psicosis no se asoció a los años de consumo ni a la cantidad consumida en el último año o mes, pero sí al uso de vías rápidas, al género masculino y a la presencia de ciertos rasgos de personalidad de los grupos A y C del DSM-IV.

En la esquizofrenia, los trastornos por consumo de drogas se asocian con una mayor gravedad de los síntomas positivos (Pencer y Addington, 2003), más ideación suicida (Hawton et al., 2005), agresión y violencia (Fulwiler et al., 1997), menos adherencia al tratamiento (Janssen et al., 2006) y más recaídas (Drake et al., 1998) y hospitalizaciones (Swofford et al., 1996). Además, las personas con esquizofrenia con trastornos por consumo tienen un mayor riesgo de conflicto con los miembros de la familia y los proveedores (Barrowclough et al., 2005), falta de vivienda e inestabilidad de la vivienda (Drake et al., 1991), lo que

subraya la necesidad crítica de comprender mejor las interrelaciones entre los trastornos por consumo y la esquizofrenia.

36.3. Tratamiento

Las intervenciones psicosociales y la psicoeducación son prioritarias para prevención de avances en estadios en adicciones. La modalidad de hospital de día e internación en comunidad terapéutica debe ser tenida en cuenta en pacientes con patología dual para lograr desintoxicación y deshabituación sostenida (Waisman Campos y Benabarre, 2017).

Los tratamientos farmacológicos para los SUD están infrautilizados en las personas con esquizofrenia, ya que estas tienen menos probabilidades de recibir tratamiento para las SUD en comparación con las personas sin esquizofrenia (Kivimies et al., 2018; Huang et al., 2013). Aunque la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) no ha aprobado medicamentos antipsicóticos específicamente para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias, se cree que los medicamentos antipsicóticos de segunda generación, como la olanzapina (Littrell et al., 2001), la quetiapina (Potv2in et al., 2006), la risperidona (Rubio et al., 2006) y el aripiprazol (Beresford et al., 2005), tienen cierta eficacia para tratar los trastornos por consumo de sustancias, posiblemente a través de la modulación de las vías de la serotonina, la histamina y la norepinefrina (Sattar et al., 2004).

Por el contrario, los medicamentos antipsicóticos de primera generación pueden ser menos eficaces, y tal vez perjudiciales para el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias, debido a su fuerte antagonismo con la dopamina, lo que podría aumentar el deseo y exacerbar la disfunción dopaminérgica mesolímbica de la esquizofrenia (Green et al., 1999). Algunos han sugerido que los antipsicóticos de alta potencia pueden aumentar el riesgo de consumo de sustancias (Green et al., 2002).

Curiosamente, la clozapina ha demostrado consistentemente efectos beneficiosos para el uso concurrente de sustancias, probablemente debido a su perfil farmacológico único de bloqueo débil del receptor D2, potente bloqueo del receptor noradrenérgico alfa2 y aumento significativo de norepinefrina (Green et al., 1999). El tratamiento con clozapina se ha asociado con reducciones en el uso de sustancias, disminución del deseo (Yovell et al., 1994) y aumento de las tasas de abstinencia en múltiples SUD (Marcus et al., 1995). En la esquizofrenia resistente al tratamiento, se obser-

vó que la clozapina era igualmente eficaz para aquellos con y sin antecedentes de consumo de sustancias (Buckley et al., 1994). Existe evidencia emergente que sugiere que la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) también puede ser un tratamiento efectivo para el trastorno por consumo de drogas y la esquizofrenia concurrentes, particularmente para el consumo de tabaco y cannabis (Johnstone et al., 2022; Ward et al., 2023). Las intervenciones psicosociales también pueden ser tratamientos eficaces.

Con respecto a los fármacos específicos de adicciones:

- **Alcohol:** la naltrexona (Petrakis et al., 2004), el disulfiram (Mueser et al., 2003) y la vareniclina son eficaces en personas con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol concurrentes. Sin embargo, la vareniclina no fue bien tolerada (Meszaros et al., 2013) y el disulfiram tiene un riesgo teórico de empeorar la psicosis porque inhibe la dopamina beta-hidroxilasa; este fenómeno parece ser bastante raro en la práctica clínica (Das et al., 2017). Por el contrario, el acamprosato no redujo el consumo de alcohol más que el placebo (Ralevski et al., 2011).

- **Tabaco:** varios estudios demuestran que la vareniclina, el bupropión y la terapia de reemplazo de nicotina aumentan la abstinencia en fumadores con esquizofrenia (Evins et al., 2021; Evins et al., 2015). Ningún ensayo controlado de estos agentes en fumadores con esquizofrenia ha observado un aumento de eventos adversos neuropsiquiátricos distintos de los trastornos del sueño (Anthenelli et al., 2016; Gibbons et al., 2013). La citisina (no disponible aún en la Argentina) es comparable a la vareniclina (retirada del mercado), con menos eventos adversos (Ofori et al., 2023).

Dado que el tabaquismo se asocia con un aumento del aclaramiento hepático de muchos fármacos psicotrópicos, se recomienda que los médicos vigilen a los pacientes que reducen o dejan de fumar y consideren ajustar la dosis en consecuencia (Evins et al., 2015).

- **Opioides:** la metadona es eficaz para el trastorno por consumo de opioides en personas con esquizofrenia (Lamont et al., 2020; Gimelfarb et al., 2020). Pocos estudios investigaron la buprenorfina; uno observó que los individuos con esquizofrenia tenían tasas de retención más bajas y pruebas de detección de drogas más positivas que otros grupos de pacientes con diagnóstico dual (Gerra et al., 2006). Las personas con esquizofrenia pueden beneficiarse de dosis más altas de buprenorfina (Maremmani et al., 2016). La adherencia a la metadona puede duplicar

la probabilidad de adherencia a los antipsicóticos en personas con diagnóstico dual (Rezansoff et al., 2019). Hasta donde sabemos, no se han realizado estudios de naltrexona en esta población de pacientes. Sin embargo, la metadona (Brizer et al., 1985) y la naltrexona (Clark et al., 2019) pueden aliviar los síntomas psicóticos en personas sin TUS.

El consumo de múltiples sustancias psicoactivas constituye una tendencia creciente en la población general. Sin embargo, en la actualidad no existen tratamientos farmacológicos aprobados específicamente para los trastornos por consumo de cannabis ni de estimulantes. En este contexto, han cobrado relevancia ciertos fármacos con potencial transdiagnóstico en el abordaje de las adicciones, lo que abre nuevas perspectivas terapéuticas. Resulta, por tanto, necesario profundizar en el estudio del impacto del policonsumo en pacientes con esquizofrenia, adoptando un enfoque más pragmático y acorde con los patrones actuales de uso de sustancias.

37. Comportamiento suicida y suicidio en esquizofrenia

El riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia es entre 20 y 50 veces superior al de la población general: entre el 25 y el 50 % de los pacientes intentan suicidarse, mientras que entre el 4 y el 13 % mueren por suicidio (Meltzer, 2001; Hor y Taylor, 2010). Un metaanálisis, llevado a cabo por Correll y colaboradores (2022) reveló que, entre todas las causas específicas de mortalidad en pacientes con esquizofrenia, la muerte por suicidio era la más elevada —hasta 9,7 veces— en comparación con la población general. Esto sugiere que el suicidio es el mayor factor de riesgo relativo de mortalidad en estos pacientes (Correll et al., 2022). En el estudio CENSESQ realizado en la Argentina, que estudió la conducta suicida en pacientes esquizofrénicos ambulatorios con satisfactorio cumplimiento del tratamiento y fase de estabilización con un seguimiento de 10 años, se reportaron índices similares de mortalidad por suicidio que los informados en otros estudios (Goldchuk, 2010).

Las investigaciones han demostrado sistemáticamente que este riesgo de suicidio es mayor durante las primeras fases de la enfermedad, incluidos los primeros meses o años tras el diagnóstico inicial de trastorno psicótico (Moe et al., 2022; Pompili et al., 2011). Por ejemplo, un reciente estudio poblacional a gran escala demostró que uno de cada 58 individuos con trastornos del espectro esquizofrénico murió por sui-

cidio en los primeros 4 años tras su diagnóstico inicial (Zaheer et al., 2020).

Se ha sugerido que varios factores pueden influir en la relación entre la esquizofrenia y la conducta suicida. Como resultado de una revisión sistemática se postuló que los intentos de suicidio previos, los antecedentes de depresión, el abuso de sustancias, la agitación, la discapacidad intelectual, la falta de adherencia al tratamiento y el duelo reciente se asociaron con la conducta suicida (Hawton et al., 2005). Basándose en estos hallazgos, otros factores de riesgo de suicidio reportados fueron ser más joven, estar soltero, el sexo, la edad de inicio, el *insight*, padecer trastornos del sueño, los síntomas afectivos, el número de ingresos psiquiátricos y el período durante o tras el alta psiquiátrica (Barrett et al., 2015; Popovic et al., 2014).

Un estudio que exploró la relación entre la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia y las funciones cognitivas (funciones ejecutivas, toma de decisiones, flexibilidad cognitiva e impulsividad) y el *insight*, examinó en qué pueden afectar las funciones cognitivas a la conducta suicida en esquizofrénicos. Concluyó que los pacientes esquizofrénicos con intentos de suicidio tenían mayores tasas de hospitalización, mayor autorreflexividad, menor seguridad en sí mismos y mayor impulsividad (Calli et al., 2023).

Alto rendimiento en las funciones cognitivas, concretamente en velocidad psicomotora, la fluidez verbal, la memoria verbal, la memoria de trabajo y la función ejecutiva, se ha asociado con la suicidabilidad (Sánchez-Gutiérrez et al., 2022; Sastre-Buades et al., 2023). Se sabe que un fuerte apoyo social y el matrimonio disminuyen el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, estas variables están rodeadas de una serie de factores de confusión (Villa et al., 2018).

Se han reportado algunas variaciones biológicas y bioquímicas en los pacientes esquizofrénicos con comportamiento suicida. Por ejemplo, se ha observado niveles bajos de colesterol y que esto constituye riesgo de suicidio en pacientes con psicosis (Shrivastava et al., 2017). Además fueron descritas concentraciones más elevadas de TSH en la fase inicial de la psicosis, en la que el riesgo de suicidio es mayor. Es decir, los niveles bajos de hormonas tiroideas están relacionados con un mayor potencial suicida (Shrivastava et al., 2016). Por otro lado, en la esquizofrenia, se han observado niveles bajos de BDNF en pacientes con intentos de suicidio. (Notaras et al., 2015). Por último, Ma y colaboradores evaluaron pacientes esquizofrénicos con primer episodio psicótico, con y sin mediación. Examinaron glucosa

plasmática y un modelo de homeostasis del índice de resistencia a la insulina. Concluyeron que los pacientes con esquizofrenia y comportamiento suicida mostraron puntuaciones más altas en HAMD, subescala positiva de PANSS, así como niveles más altos de glucosa plasmática en ayunas (Ma et al., 2024).

La clozapina es un fármaco antipsicótico atípico para tratar a personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que no han respondido a otros antipsicóticos. Es el único fármaco con una indicación específica de la FDA para reducir el riesgo de conductas suicidas recurrentes entre pacientes de riesgo con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La aprobación reglamentaria se basó, en gran medida, en los resultados del Ensayo Internacional de Prevención del Suicidio (Meltzer et al., 2003), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 2 años de duración. El ensayo comparó la clozapina con la olanzapina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con alto riesgo de suicidio, determinado por intentos de suicidio previos o ideación suicida actual. El comportamiento suicida se redujo significativamente entre los pacientes tratados con clozapina frente a los tratados con olanzapina. Menos pacientes tratados con clozapina intentaron suicidarse; requirieron hospitalizaciones o intervenciones de rescate para prevenir el suicidio; o requirieron tratamiento concomitante con antidepresivos, ansiolíticos o soporíferos. En total, cinco pacientes tratados con clozapina frente a tres tratados con olanzapina murieron por suicidio durante el estudio (Meltzer et al., 2003). A pesar del perfil antisuicida único de la clozapina, tiende a ser infrautilizada (Corrales, 2022).

En un estudio comparativo sobre la efectividad de los antipsicóticos en el comportamiento suicida en esquizofrénicos en Finlandia y Suecia, la clozapina fue el único antipsicótico asociado con un menor riesgo de intento de suicidio o suicidio consumado entre los pacientes con esquizofrenia. Se sugirió que debe considerarse como tratamiento de primera línea para los pacientes de alto riesgo (Taipale et al., 2021).

En otro estudio realizado en Dinamarca se llegó a las mismas conclusiones, además no se encontró mayor mortalidad por causas cardiovasculares entre los pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina. También advirtieron que los clínicos deben vigilar cuidadosamente a los pacientes a los que se les ha retirado la clozapina durante el primer año, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de suicidio (van Der Zalm et al., 2021).

Por otro lado, en un estudio revisaron los registros estatales de autopsias de la Oficina del Médico Forense de Maryland, EE.UU., encontraron que los individuos clozapina-positivos tenían probabilidades significativamente menores de suicidio en comparación con los individuos olanzapina-positivos (Lee et al., 2023).

La discontinuación del tratamiento con clozapina se asocia con un incremento significativo del riesgo de intentos de suicidio y de muerte por suicidio en comparación con su continuidad. La evidencia disponible sugiere que el principal efecto de la clozapina en la prevención del suicidio radica en la reducción de las conductas suicidas recurrentes en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentan un riesgo crónico, determinado por antecedentes clínicos y la presencia reciente de ideación o conductas suicidas. Sin embargo, aún no está completamente establecido si la clozapina logra reducir de manera significativa la mortalidad por suicidio en esta población (Zisook et al., 2023).

Popovic y colaboradores propusieron 14 recomendaciones clínicas de prevención del suicidio en la esquizofrenia:

1. Los pacientes hospitalizados con esquizofrenia deben ser vigilados estrechamente si presentan alguno de los siguientes síntomas: antecedentes de intento de suicidio, estado de ánimo depresivo o mayores tasas de ingresos psiquiátricos.
2. Debe realizarse una evaluación inmediata del riesgo de suicidio en todos los pacientes tras su ingreso.
3. Es necesario un seguimiento estrecho y un tratamiento ambulatorio de los pacientes inmediatamente después del alta hospitalaria.
4. Los antecedentes familiares de suicidio deben tenerse en cuenta en todos los pacientes a la hora de evaluar el riesgo de suicidio y administrar intervenciones.
5. Los pacientes más jóvenes con esquizofrenia y aquellos en el curso temprano de la enfermedad deben ser monitorizados más estrechamente dado el alto riesgo suicida.
6. La presencia de un abuso de drogas comórbido debe investigarse en todos los pacientes con esquizofrenia.
7. La presencia de estado de ánimo depresivo y desesperanza debe ser cuidadosamente evaluada en todos los pacientes con esquizofrenia.
8. Todos los pacientes con esquizofrenia deben ser interrogados directamente sobre la presencia de ideación suicida durante cada entrevista clínica.

9. La adherencia al tratamiento debe ser verificada durante cada entrevista clínica.
10. La impulsividad debe ser evaluada en todos los pacientes diagnosticados de esquizofrenia.
11. Los servicios de hospitalización deben disponer de todos los medios razonables necesarios para prevenir las conductas suicidas en el medio hospitalario.
12. Los cuidadores (familiares directos o personas que viven con el paciente) de personas diagnosticadas de esquizofrenia que hayan expresado ideación suicida deben ser informados de los medios disponibles para la prevención del suicidio.
13. En presencia de un intento de suicidio previo en un paciente diagnosticado con esquizofrenia, se debe realizar una anamnesis exhaustiva tanto del paciente como de sus cuidadores, y evaluar las circunstancias relacionadas con el intento suicida.
14. Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia en episodio agudo que expresen ideación suicida deben ser hospitalizados.

En conclusión, el abordaje del suicidio en pacientes con esquizofrenia requiere una estrategia integral y multidisciplinaria, así como una exhaustiva evaluación para detectar el riesgo del comportamiento suicida. Es fundamental considerar que pacientes presentan un riesgo elevado debido a factores como: edad de inicio de los síntomas; presencia de síntomas positivos y negativos; aislamiento social y comorbilidades psicológicas, como la depresión; relativo buen rendimiento cognitivo, así como el *insight*. Las estrategias farmacológicas con mayor evidencia deben ser consideradas al momento de tratar el comportamiento suicida en pacientes esquizofrénicos. El tratamiento integral debe incluir el abordaje psicosocial y la psicoeducación de los familiares.

38. Esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT)

La esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) constituye uno de los principales desafíos terapéuticos en la psiquiatría contemporánea y representa una proporción significativa de la carga clínica asociada a la esquizofrenia. En este contexto, el Consenso Argentino sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia Resistente al Tratamiento propone una definición operativa destinada a mejorar la identificación clínica de esta condición y orientar la toma de decisiones terapéuticas.

De acuerdo con este consenso, la ERT se define como la falta de respuesta clínica adecuada tras el tratamiento con al menos dos antipsicóticos, uno de

los cuales debe corresponder a un antipsicótico de segunda generación, administrados durante un período mínimo de seis semanas, a dosis equivalentes iguales o superiores a 600 mg de clorpromazina, o a dosis terapéuticas plenas en el caso de antipsicóticos de segunda generación. Esta definición no contempla la inclusión de intervenciones psicosociales dentro de los criterios diagnósticos de resistencia al tratamiento (Corrales et al., 2021).

Sin embargo, la caracterización clínica de la ERT puede enriquecerse mediante la incorporación de especificadores clínicos, los cuales permiten describir con mayor precisión el perfil sintomático predominante. En este sentido, la presencia de síntomas positivos persistentes, síntomas negativos predominantes o alteraciones cognitivas podría contribuir a una mejor delimitación fenotípica de la enfermedad y debería considerarse en futuras definiciones operativas de ERT.

La heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con fármacos antipsicóticos (APD) se observa a lo largo de todo el curso de la esquizofrenia. Algunos subgrupos de pacientes mantienen respuesta terapéutica durante toda la evolución del trastorno; otros desarrollan resistencia al tratamiento tras varios años de buena respuesta clínica; mientras que un tercer grupo presenta respuesta insuficiente desde el primer episodio psicótico (Kinon, 2019). Por esto, el momento de aparición de la resistencia al tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad puede tener implicancias relevantes en la presentación clínica, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, el pronóstico y la gravedad del trastorno, así como en las estrategias terapéuticas. Esta variabilidad clínica refleja, en parte, la diversidad observada en los pacientes con ERT, quienes difieren en múltiples dimensiones, incluyendo la respuesta a clozapina, la definición operativa utilizada para identificar la resistencia al tratamiento y los dominios sintomáticos predominantes resistentes, tales como síntomas positivos, negativos o cognitivos (Howes et al., 2014).

En este contexto, se han propuesto diferentes modelos explicativos. La hipótesis del continuo plantea que una fisiopatología más grave se asocia con una menor respuesta al tratamiento antipsicótico. En contraste, la hipótesis categorial sugiere que los pacientes con ERT presentan una fisiopatología cualitativamente distinta a la observada en la esquizofrenia sensible al tratamiento. Diversos factores genéticos, del neurodesarrollo, conductuales, etnoculturales y neurobiológicos fueron asociados con una respuesta terapéutica

deficiente o con peores desenlaces clínicos en la esquizofrenia (Kahn et al., 2015; Radua et al., 2018).

Uno de los predictores clínicos más robustos de resistencia al tratamiento es la falta de respuesta temprana al tratamiento antipsicótico durante el episodio agudo, que puede anticipar la persistencia de una respuesta insuficiente a lo largo del curso terapéutico (Howes et al., 2022). Entre los factores asociados con un mayor riesgo de ERT se han descrito la aparición temprana de la enfermedad, el sexo masculino, el deterioro funcional global durante los primeros años de evolución, la duración prolongada de la psicosis no tratada, la recaída temprana y el consumo de sustancias (Correll y Howes, 2021).

Desde el punto de vista neurobiológico, la ERT podría caracterizarse por mecanismos fisiopatológicos distintos de los observados en la esquizofrenia sensible al tratamiento. Diversos estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) con L-DOPA han demostrado que algunos pacientes con ERT presentan niveles normales de síntesis y liberación dopaminérgica en el estriado, en contraste con los pacientes que responden al tratamiento antipsicótico, quienes suelen mostrar una mayor actividad dopaminérgica estriatal (Demjaha et al., 2014). Diversos estudios han demostrado niveles elevados de glutamato en la corteza cingulada anterior (ACC) en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, estos hallazgos sugieren que las alteraciones en los metabolitos glutamatérgicos de la ACC podrían constituir un rasgo biológico compartido de la resistencia a los antipsicóticos, incluida la clozapina (Iwata et al., 2019; Ochi et al., 2022).

De forma complementaria, estudios de espectroscopia por resonancia magnética (MRS) han evidenciado aumento de la actividad glutamatérgica en la corteza cingulada anterior en pacientes con ERT (Egerton et al., 2012; Uno y Coyle, 2019). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que, al menos en un subgrupo de pacientes, la ERT podría estar asociada a una fisiopatología predominantemente glutamatérgica más que dopaminérgica. Asimismo, algunos estudios han sugerido que los pacientes con ERT podrían presentar reducciones del volumen de sustancia gris cerebral en comparación con pacientes con esquizofrenia sensible al tratamiento, aunque estos hallazgos no han sido consistentes en todos los estudios, posiblemente debido a la heterogeneidad clínica de esta población y a la falta de uniformidad en la definición de ERT (Nakajima et al., 2015).

Un aspecto fundamental en el proceso diagnóstico es la evaluación de la pseudoresistencia, la cual implica descartar factores potencialmente modificables que puedan explicar una aparente falta de respuesta terapéutica. Entre estos factores se incluyen dosis inadecuadas de antipsicóticos, duración insuficiente de los ensayos terapéuticos, falta de adherencia al tratamiento y la presencia de comorbilidades médicas o psiquiátricas (Samara et al., 2025). La adherencia al tratamiento constituye un determinante clave de la evolución clínica en pacientes con esquizofrenia. Con el objetivo de mejorarla, pueden implementarse diferentes estrategias terapéuticas, como el acompañamiento terapéutico, los programas de hospital de día y la utilización de antipsicóticos de acción prolongada (*long-acting injectable antipsychotics*, LAI) (Corrales et al., 2021).

Desde el punto de vista clínico, la ERT puede clasificarse en ERT primaria y ERT secundaria. La ERT primaria se define como aquella que aparece tempranamente en el curso de la enfermedad, generalmente dentro de los primeros cinco años desde el inicio del trastorno, mientras que la ERT secundaria se desarrolla posteriormente, tras un período inicial de respuesta al tratamiento antipsicótico. Se estima que hasta un 34 % de los casos de ERT corresponden a formas primarias (Lally et al., 2016). Un estudio reportó que, en un algoritmo terapéutico aplicado al tratamiento del primer episodio de esquizofrenia, aproximadamente el 25 % de los pacientes no respondió al tratamiento inicial con risperidona u olanzapina, y de estos, cerca del 80 % tampoco respondió al cambio al otro antipsicótico. Estos hallazgos sugieren que un subgrupo de pacientes podría presentar ERT primaria, caracterizada por síntomas que no estarían mediados principalmente por hiperactividad dopaminérgica ni mejorarían mediante el bloqueo del receptor D2 (Agid et al., 2011). De manera interesante, tras el fracaso de estos dos tratamientos, alrededor del 75 % de los pacientes mostró una respuesta adecuada al tratamiento con clozapina, lo que sugiere que este fármaco podría actuar mediante mecanismos neurobiológicos que exceden el antagonismo dopaminérgico D2.

Sin embargo, estos estudios presentan algunas limitaciones metodológicas, entre ellas la ausencia de cegamiento del tratamiento, el tamaño reducido de las muestras y la posible influencia de factores farmacogenéticos. Por ejemplo, tanto la risperidona como la olanzapina se metabolizan principalmente a través de CYP2D6, por lo que los metabolizadores ultrarrápi-

dos podrían presentar niveles plasmáticos reducidos y, en consecuencia, una menor probabilidad de respuesta, mientras que la respuesta a la clozapina — cuyo metabolismo depende en menor medida de esta vía— podría no verse afectada de la misma manera (Kahn et al., 2015).

Por otra parte, la ERT secundaria podría desarrollarse a lo largo del curso de la enfermedad debido a diferentes mecanismos, entre ellos la progresión del proceso patológico subyacente o el desarrollo de tolerancia farmacológica al antagonismo dopaminérgico. Se ha observado que los pacientes pueden experimentar una disminución progresiva de la respuesta a los antipsicóticos con cada recaída psicótica subsecuente (Egerton et al., 2012). De forma alternativa, el tratamiento antipsicótico crónico podría inducir adaptaciones neurobiológicas del sistema dopaminérgico, como la supersensibilidad dopaminérgica, fenómeno que ha sido relacionado con la denominada psicosis por supersensibilidad y que podría contribuir al desarrollo de resistencia secundaria al tratamiento (Demjaha et al., 2014).

Desde el punto de vista terapéutico, clozapina constituye el tratamiento de elección en pacientes que no han respondido adecuadamente a dos antipsicóticos administrados a dosis y duración terapéuticas adecuadas, siendo el fármaco con mayor evidencia de eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. Sin embargo, hasta el 40–60 % de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) no responden adecuadamente incluso al tratamiento con clozapina, a pesar de una dosificación óptima y adecuada adherencia, y son clasificados como esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento (ERT ultrarresistente, UTRS) (Luykx et al., 2023). Estos individuos representan un subgrupo particularmente grave y refractario, lo que pone de relieve la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Otros abordajes farmacológicos —como la potenciación con estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos o la terapia electroconvulsiva (TEC)— suelen producir beneficios modestos o inconsistentes (Wagner et al., 2020; Barone et al., 2025).

La búsqueda de estrategias terapéuticas para la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT), tanto más allá del uso de clozapina como en combinación con este fármaco, ha cobrado creciente interés en los últimos años. Estas aproximaciones terapéuticas pueden agruparse, de manera general, en tres líneas principales de investigación. En primer lugar, se ha explorado la estrategia de potenciación mediante la adición

de un segundo antipsicótico de segunda generación, como la amisulprida, con el objetivo de optimizar el control sintomático en pacientes con respuesta parcial a clozapina. En segundo lugar, se ha propuesto la combinación de clozapina con antipsicóticos que presenta un perfil farmacodinámico significativamente diferente, particularmente aquellos con mecanismos de acción parciales sobre los receptores dopaminérgicos, como aripiprazol o cariprazina. Finalmente, en los últimos años han surgido nuevas estrategias farmacológicas que trascienden el modelo dopaminérgico clásico, orientadas a modular otros sistemas neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia. Entre estas se incluyen la combinación xanomelina–trospio, así como intervenciones dirigidas a la neurotransmisión glutamatérgica, como el benzoato de sodio y diversos D-aminoácidos (de Bartolomeis et al., 2022; Lin et al., 2020).

Finalmente, el Consenso Argentino sobre Tratamiento de la Esquizofrenia Resistente al Tratamiento delimitó recomendaciones para el manejo de la ERT (*ver Cuadro 8*).

Durante el desarrollo del Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia, el panel de expertos realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible sobre el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT). En este proceso, se examinaron críticamente las inconsistencias presentes en las definiciones existentes, con el objetivo principal de perfeccionar y superar las limitaciones de los conceptos actuales de resistencia al tratamiento (Corrales et al., 2021). Proponemos un refinamiento de los modelos de estadificación clínica basado en el concepto de resistencia, estructurado en tres niveles jerárquicos de certeza: ERT posible, probable y definida (*ver Cuadro 8*). Esta estructura de tres niveles se sustenta en iniciativas previas de consenso nacional y en el trabajo multidisciplinario continuo desarrollado por el mismo grupo de expertos, integrando principios de optimización terapéutica, verificación de la adherencia y exclusión de la pseudoresistencia dentro de un marco de estadificación estructurado. El nivel de ERT posible corresponde a la definición convencional de resistencia al tratamiento, caracterizada por una respuesta insuficiente a dos ensayos adecuados con antipsicóticos. En esta etapa, la aparente falta de respuesta aún puede explicarse por adherencia incompleta, exposición insuficiente al fármaco, cambios prematuros de tratamiento, consumo de sustancias o factores contextuales y psicosociales. El nivel de ERT probable incorpora la verificación objetiva de la adherencia mediante

Cuadro 8. Clasificación de la esquizofrenia resistente al tratamiento basada en el concepto de resistencia

Nivel de resistencia	Categoría	Criterio principal	Método de verificación	Principal fuente de incertidumbre abordada	Implicancias clínicas
Nivel 1	ERT Posible	Respuesta insuficiente a ≥ 2 ensayos adecuados con antipsicóticos (dosis y duración adecuadas).	Documentación clínica de los ensayos terapéuticos realizados.	Adherencia incompleta; exposición insuficiente al fármaco; factores contextuales.	Optimizar el tratamiento; reforzar la adherencia; considerar uso de LAI.
Nivel 2	ERT Probable	Persistencia de la falta de respuesta pese a una administración del tratamiento verificada.	Tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI)	Falta de adherencia e ingesta inconsistente.	Iniciar evaluación para clozapina; considerar monitoreo terapéutico de fármacos (TDM).
Nivel 3	ERT Definida	Persistencia de la falta de respuesta con exposición biológica adecuada confirmada.	Monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) y/o evaluación farmacogenética.	Variabilidad farmacocinética y metabólica	Inicio precoz de clozapina; considerar intervenciones avanzadas.

tratamiento sostenido con antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI), bajo monitoreo clínico estructurado. El nivel de ERT definida requiere la confirmación de una exposición biológica adecuada mediante monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) y, cuando esté disponible, evaluación farmacogenética. Con el fin de mejorar la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica, se definieron criterios operativos para cada nivel de resistencia, incluyendo umbrales estandarizados de gravedad sintomática (por ejemplo, CGI-S ≥ 4 , PANSS ≥ 60 , GAF ≤ 50), duración mínima del tratamiento con LAI (3–6 meses) y requisitos específicos de TDM para los distintos antipsicóticos. Asimismo, se incorporaron especificadores temporales y clínicos. Los especificadores temporales (temprana ≤ 5 años versus tardía > 5 años) se derivaron de datos provenientes de cohortes longitudinales, mientras que los especificadores clínicos siguen un enfoque dimensional que abarca los dominios negativo, cognitivo y afectivo (*ver Cuadro 9*).

El panel nacional de expertos desarrolló este marco conceptual basado en consenso mediante revisiones iterativas de la literatura, discusiones estructuradas de expertos y un proceso Delphi formal. Los participantes evaluaron 10 ítems distribuidos en cuatro dominios utilizando una escala Likert de cinco puntos, definiéndose previamente el consenso como un acuerdo $\geq 75\%$. Todos los ítems alcanzaron consenso.

Proponemos un marco de estadificación clínica informado por el concepto de resistencia que integra la trayectoria longitudinal de la enfermedad, las dimensiones sintomáticas, el deterioro funcional y distintos niveles de certeza respecto de la falta de respuesta al tratamiento. El modelo se organiza en torno a la

reducción progresiva de la incertidumbre relacionada con la adherencia terapéutica y la exposición biológica al fármaco. La resistencia al tratamiento se clasifica en tres categorías jerárquicas —posible, probable y definida— que reflejan distintos niveles de verificación de la administración del tratamiento y de la exposición biológica. Los especificadores clínicos y temporales permiten caracterizar tanto la persistencia sintomática como el momento de aparición de la resistencia. El marco enfatiza la exclusión sistemática de causas potencialmente reversibles antes de establecer la clasificación de resistencia y vincula la asignación de cada estadio con estrategias terapéuticas basadas en la evidencia, incluyendo la optimización del tratamiento, la verificación de la adherencia y el inicio oportuno de clozapina.

En resumen, aproximadamente el 30 % de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia no responden al tratamiento con antipsicóticos produciendo una importante carga de la enfermedad. Si bien hay un acuerdo en la definición de la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) otras definiciones que incluyan distintas variantes sintomáticas, en conjunto con nuevas estrategias farmacológicas, podrían mejorar el abordaje de la ERT. La clozapina es el único fármaco aprobado para tratar la ERT, sin embargo, uno de cada tres pacientes no responde a él. Existen algunas estrategias disponibles para el tratamiento de los pacientes con ERT que no responden a la clozapina, pero la evidencia de estas estrategias continua siendo escasa y de mala calidad. Asimismo, la incorporación de la resistencia terapéutica verificada dentro de los modelos de estadificación clínica aborda una de las principales limitaciones de los esquemas existentes y proporciona una estructura pragmática para

Cuadro 9. Criterios operativos para la clasificación en tres niveles de la esquizofrenia resistente al tratamiento

Dominio	Nivel 1: ERT posible	Nivel 2: ERT probable	Nivel 3: ERT definida
Definición	Se cumplen los criterios convencionales de ERT; la adherencia se asume pero no está verificada.	Síntomas persistentes a pesar de una administración del tratamiento verificada.	Síntomas persistentes a pesar de una exposición biológica adecuada confirmada.
Tratamiento previo	≥2 ensayos adecuados con diferentes antipsicóticos (excluyendo clozapina).	Cumple todos los criterios del Nivel 1.	Cumple todos los criterios del Nivel 2.
Requisito de dosis	≥600 mg/día equivalentes de clorpromazina o dosis terapéutica para antipsicóticos de segunda generación (ASG).	Dosis terapéutica de antipsicótico inyectable de acción prolongada (LAI) mantenida.	Niveles plasmáticos terapéuticos confirmados.
Requisito de duración	≥6 semanas por ensayo terapéutico a dosis objetivo.	≥3–6 meses de tratamiento con LAI.	≥2 antipsicóticos con confirmación mediante monitoreo terapéutico de fármacos (TDM).
Gravedad sintomática	CGI-S ≥4 y/o PANSS total ≥60.	CGI-S ≥4 persistente.	CGI-S ≥4 persistente a pesar de niveles terapéuticos.
Deterioro funcional	GAF ≤50.	GAF ≤50.	GAF ≤50.
Verificación de adherencia	No verificada de manera sistemática.	LAI con fechas de administración documentadas; alternativas: tratamiento supervisado directamente (DOT), recuento de comprimidos o detección de fármacos.	Confirmada mediante TDM.
Exposición biológica	No evaluada.	No requerida.	El TDM confirma niveles plasmáticos dentro o por encima del rango terapéutico; se evalúan factores farmacogenéticos (cuando están disponibles) y modificadores metabólicos.
Criterios para clozapina	No aplicable.	No aplicable.	Si existe ensayo con clozapina: nivel plasmático ≥350 ng/mL.
Intervención clínica principal	Excluir la pseudorresistencia; optimizar la estrategia terapéutica; corregir los factores potencialmente modificables.	Confirmar la administración efectiva del tratamiento; preparar el inicio de clozapina.	Iniciar clozapina con ajuste posológico guiado por monitoreo terapéutico de fármacos (TDM).
Especificadores temporales	Inicio temprano (≤5 años) o tardío (>5 años).	Inicio temprano o tardío.	Inicio temprano o tardío.
Especificadores clínicos	Persistencia de síntomas negativos, cognitivos o afectivos.	Persistencia de síntomas negativos, cognitivos o afectivos.	Persistencia de síntomas negativos, cognitivos o afectivos.

ERT = Esquizofrenia resistente al tratamiento; CGI-S = Clinical Global Impression–Severity; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; GAF = Global Assessment of Functioning; LAI = Antipsicótico inyectable de acción prolongada; TDM = Monitoreo terapéutico de fármacos; DOT = Directly Observed Therapy; ASG = Antipsicóticos de segunda generación.

la atención individualizada. Respaldado por altos niveles de acuerdo entre expertos, este modelo podría reducir la clasificación errónea de pacientes, facilitar intervenciones definitivas más tempranas y favorecer el desarrollo de investigaciones clínicas estratificadas. No obstante, se requieren estudios prospectivos de validación y replicación internacional.

39. Esquizofrenia resistente a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente

Aproximadamente el 30 % de los pacientes diagnosticados de ERT y tratados adecuadamente con clozapina no responden al tratamiento. Estos pacientes son conocidos como “resistentes a la clozapina” (Barretto et al., 2009), “superresistentes” (Henna y Elkis, 2007) o “ultrarresistentes” (Mouaffak et al., 2006).

Esta escasa o parcial respuesta a la clozapina parece estar condicionada por los siguientes factores:

- **Factores farmacogenéticos:** variaciones genéticas de los enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 pueden desempeñar un importante papel en la eficacia de la clozapina;
- **Factores farmacodinámicos:** la respuesta inadecuada puede estar relacionada con polimorfismos de los genes que regulan en los receptores D1, D3, 5HT_{2a}, 5HT_{2c}, 5HT₆ (Mancana et al., 2002);
- **Factores neuroestructurales:** existen discrepancias al considerar anomalías estructurales como causa de alteraciones en la eficacia de la clozapina (Arango et al., 2003);
- **Factores metabólicos:** disminución del metabolismo cortical en áreas frontales, podría estar asociado a una peor respuesta a clozapina (Potkin et al., 2003).

Desde hace años la esquizofrenia resistente a la clozapina o ultrarresistente ha sido objeto de múltiples estudios, la mayoría consistentes en pequeñas muestras en las que se observa la evolución de los pacientes tras diferentes estrategias de potenciación de la clozapina mediante la asociación de antipsicóticos, eutimizantes o antidepresivos entre otros, siendo estos pacientes los que podrían consumir más del 97 % de los costos de la esquizofrenia (Davies y Drummond, 1994).

La esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento ha sido escasamente definida en la bibliografía consultada. Se han intentado realizar propuestas de definiciones entre las que destaca la propuesta realizada por Mouaffak (Mouaffak et al., 2006) que considera cuatro criterios:

- a. Condición de refractariedad a la clozapina definida como al menos 8 semanas a tratamiento con

clozapina con concentraciones plasmáticas mayores a 350 µg/L con mejoría menor al 20 % del total de la BPRS.

- b. Persistencia de síntomas psicóticos positivos caracterizados por puntuar mayor o igual a 4 (moderado) en al menos 2 de los 4 ítems positivos de la escala BPRS.
- c. Presencia de enfermedad moderadamente severa con una puntuación total BPRS mayor o igual a 45 y una puntuación mayor o igual a 4 (moderada) en la escala ICG.
- d. persistencia de enfermedad sin períodos de mayor estabilidad o mejoría en el funcionamiento social u ocupacional puntuando en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) (Bodlund et al., 1994) menor o igual a 40.

Esta aproximación al concepto de esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento aparece por la necesidad por parte de los investigadores de aunar criterios para evitar heterogeneidad metodológica. Del mismo modo, algunos autores han centrado sus esfuerzos en describir predictores de resistencia al tratamiento como síntomas severos, la presencia de graves efectos secundarios como sintomatología extrapiramidal, una temprana edad de inicio del trastorno, así como el subtipo de esquizofrenia paranoide (Umbricht et al., 2002), el sexo masculino o un mayor número de hospitalizaciones (Murray y Van Os, 1998). Sin embargo, no se han hallado predictores específicos de super o ultrarresistencia (Henna y Elkis, 2007).

Han existido intentos por tratar de diferenciar pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento y pacientes diagnosticados de esquizofrenia superresistente al tratamiento mediante el seguimiento durante 6 meses de tres grupos de pacientes con esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento: sin resistencia al tratamiento, resistentes y superresistentes (Henna y Elkis, 2007).

Inicialmente no existen diferencias demográficas entre ambos grupos ni en número de hospitalizaciones, aunque los síntomas presentados por el grupo de superresistentes son más severos además de puntuar más bajo en escalas de calidad de vida. El tratamiento de la esquizofrenia superresistente se basa en la potenciación de la clozapina mediante otros psicofármacos, siendo generalmente un segundo antipsicótico una estrategia altamente frecuente en la práctica clínica (Taylor y Smith, 2009). Los resultados obtenidos por estos autores al realizar un metaanálisis, donde se recogen los datos de potenciación de la clozapina

con diversos psicofármacos durante un período comprendido entre las 6 a las 16 semanas de estudio, permiten concluir que los beneficios terapéuticos de la potenciación comparada con placebo son escasos lo que conlleva importantes repercusiones en la práctica clínica, donde estas estrategias son frecuentes.

Finalmente, cuando los intentos de potenciación de clozapina con otros antipsicóticos fallan, se ha propuesto el cambio de la clozapina a otro antipsicótico, aunque esta estrategia ha demostrado un débil nivel de evidencia (Miller et al., 2004) y la olanzapina es el antipsicótico que se inicia más frecuentemente (Lindenmayer et al., 2002). La terapia electroconvulsiva (Tang y Ungvari, 2003), la estimulación magnética transcranial (Rosa et al., 2007) y la terapia cognitivo conductual (Valmaggia et al., 2005) son otros tratamientos no farmacológicos indicados en el tratamiento de la EST.

39.1. Prevalencia, clínica y aspectos psicopatológicos

Existen pocos datos en el momento actual centrados en los aspectos clínicos y psicopatológicos de la esquizofrenia resistente y ultrarresistente al tratamiento. Un metaanálisis (Hegarty et al., 1994) de la literatura actual sobre el tratamiento de la esquizofrenia observa que, tras la introducción del tratamiento antipsicótico, solo el 48 % de los pacientes que padecen una esquizofrenia tiene una evolución favorable y, en un primer episodio, aproximadamente un 20 % de los pacientes no responden de forma adecuada tras un año de tratamiento (Lieberman et al., 1993). Generalmente se acepta que entre el 20-30 % de los pacientes que padecen esquizofrenia no responden al tratamiento antipsicótico convencional, aunque en recientes revisiones elevan esta cifra hasta el 60 % (Meltzer y Kostakoglu, 2001).

La edad de inicio en la esquizofrenia difiere entre el varón, de 15 a 25 años, y en la mujer, de 25 a 35 años, observándose una influencia del sexo en la evolución de la enfermedad, más favorable y con menor deterioro en el caso de la mujer, a pesar de presentar la misma prevalencia. Estudios demográficos indican una diferencia de aproximadamente 2 años respecto al inicio del trastorno en varones al comparar pacientes que padecen esquizofrenia no resistente al tratamiento con pacientes que padecen esquizofrenia resistente al tratamiento (Meltzer et al., 1997), cuya media de edad en el inicio de la enfermedad ronda los 17 años (comparado con una media de 20 años en varones con esquizofrenia no resistente al tratamiento) (Henna y Elkis, 2007).

Otros autores, en estudios retrospectivos que se centraron en la edad de inicio del trastorno, observan

datos similares en pacientes no resistentes al tratamiento. En este caso, la edad de inicio de la enfermedad se encuentra entre los 21 a 23 años y, en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento y tratados con clozapina, una media de 18 años (Castro y Elkis, 2001).

En relación con el número de episodios de la enfermedad, tiempo de enfermedad no tratada, historia de abusos de tóxicos o complicaciones obstétricas, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (Lindenmayer, 2000), así como en la presencia de antecedentes familiares en pacientes refractarios al tratamiento (Meltzer et al., 1997).

En conclusión, podemos indicar como factores demográficos típicos de la ERT el sexo masculino, edad de inicio del trastorno temprana y por lo tanto mayor duración del trastorno, incremento en número de descompensaciones (Huber et al., 2008), pobre estado premórbido, importante tiempo de psicosis no tratada, historia familiar de esquizofrenia y ausencia de factores precipitantes del trastorno.

En relación con la psicopatología, algunos autores han intentado diferenciar a los pacientes incluidos en el grupo de esquizofrenia resistente al tratamiento mediante la aplicación de numerosas escalas. Se realizaron varios intentos tratando de homogeneizar grupos de pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento y medir posteriormente síntomas psicopatológicos con la finalidad de delimitar posibles patrones psicopatológicos en estos pacientes. De esta forma, en un trabajo fueron evaluados 157 pacientes incluidos en el grupo de esquizofrenia resistente al tratamiento aplicando la escala PANSS. Concluyeron que no existen diferencias significativas en relación con pacientes incluidos en el grupo de no resistentes al tratamiento (Lindenmayer et al., 2004).

Mediante el uso de la escala BPRS, el grupo de McMahon y colaboradores (2002) realizaron el primer estudio que intenta recoger la psicopatología de una muestra grande de pacientes resistentes al tratamiento que no responden al tratamiento convencional. Identificaron un modelo sindrómico que incluye síntomas de distorsión de la realidad, desorganización y síntomas negativos, ya identificados por otros autores (Arndt et al., 1991) e incluyeron el factor ansiedad/depresión. Este modelo se muestra invariable en estos pacientes tras 6 meses de correcto tratamiento mediante la administración de clozapina, lo que sugiere que la evaluación de los síntomas utilizando BPRS se mantiene estable incluso tras la administración del tratamiento indicado para estos pacientes.

Posteriormente, un grupo de investigadores utilizó esta misma escala y analizó una muestra de 96 pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento. Presentaron un modelo en el que incluyen síntomas negativos/desorganización, depresión y síntomas positivos al igual que modelos previos, pero incluyeron además hostilidad/tensión (Alves y Elkis, 2003). Otros autores discuten si la disfunción cognitiva o la probabilidad de suicidio deberían también estar incluidos en las características clínicas de la esquizofrenia resistente al tratamiento (Buckley y Shendarkar, 2005).

La guía APA de 2004, recomienda la terapia electroconvulsiva (TEC) para pacientes que no respondieron al tratamiento con clozapina y que muestren psicosis persistente y severa, catatonía y/o pacientes con conducta o ideas de suicidio.

La revisión sistemática del Cochrane Schizophrenia Group ECT review de 2005 concluyó que la terapia electroconvulsiva es una opción eficaz para la esquizofrenia resistente en combinación con antipsicóticos. La TEC sola no sería más eficaz que la terapia antipsicótica, ni la terapia combinada. La respuesta terapéutica de la combinación clozapina más TEC va de un 50 a un 70 % de los pacientes.

En relación a los efectos, a la respuesta y a la necesidad de llevar adelante TEC de mantenimiento para sostener la misma, un estudio observacional informa un seguimiento de 12 meses de pacientes que lograron respuesta terapéutica. El 37 % de los pacientes respondedores no tuvieron recaídas continuando solo con el antipsicótico, pudiéndose hablar de un efecto reactivador del TEC de la terapia antipsicótica. El 63 % restante necesitó continuar con TEC de mantenimiento para sostener la mejoría clínica lograda. Grover y colaboradores (2018) realizaron un estudio retrospectivo que buscó identificar entre los pacientes que habían recibido TEC, a los que además estaban tratados con clozapina. El número de pacientes identificados ascendió a 59 y el diagnóstico prevalente era esquizofrenia. Aun cuando las dosis promedio de clozapina eran menores a las recomendadas (alrededor de 200 mg/d) se consideró que el 22 % del grupo presentaba esquizofrenia ultrarresistente.

Los pacientes presentaban un promedio de 21.9 años de evolución de la enfermedad y de 93.8 meses de administración de otros tratamientos combinados antes de la administración de TEC. El 63 % del total mostró una reducción media del 30 % en los puntajes de distintas escalas que valoraban la respuesta terapéutica a la combinación. La duración máxima del

seguimiento posterior a la TEC fue de 30 meses, a lo largo de los cuales cerca del 75 % se mantuvo sin recaídas recibiendo únicamente clozapina. El efecto adverso más frecuente fue un aumento de la presión arterial y de las crisis convulsivas (7 % de los pacientes) en quienes recibieron la terapia combinada.

Como conclusión podríamos decir que la evidencia es pobre debido a varios factores, entre ellos los múltiples dominios sintomáticos, y esto podría mostrar resistencia a los psicofármacos desde el inicio de la enfermedad. En el futuro, una estrategia que complemente el mapeo cognitivo, los neurocircuitos y la genética de los trastornos mentales podría producir una nueva clasificación de enfermedades, proporcionando un mejor marco para los estudios clínicos y posiblemente mejores objetivos de tratamiento. Se podría argumentar que una nueva y más precisa definición de esquizofrenia ultrarresistente podría conducir a una estrategia de tratamiento mejor y más temprano y, de esta forma, disminuir la carga económica y de calidad de vida que conlleva esta enfermedad.

Las diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis, muestran resultados dispares en los pacientes con esquizofrenia ultrarresistente o resistentes a clozapina. Existe aún falta de consenso en la definición de este grupo y, por lo tanto, en la interpretación de los datos publicados. Resulta imperiosa la necesidad de aunar esfuerzos y consensuar para continuar trabajando, dada la alta prevalencia y la pobre respuesta que ofrecemos a este importante grupo de pacientes, los cuales evolucionarán indefectiblemente a la cronicidad. Les debemos, entonces, un abordaje mejor.

40. Rehabilitación

La Organización Mundial de la Salud define la rehabilitación como un conjunto de intervenciones diseñadas para mejorar el funcionamiento y reducir la discapacidad de las personas con problemas de salud en interacción con su ambiente (WHO, 2024). En el tratamiento de la esquizofrenia, se incluyen dentro de la rehabilitación un conjunto de intervenciones diseñadas para complementar y ampliar el tratamiento habitual, centrado en la psicofarmacología y la psicoterapia (Morin y Franck, 2017).

Las intervenciones centradas en la rehabilitación incluyen la psicoeducación, la remediación cognitiva, el entrenamiento metacognitivo y el entrenamiento en habilidades sociales y en cognición social. El blanco de tales intervenciones va más allá de los síntomas positivos y negativos, incluyendo el deterioro cognitivo o síntomas cognitivos (atención, memoria, función eje-

cutiva y cognición social), las limitaciones en las habilidades sociales, las áreas social, laboral, académica, emocional y la falta de conciencia de enfermedad. (No se incluye en este apartado la terapia cognitivo-conductual (TCC), dado que se la presenta como parte del tratamiento integral.)

Como filosofía general, las intervenciones centradas en la rehabilitación comparten el modelo “subjetivo” de recuperación (Morin y Franck, 2017) que promueve una posición activa de los pacientes con respecto al trastorno, enfatizando valores como la autodeterminación y el empoderamiento. De este modo, se busca que el paciente pueda elegir el mejor tratamiento disponible luego de contar con información clara y accesible. Para tal decisión, la mejoría debe abarcar diferentes áreas, social, laboral, académica, emocional, calidad de vida general (Thorncroft y Tansella, 2013). Se busca reducir al máximo el impacto de la enfermedad y su estigma en la autonomía del paciente (Ringeisen, et al., 2017).

En línea con lo mencionado, la psicoeducación es una herramienta fundamental. Se define como la provisión de información didáctica, estructurada y sistemática sobre la enfermedad y su tratamiento, prestando especial atención a los aspectos emocionales que conlleva para el paciente y su familia, así como apuntando a reducir el estigma que acarrea habitualmente (Rummel-Kluge y Kissling, 2008).

La intervención psicoeducativa requiere un vínculo colaborativo entre el profesional de salud mental y el paciente y/o su familia, a los fines de reducir la carga de la enfermedad y avanzar hacia la recuperación y la rehabilitación. No solamente consiste en brindar información clara y accesible al nivel educativo y cognitivo del paciente y su familia, sino que intenta promover una posición activa por parte de los pacientes y/o las familias respecto de la enfermedad y el tratamiento, orientando a través de estrategias de resolución de problemas e incrementando el acceso a la atención sanitaria.

Los síntomas cognitivos en la esquizofrenia han sido descuidados durante mucho tiempo y solo recientemente comenzaron a recibir atención. La remediación cognitiva (RC) fue definida como una intervención basada en el entrenamiento conductual que busca mejorar procesos cognitivos (atención, memoria, función ejecutiva y cognición social) de modo durable y generalizado (Wykes et al., 2011).

Por su parte, el entrenamiento metacognitivo (EMC) (Moritz et al., 2019) es una intervención psi-

cosocial desarrollada para los trastornos psicóticos centrada en las distorsiones cognitivas propias de esos problemas clínicos (sesgos contra la evidencia contraria a las creencias delirantes, salto a las conclusiones, etc.). El tratamiento se centra en entrenar a los pacientes en la búsqueda de más información para disminuir, así, el salto a las conclusiones y la sobreconfianza en los errores.

A diferencia de la TCC de la esquizofrenia (Turkington et al., 2006), el EMC no se centra en los contenidos de las creencias delirantes sino en los sesgos del razonamiento asociados con el surgimiento de las ideas delirantes y su mantenimiento. No debe confundirse con la terapia metacognitiva (Wells, 2009), una forma de TCC desarrollada fundamentalmente para los trastornos emocionales (trastornos de ansiedad, relacionados con traumas, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos depresivos).

Finalmente, el entrenamiento en habilidades sociales (EHS) (Bellack et al., 2004), que se desarrolló con el objetivo de enseñar a las personas con esquizofrenia las habilidades sociales necesarias para su reinserción social luego de internaciones en centros de salud mental o clínicas psiquiátricas, es un modelo que se implementa en formato grupal.

Con respecto a la evidencia existente sobre las intervenciones mencionadas, el estado actual de conocimientos se resume a continuación. La revisión Cochrane de Xia, Merinder y Belgamwar (2011) sobre 44 estudios y 5142 participantes concluyó que la psicoeducación podría reducir las recaídas, la readmisión y promover la adherencia al tratamiento farmacológico, así como reducir la duración de las internaciones.

La RC ha mostrado alcanzar resultados durables en la cognición y el funcionamiento general de la esquizofrenia. Cella y colaboradores (2017) publicaron un metaanálisis en red que confirma la superioridad de la remediación cognitiva sobre el tratamiento habitual (*treatment as usual*), sin que hubieran hallado sesgo de publicación; los estudios más rigurosos se asociaron con un impacto mayor en la reducción sintomática e incluso se observó un beneficio de pequeño a moderado en los síntomas negativos. Más recientemente, los 67 estudios y 5334 participantes incluidos en el metaanálisis de Vita y colaboradores (2024) permiten observar el mantenimiento de los resultados alcanzados en los seguimientos publicados y muchos de ellos son trasladados a la vida cotidiana de los pacientes, observándose también mayor integración y rehabilitación psiquiátrica.

El metaanálisis de Liu y colaboradores (2018) sobre el EMC incluyó 11 estudios y observó un tamaño de efecto moderado que se mantuvo en los seguimientos, mostrando un beneficio en la reducción de ideas delirantes en contextos clínicos.

El EHS mostró un nivel de evidencia alentador en un importante metaanálisis (Kurt y Mueser, 2008), luego se cuestionó esta conclusión por diferentes riesgos de sesgos observados en una gran cantidad de estudios (Almerie et al., 2015). Sin embargo, en el metaanálisis de Lu y colaboradores (2022) centrado en la psicoeducación, la entrevista motivacional, la mediación cognitiva y/o el EHS mostró resultados favorables. El análisis incluyó 7 estudios, uno fue realizado con pacientes en su primer episodio, y un total 602 participantes. Los 7 estudios incluidos mostraron bajo riesgo de sesgo en todas las dimensiones consideradas (aleatorización, desviaciones en las intervenciones, pérdidas en los datos de los resultados, medidas y selección de los resultados reportados). Cinco de los siete estudios informaron efectos significativos en el funcionamiento psicosocial. En la mayoría de los estudios que adoptaron el entrenamiento neurocognitivo como un componente se informó una mejora significativa en la neurocognición. En dos estudios se encontró una mejora evidente de la cognición social. También hubo evidencia en diferentes estudios individuales sobre los efectos relacionados con el tratamiento sobre la tasa de hospitalización, la metacognición y el empleo.

En su conjunto, la psicoeducación, la RC, el EMC y el EHS pueden colaborar para alcanzar una mejoría global de los pacientes con esquizofrenia, incrementando un rol más proactivo, incrementando la autonomía, mejorando los síntomas cognitivos, contribuyendo a la reinserción social, reduciendo las tasas de recaídas, recurrencias, la duración de las intervenciones y mejorando la adherencia al tratamiento habitual. De este modo, se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores desde una perspectiva más amplia que la habitual, centrada en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

41. Anosognosia en esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno complejo caracterizado por la presencia de síntomas positivos, negativos y alteraciones cognitivas que condicionan de manera significativa la evolución clínica y funcional de quienes la padecen (Kahn y Keefe, 2013). Entre estas alteraciones, ocupa un lugar central el deterioro del *insight*, entendido como la capacidad de autocognocimiento y conciencia de enfermedad. Su déficit,

denominado anosognosia, es altamente prevalente y constituye uno de los factores pronósticos más relevantes, al influir directamente en la adherencia al tratamiento, la funcionalidad y el curso clínico de la enfermedad (Amador et al., 1991; Cobo et al., 2016).

41.1. Definiciones y evolución conceptual

El *insight* en esquizofrenia ha sido definido históricamente desde perspectivas categoriales, centradas en su presencia o ausencia (David, 1990). Sin embargo, esta visión resultó insuficiente y dio lugar a concepciones multidimensionales y continuas (Marková y Berrios, 1995). Se reconoce que el *insight* involucra múltiples componentes: el reconocimiento de padecer una enfermedad mental, la atribución de los síntomas a esta patología, la necesidad de tratamiento y la conciencia de las consecuencias sociales de la enfermedad (Sotelo et al., 2021; McGorry y McConville, 1999; Amador et al., 2004).

La prevalencia de déficit de *insight* en esquizofrenia se estima entre el 50 % y el 80 % de los pacientes (Amador et al., 1991; Pini et al., 2001). Estos déficits pueden ser parciales: un individuo puede aceptar el diagnóstico pero negar la naturaleza patológica de sus alucinaciones, o reconocer la utilidad de la medicación sin admitir la enfermedad (Amador et al., 1993).

En la actualidad, el *insight* ha comenzado a entenderse dentro del marco más amplio de la metacognición, definida como la capacidad de reflexionar sobre los propios procesos mentales y construir representaciones integradas de uno mismo, de los otros y del contexto social (Wiesepape et al., 2024). Desde esta perspectiva, la anosognosia se interpreta como un déficit metacognitivo específico, vinculado a la dificultad de reconocer las experiencias subjetivas como síntomas y comprender la necesidad de un abordaje terapéutico (Lungu et al., 2023).

41.2. Factores asociados y bases cognitivas

La anosognosia se considera hoy una manifestación de alteraciones cognitivas y neurobiológicas más amplias. Estudios neuropsicológicos han evidenciado asociaciones entre menor *insight* y déficits en memoria, funciones ejecutivas y coeficiente intelectual, vinculados a disfunciones fronto-parietales (Lysaker et al., 1994; Smith et al., 2004; Thompson et al., 2003; Nair et al., 2014). En particular, la memoria verbal y la atención parecen ser predictores claves de la funcionalidad en esquizofrenia (Vaz-Serra et al., 2010).

Factores clínicos también influyen en la metacognición social: un inicio temprano de la enfermedad se relaciona con peor desempeño metacognitivo, mien-

tras que una hospitalización más prolongada se ha asociado a un mejor nivel, posiblemente por el efecto de la psicoeducación (Roux et al., 2023). Por otra parte, los déficits metacognitivos se han vinculado con mayor gravedad de síntomas negativos y desorganizados (Hamm et al., 2012; Minor y Lysaker, 2014) y con la presencia de delirios y alucinaciones (Bruno et al., 2012; Wright et al., 2023).

41.3. Relevancia clínica y pronóstica

La anosognosia en esquizofrenia tiene implicancias clínicas ambivalentes. Su ausencia se asocia a menor adherencia al tratamiento y mayor riesgo de recaídas e internaciones (Acosta et al., 2012; Lincoln et al., 2007; Higashi et al., 2013). Asimismo, impacta negativamente en la vida independiente, las relaciones sociales y la inserción laboral, determinando a menudo peores resultados funcionales que la propia cronicidad del trastorno (Thompson et al., 2003).

Sin embargo, la presencia de *insight* no está exenta de consecuencias negativas: se ha vinculado a mayor riesgo de depresión, desesperanza, estigma percibido y suicidio (Mintz et al., 2003; Lysaker et al., 2007; Sim et al., 2004; López-Moríñigo et al., 2012). Por lo tanto, promover el *insight* puede mejorar la adherencia y la funcionalidad, pero también incrementar la carga afectiva, lo que exige un abordaje clínico cuidadoso.

41.4. Herramientas diagnósticas y de evaluación

La evaluación de la metacognición en esquizofrenia ha avanzado en las últimas décadas con el desarrollo de diversos instrumentos, cada uno con supuestos conceptuales y alcances diferentes. Según la revisión de Martiadis y colaboradores (2023), estas herramientas pueden organizarse en cuatro grandes grupos.

En primer lugar, se encuentran las entrevistas narrativas, como la Indiana Psychiatric Illness Interview (IPII), que buscan obtener relatos personales sobre la experiencia de enfermedad. Estos relatos pueden luego ser codificados con escalas específicas para identificar distintos niveles de procesamiento metacognitivo.

En segundo lugar, se han desarrollado escalas de observación, entre las que destacan la Metacognition Assessment Scale (MAS) y su versión abreviada MAS-A. Estas se aplican a narrativas obtenidas mediante entrevistas y permiten puntuar dominios como autorreflexión, comprensión de la mente ajena y capacidad de integrar experiencias en una narrativa coherente.

Un tercer grupo lo constituyen las entrevistas se-

miestructuradas, como la Metacognition Assessment Interview (MAI). A diferencia de las narrativas libres, este instrumento propone preguntas estandarizadas que facilitan la exploración de las habilidades metacognitivas en situaciones concretas, evaluando tanto la autoconciencia como la comprensión del otro.

Finalmente, se encuentran los cuestionarios de autoinforme, que incluyen la Beck Cognitive Insight Scale (BCIS), la Metacognition Self-Assessment Scale (MSAS) y el Metacognitions Questionnaire (MCQ/MCQ-30). Estas herramientas permiten una aplicación rápida y sencilla, aunque se enfocan en aspectos más limitados, como la autocrítica cognitiva o la percepción subjetiva de procesos mentales.

Martiadis y colaboradores (2023) enfatizan que la elección del instrumento depende del objetivo clínico o investigativo: mientras los autoinformes resultan útiles por su practicidad, las entrevistas narrativas y semiestructuradas, así como las escalas de observación, capturan de manera más profunda la complejidad de la metacognición en esquizofrenia. Esta diversidad metodológica subraya la importancia de seleccionar herramientas acordes con las dimensiones específicas que se deseen evaluar.

41.5. Abordajes terapéuticos

El tratamiento de la anosognosia presenta desafíos importantes. La mayoría de los fármacos antipsicóticos no han demostrado eficacia clara sobre el *insight*, salvo la clozapina en algunos estudios (Spagna et al., 2015).

En el terreno psicosocial, múltiples intervenciones han mostrado resultados alentadores aunque heterogéneos: la psicoeducación y la terapia cognitivo-conductual pueden mejorar parcialmente la conciencia de enfermedad (Gray et al., 2002). Más específicamente, intervenciones centradas en la metacognición como el Metacognitive Training (MCT), el Metacognitive Reflection and Insight Therapy (MERIT) o la Metacognitive Interpersonal Therapy for Psychosis (MIT-p) se orientan a reducir sesgos cognitivos, favorecer la integración narrativa y promover un mejor funcionamiento social (Wiesepape et al., 2024; Martiadis et al., 2023).

Un hallazgo relevante es que, en algunos pacientes, mayor metacognición se asocia paradójicamente a menor adherencia, probablemente al atribuir los déficits a la medicación más que a la enfermedad. Por ello, se recomienda que la remediación metacognitiva se acompañe siempre de psicoeducación, para evitar un efecto contraproducente en la motivación y la continuidad del tratamiento (Roux et al., 2023).

41.6. Conclusiones

La anosognosia en esquizofrenia es un fenómeno complejo, multidimensional y de base cognitiva, que debe entenderse en el marco más amplio de la metacognición. Sus implicancias clínicas son decisivas, tanto en la adherencia como en la funcionalidad y la calidad de vida. La evidencia actual subraya la necesidad de abordajes terapéuticos integrados, que contemplen no solo la mejoría del *insight* sino también la prevención de efectos adversos sobre el bienestar afectivo.

La incorporación sistemática de herramientas de evaluación metacognitiva, junto con intervenciones psicosociales específicas, puede abrir nuevas perspectivas en la recuperación objetiva y subjetiva de los pacientes. La anosognosia, lejos de ser solo una falta de conciencia de enfermedad, debe entenderse como una expresión clínica de alteraciones cognitivas y metacognitivas más profundas, lo que la convierte en un objetivo prioritario para la investigación y la práctica clínica.

42. Actividad física en el tratamiento integral de la esquizofrenia

La idea de que el ejercicio es bueno para la salud mental no es novedosa, pero no fue hasta hace unas pocas décadas que se empezó a estudiar en forma sistemática su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia. Inicialmente, se observó que los pacientes mejoraban sus síntomas depresivos y su capacidad aeróbica, además de su estado general (Chamove, 1986; Pelham y Campagna, 1991). Actualmente, ya existen distintos estudios aleatorizados y metaanálisis que permiten afirmar que el ejercicio debe ser parte ineludible del tratamiento integral de la esquizofrenia.

El metaanálisis de Firth y colaboradores (2015) evaluó 20 estudios en pacientes con esquizofrenia y observó que, a pesar de que el ejercicio no tuvo efecto en el índice de masa corporal, mejoraron los factores cardiometabólicos y la aptitud física, así como los síntomas positivos, negativos y la memoria verbal de corto plazo. Los síntomas psiquiátricos se redujeron por intervenciones de 90 minutos por semana de ejercicio moderado a vigoroso, usando sesiones de gimnasia aeróbica o de resistencia. Asistió un promedio del 72 % de los pacientes estudiados; las sesiones grupales o supervisadas fueron las que registraron una mayor adherencia.

Otro metaanálisis y revisión sistemática de 2016 (Dauwan et al., 2016), que evaluó 29 estudios con 1109 pacientes, determinó que el ejercicio mejoraba los síntomas positivos, negativos y generales, la calidad de vida, el funcionamiento global y los síntomas depresivos. No se demostró efecto sobre la cognición salvo para el yoga, específicamente en la memoria de

largo plazo. La magnitud de efecto fue de 0,32 para los síntomas positivos y de 0,49 para síntomas negativos, aunque la heterogeneidad entre los estudios fue elevada. En la mayoría de los estudios la intervención fue de 90 a 120 minutos semanales durante un promedio de 12 semanas, siendo esta la recomendación que se desprende de este estudio.

Otro metaanálisis de 2023 (Gallardo Gomez et al., 2023) observó que el ejercicio mejora los síntomas negativos, pero no los síntomas positivos ni la cognición. La calidad de vida solo mejoró en pacientes internados que hicieron ejercicios aeróbicos o de alta intensidad. Si bien el efecto sobre la salud física no fue significativo, se observó un aumento de la fuerza muscular. También se registró una mejora en las actividades de la vida diaria. El efecto del ejercicio en la psicopatología fue mayor en pacientes ambulatorios que en internados.

Dos metaanálisis se centraron exclusivamente en el efecto del ejercicio sobre los síntomas negativos. Sabe y colaboradores (2020) analizaron 17 estudios controlados aleatorizados con 954 pacientes y determinaron que el ejercicio tiene un efecto beneficioso en los síntomas negativos (magnitud de efecto: 0,24). Este estudio descubrió que mientras los ejercicios aeróbicos mejoraban los síntomas negativos, los no aeróbicos no lo hacían. La mejoría no estuvo asociada a la gravedad de los síntomas basales, a las horas de ejercicio o a la mejoría en síntomas depresivos, pero sí a la edad joven.

Vogel y colaboradores (2019) incluyeron en su metaanálisis 22 estudios con 1249 pacientes. Hubo una magnitud de efecto mediana (0,43) en la mejoría de síntomas negativos, con una gran heterogeneidad. Los ejercicios mentales-corporales como el Tai-chi o el yoga tuvieron mayor eficacia (magnitud de efecto: 0,46) que los ejercicios aeróbicos como correr o andar en bicicleta (magnitud de efecto: 0,34).

Un reciente metaanálisis y revisión sistemática de 2024 (Cui et al., 2024) estudió la eficacia comparativa de 8 diferentes tipos de ejercicio en la sintomatología psiquiátrica de pacientes con esquizofrenia. Se incluyeron 25 estudios controlados aleatorizados con 1441 participantes. Aunque varias modalidades de ejercicio mejoraron los distintos síntomas psiquiátricos, los ejercicios de resistencia (aumento de fuerza muscular a través de bandas elásticas, pesas, máquinas) y el yoga fueron los más efectivos para mejorar los síntomas positivos. El yoga y los ejercicios aeróbicos de baja intensidad (caminar, trotar) fueron los más efectivos para los síntomas negativos, y los ejercicios aeróbicos de baja intensidad y los de mediana y alta intensidad (nadar, correr, danza aeróbica) los mejores para dis-

minuir la psicopatología general.

El metaanálisis de Guo y colaboradores (2024) incluyó 17 estudios con 973 pacientes con esquizofrenia. El estudio determinó que el ejercicio aeróbico mejoró tanto los síntomas positivos como los negativos, siendo los más efectivos los que se hacían de 100 a 120 minutos por semana (3 a 5 sesiones) durante 2 a 3 meses. No se observó que el ejercicio haya disminuido el índice de masa corporal. Interesantemente, no hubo diferencia de adherencia con el tratamiento farmacológico.

Múltiples estudios observaron beneficios cognitivos con el uso del ejercicio en el tratamiento de la esquizofrenia (Kimhy et al., 2015; Malchow et al., 2015; Oertel Knochel et al., 2014; Pajonk et al., 2010). Aunque las mejorías se registran en la cognición en general, se han visto también específicamente en la memoria de corto plazo, la memoria de trabajo, el aprendizaje visual y la velocidad de procesamiento (Mittal et al., 2017; Firth et al., 2017). En ocasiones se observó un resultado sinérgico combinando los ejercicios con la remediación cognitiva (Malchow et al., 2015). Un metaanálisis de 10 ensayos demostró que cuanto mayor la dosis de ejercicio mayor era la mejoría, y que los resultados eran mejores cuando el ejercicio era supervisado por profesionales (Firth et al., 2017).

El ejercicio en los pacientes con esquizofrenia puede producir cambios en factores neurobiológicos. El efecto del ejercicio en el volumen hipocampal en los pacientes con esquizofrenia ha tenido resultados contradictorios: Pajonk y colaboradores (2010) demostraron que el volumen del hipocampo de pacientes con esquizofrenia aumentaba luego de 3 meses de ejercicio y esto correlacionaba con la mejoría en la memoria de corto plazo. Otro estudio también observó un aumento del volumen sin asociación a cambios sintomáticos (Woodward et al., 2018). Sin embargo, este aumento no fue observado por otros investigadores (Rosenbaum et al., 2015; Scheewe et al., 2013) y un metaanálisis demostró que mientras que el ejercicio no aumentaba el volumen, podía detener la disminución del mismo particularmente en el hipocampo izquierdo (Firth et al., 2018).

También se observó un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) luego de 12 semanas de ejercicio de resistencia y aeróbicos o a través de videojuegos (Kim et al., 2014; Kimhy et al., 2015). Se observó que el aumento del BDNF se asociaba a la mejoría de la aptitud física (Kim et al., 2014) y que precedía un 15 % de la mejoría cognitiva (Kimhy et al., 2015). Sin embargo, otro estudio de 20 semanas de ejercicios de resistencia no observó cambio alguno en el BDNF (Silva et al., 2015).

A pesar de que el ejercicio aumenta la aptitud física, no es claro si sirve en los pacientes con esquizofrenia para bajar de peso (Mittal et al., 2017). Aun así, una de las motivaciones mayores de los pacientes con esquizofrenia para realizar ejercicio fue para bajar de peso, junto con los objetivos de mejorar el humor y reducir el estrés (Firth et al., 2016).

Se ha tratado de hallar cuáles serían los factores para estimular la adherencia al ejercicio como tratamiento. Un estudio reciente demostró que el mayor predictor de adherencia al ejercicio es un nivel de funcionamiento alto con una menor sintomatología siendo el nivel cognitivo, la calidad de vida y la aptitud física factores menos influyentes (Schwaiger et al., 2024). Por otra parte, se comprobó que la actividad física supervisada por profesionales calificados tenía menos tasa de abandono (Vancampfort et al., 2015).

En conclusión, se puede afirmar que el ejercicio es un recurso terapéutico eficaz para el tratamiento integral de esta patología. Si bien todos los tipos de ejercicio podrían ser eficaces, los aeróbicos, los de resistencia y el yoga serían los más adecuados debiéndose realizar durante 100 a 120 minutos semanales preferentemente conducidos por profesionales. Por ser el ejercicio físico un recurso muy económico y accesible no debe estar ausente en el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia.

43. Estigma en esquizofrenia

El estigma se conceptualiza como un proceso social que deshumaniza y margina a individuos por características consideradas negativas. Estas pueden ser físicas, psicológicas o socioculturales. En 1963, Erving Goffman definió el estigma como un 'atributo profundamente desacreditador' que limita la interacción social (Goffman, 1963). Décadas más tarde, Kimberlé Crenshaw amplió esta idea con el concepto de estigma interseccional, señalando que la interacción de múltiples formas de estigmatización —como las basadas en raza, género o enfermedad mental— incrementa la vulnerabilidad de quienes lo sufren (Crenshaw, 1989).

Elliot y colaboradores describieron el estigma como una desviación que lleva a percibir a los individuos como ilegítimos para la participación social, al ser vistos como incompetentes, impredecibles o peligrosos, excluyéndolos de las normas sociales que facilitan la interacción (Elliott et al., 1982).

El estigma se conceptualiza como un proceso social que deshumaniza y margina a individuos, basado en características percibidas negativamente. Según

Link y Phelan, este proceso involucra el etiquetado, los estereotipos negativos, la separación social, la pérdida de estatus y la discriminación, todo facilitado por dinámicas de poder. En el caso de la esquizofrenia, el etiquetado como “esquizofrénico” refuerza estereotipos dañinos que llevan a la exclusión social, económica y laboral, limitando las oportunidades de las personas afectadas y perpetuando su marginación (Link y Phelan, 2001).

Los componentes del estigma se enfocan en las dimensiones cognitiva, afectiva y conductual. Esta información se organiza en problemas de conocimiento o ignorancia, problemas de actitud o prejuicios y problemas de comportamiento o discriminación (Thorncroft et al., 2007). Los estereotipos son creencias generalizadas y simplificadas que originan reacciones emocionales negativas y prejuicios, basados en el miedo y la desconfianza. Estos generan conductas discriminatorias, exclusión y vulneración de derechos, reforzando la desigualdad social.

El trabajo de Jones y sus colegas amplió las categorías del estigma al enfocarse en las “relaciones marcadas”, y propusieron seis dimensiones clave del estigma: visibilidad, es decir, el grado en que la característica es evidente; el curso, que se refiere a si la condición es permanente o reversible; la disruptividad, o el impacto que tiene en las relaciones interpersonales; la estética, relacionada con las reacciones de disgusto que puede provocar; el origen, que alude a las causas de la diferencia; y el peligro, que expresa la sensación de amenaza asociada (Jones, 1984).

En salud mental se distinguen tres tipos de estigma: social o público, personal y estructural (Corrigan y Wassel, 2008).

El estigma público se refiere a las percepciones y reacciones negativas de la sociedad hacia las personas con enfermedades mentales. Un grupo que revisó la definición concluyó que el estigma existe únicamente cuando se dan las siguientes condiciones: etiquetado, estereotipos negativos, separación lingüística (donde el objetivo es comúnmente identificado por un nombre específico) y una asimetría de poder (Andersen et al., 2022).

Fox propuso un marco teórico sobre el estigma de trastornos mentales basado en medidas usadas en investigaciones (Fox et al., 2018). El estigma personal incluye el estigma percibido (la percepción de las personas sobre cómo los demás las ven), el estigma anticipado (temor a la discriminación futura), el estigma experimentado (situaciones reales de discriminación) y el estigma internalizado (aceptación de estereotipos negativos sobre la propia condición). El concepto “evi-

tación de la etiqueta” se utiliza para clasificar el tipo de estigma que insta al sujeto a evitar el etiquetado, que muchas veces lo lleva a abstenerse de buscar o dejar de utilizar los servicios de salud una vez iniciados (Corrigan, 2016).

El estigma por cortesía o por asociación se refiere a la discriminación que enfrenta una persona por su relación con alguien estigmatizado (Goffman, 1963). En este caso, la persona es juzgada no por sus acciones, sino por su conexión con otro grupo estigmatizado.

El estigma institucional abarca políticas o culturas organizacionales que promueven actitudes negativas hacia personas con enfermedades mentales, reforzadas por marcos legales y prácticas profesionales, lo que profundiza su arraigo en la sociedad.

43.1. Correlatos y consecuencias del estigma en esquizofrenia

El estigma tiene un impacto negativo que afecta a la persona con esquizofrenia, sus allegados, la comunidad y la producción sociocultural.

Primero, el estigma genera consecuencias en los ámbitos social, psicológico y físico (Akbari et al., 2023). Una revisión sistemática iraní concluyó que, físicamente, desalienta el acceso a la atención médica, la adherencia al tratamiento y el uso de medicamentos, empeorando el estado de salud y la transmisión de enfermedades. La estigmatización por parte de los profesionales de salud afecta el seguimiento y reduce los niveles de salud en general. Asimismo, psicológicamente, el estigma agrava los trastornos mentales, deteriora el funcionamiento social y reduce la calidad de vida.

El autoestigma impacta negativamente en los resultados clínicos y funcionales, se asocia con baja autoestima, sentimientos de desesperanza, mayor ansiedad social, síntomas graves de depresión y un aumento en el riesgo de suicidio en personas con esquizofrenia. Esto resulta en una menor búsqueda de ayuda profesional, retraso diagnóstico y peor pronóstico (Dubreucq et al., 2021; Jian et al., 2022; Ociskova et al., 2023). Socialmente, el estigma provoca que las personas eviten buscar atención médica por miedo al juicio, lo que conlleva discriminación en el acceso a servicios. Las personas que aceptan los estereotipos sobre enfermedades mentales pueden tener dificultades para obtener y mantener empleo (Yi Sum et al., 2020). Asimismo, la estigmatización de la identidad puede conducir al rechazo social en el ámbito matrimonial, incluyendo la negativa a contraer matrimonio, así como a procesos de divorcio y disolución de vínculos de pareja. Además, puede favorecer la apa-

rición de conductas abusivas y opresivas por parte de terceros (Akbari et al., 2023).

En resumen, el estigma dificulta la adaptación social y el mantenimiento de comportamientos saludables.

Además, el estigma también afecta a familiares y allegados a través del estigma por asociación o como agentes estigmatizadores. Esto implica reacciones negativas y las internalizadas, llevando a muchos a ocultar su estado emocional y psicológico, aislarse, distanciarse de la persona afectada y retrasar la búsqueda de tratamiento. Los estudios indican una correlación entre el estigma del cuidador y factores negativos como depresión, pensamientos suicidas y mayor carga emocional (Singh et al., 2016).

Dentro del entorno de la persona con esquizofrenia, los psiquiatras también pueden mostrar actitudes estigmatizantes, influenciadas por factores como la monotonía laboral y el agotamiento. Sin embargo, el contacto directo con pacientes mejora estas actitudes. Los psicoterapeutas, al interactuar más con los pacientes, pueden identificar sesgos y mostrar empatía, herramientas esenciales para combatir el estigma (Kochański y Cechnicki, 2017). A la inversa, el estigma de la psiquiatría y de sus prácticas (incluidos los psicofármacos) se evidencia por descalificaciones tales como “dispensadores de chaleco químico”, “agentes de represión”, entre otros (Cetkovich Bakmas, 2018).

A nivel comunitario, el estigma público dificulta la integración social de las personas con esquizofrenia. La distancia y el rechazo sociales crean barreras para que estas personas vivan con dignidad. La distancia social mide la disposición a interactuar con quienes padecen enfermedades mentales (Link et al., 1987).

Los medios de comunicación influyen en la opinión pública, moldeando percepciones sobre la salud mental y la esquizofrenia. Los medios de comunicación desempeñan un papel fundamental en la forma en que la sociedad percibe la salud y las enfermedades mentales. Por lo tanto, es crucial que los medios sean conscientes del enfoque que adoptan al informar sobre estos temas. Un tratamiento mediático responsable puede ayudar a evitar la discriminación y contribuir a que las personas con enfermedades mentales sean reconocidas como ciudadanos de pleno derecho. El impacto estructural del estigma se manifiesta en los ámbitos judicial y legislativo, reflejando un estigma institucional y en políticas públicas que perpetúan la discriminación.

Abordar el estigma en la esquizofrenia es fundamental no solo para mejorar la atención médica, sino

también para garantizar los derechos humanos y la inclusión de las personas afectadas.

43.2. Intervenciones antiestigma en esquizofrenia

Apartados anteriores han justificado las razones por las que existe la necesidad de acciones para combatir el estigma.

Previo a la implementación de cualquier estrategia antiestigma es bueno disponer de datos locales, resultado de investigaciones y evaluaciones sobre el tema específico. Las características culturales permitirán una adaptación adecuada a las particularidades de su entorno local (Mascayano et al., 2019). Seguido a esto, llega el momento del diseño de la intervención, proceso dentro del cual resulta conveniente incorporar un enfoque participativo y colaborativo, donde diversos actores aporten sus perspectivas.

El diseño de intervenciones antiestigma debe abordar diferentes ejes y poder responder variadas preguntas resumidas en la Tabla que sigue:

Tabla. Reducir el estigma

Perspectiva del agente estigmatizador:
Heteroestigma
Estigma social y público
Perspectiva del agente estigmatizado:
Autoestigma o estigma internalizado
Estigma percibido
Estigma anticipado
Estigma experimentado
Estigma por asociación

Reducir el impacto del estigma: por ejemplo, sobre conocimiento de la enfermedad, los componentes del estereotipo, el grado de distancia social entre los afectados y la comunidad, la adherencia al tratamiento, la calidad de vida, mejorar la inclusión sociolaboral, la afectación de la autoestima, el acceso a servicios de salud mental, etc.

43.2.1. Para qué. Objetivos y sus medidas de resultado

Las intervenciones antiestigma tienen como objetivo abordar el fenómeno del estigma desde distintas perspectivas, buscando cambios tanto en quienes lo generan como en quienes lo padecen. Desde el punto de vista del agente estigmatizador, estas intervenciones se orientan a reducir el heteroestigma, que incluye el estigma social y público. Por otro lado, es esencial in-

tervenir en el autoestigma o estigma internalizado que experimentan las personas afectadas, ayudándolas a desafiar y desmontar los prejuicios que ellas mismas han asimilado. Las intervenciones también deben tener como objetivo reducir el estigma percibido, el estigma anticipado y el estigma experimentado. Aquí también encuentra lugar el análisis del estigma por asociación.

Otro de los grandes objetivos de las intervenciones antiestigma es reducir su impacto negativo en áreas clave. Esto incluye mejorar el conocimiento sobre la enfermedad y los estereotipos, disminuyendo la distancia social entre las personas afectadas y la comunidad. Las intervenciones también buscan incrementar la adherencia al tratamiento, mejorar la calidad de vida de las personas con esquizofrenia, fomentar su inclusión social y laboral, proteger su autoestima y, sobre todo, facilitar el acceso a los servicios de salud mental. De esta manera, se espera no solo disminuir el estigma, sino también mejorar el bienestar general y la integración de las personas con esquizofrenia en la sociedad.

Todos los objetivos deben encontrar instrumentos de medición adecuados y, en lo posible, adaptados localmente.

43.2.2. Para quiénes. Niveles de intervención, población objetivo y destinatarios

De acuerdo con Heijnders y Van Der Meij, las intervenciones para reducir el estigma pueden estructurarse en cinco niveles principales (Heijnders y Meij, 2006). Las intervenciones antiestigma pueden abordarse en distintos niveles. A nivel intrapersonal, se centran en el individuo que vive con esquizofrenia, mientras que a nivel interpersonal se enfocan en su entorno cercano, como familiares, amigos y compañeros de trabajo. En el ámbito comunitario, las acciones se dirigen a la comunidad más amplia en la que las personas con esquizofrenia viven o se desempeñan. En el nivel organizacional e institucional, las intervenciones promueven prácticas no discriminatorias en instituciones como hospitales, escuelas o lugares de trabajo. Finalmente, a nivel gubernamental y estructural, se busca establecer políticas públicas y marcos legales que protejan los derechos de las personas con esquizofrenia, sus familias y los profesionales de la salud mental.

43.2.3. Qué y cómo. Estrategias para la reducción del estigma

Corrigan y Penn describen tres estrategias clásicas para reducir el estigma: educación, contacto y protesta (Corrigan y Penn, 1999). En 2020, Clay y colaboradores agruparon las estrategias investigadas en: educación, comunicación, contacto social, interven-

ciones creativas, tecnológicas y terapéuticas (Clay et al., 2020). La Organización Panamericana de la Salud agrega las estrategias de reforma (PAHO, 2024).

La protesta y el activismo posibilitan visibilizar injusticias a través de la lucha contra la exclusión social, desafiando mitos y denunciando conductas discriminatorias. Busca generar conciencia pública sobre los derechos de las personas con esquizofrenia. Ejemplos incluyen movimientos sociales, protestas organizadas por asociaciones de pacientes y declaraciones públicas de figuras sociales. Su efectividad es temporal para interrumpir comportamientos discriminatorios, pero a menudo no cambia actitudes profundamente arraigadas y podría llegar a generar rebote (Corrigan y Penn, 1999).

La educación y la comunicación se enfocan en reemplazar mitos y creencias erróneas con información científica. A través de conferencias, capacitaciones, talleres, discusión, reflexión, intercambio de experiencias y campañas públicas se corrigen percepciones erróneas sobre la esquizofrenia. Los programas educativos pueden dirigirse a la población general o grupos específicos. Aunque son útiles para mejorar el conocimiento, su impacto en actitudes y comportamientos estigmatizantes puede ser moderado a largo plazo (Corrigan et al., 2012).

La promoción del contacto social se basa en crear espacios donde las personas con esquizofrenia y/o sus allegados interactúen con la comunidad, generando comprensión y desmitificando estereotipos. El contacto cara a cara es la estrategia más efectiva para reducir el estigma. Ejemplos incluyen programas en escuelas o lugares de trabajo donde personas con trastornos mentales comparten sus experiencias. Se ha identificado como una de las intervenciones más efectivas para reducir la distancia social y las actitudes negativas (Corrigan y Watson, 2002).

Las intervenciones creativas utilizan recursos como el cine, teatro, danza o arte para fomentar empatía y cambiar percepciones sobre la esquizofrenia.

Las intervenciones tecnológicas, emplean videos, foros en línea y redes sociales para crear conciencia y educar.

Las intervenciones terapéuticas, incluyen terapia cognitivo-conductual y grupos de ayuda mutua (GAM), buscando reducir el autoestigma y promover la inclusión social.

Las intervenciones de reforma implican modificar la legislación y las políticas para asegurar una mayor inclusión de las personas con problemas de salud

mental (PAHO, 2024). Derivaría en el desarrollo de recursos de apoyo formales que alivien la carga del estigma, por ejemplo con programas de capacitación laboral y reintegración social.

En la Argentina, la Ley 26.657 promueve la no discriminación, la inclusión y el respeto a los derechos de las personas con trastornos mentales, aunque no menciona explícitamente el estigma. El Plan Nacional de Salud Mental 2023-2027 se traza el objetivo de reducir el estigma mediante campañas de sensibilización y capacitación, con la participación de usuarios y familiares (Ministerio de Salud de la Nación, 2023).

La investigación en la Argentina sugiere que, si bien la educación puede reducir el estigma en la población general, fomentar el contacto en situaciones colaborativas dentro de la comunidad y permitir la interacción con personas en diversas etapas de recuperación podría ser más efectiva para disminuir el estigma entre los profesionales (Agrest et al., 2015).

43.2.4. Quién. Todo lo relativo a los responsables de la intervención

La investigación participativa basada en la comunidad implica reconocer la importancia de colaborar con las personas de la comunidad estigmatizada, como aquellos que padecen enfermedades mentales graves y quienes enfrentan estigma por asociación, junto con científicos y expertos en el área (Corrigan, 2016).

La expresión *Nihil de nobis sine nobis* (“Nada sobre nosotros sin nosotros”), que surgió en Europa Central durante la Ilustración, sostiene que las decisiones, políticas o acciones que afectan a un grupo deben contar con la participación de sus integrantes. Adoptada por movimientos de derechos de personas con discapacidad en todo el mundo, esta frase reivindica la inclusión y el respeto hacia las voces de quienes serán impactados por esas decisiones. Según Corrigan, los psiquiatras y proveedores de salud mental deben adoptar un papel de apoyo en la lucha contra el estigma de las enfermedades mentales, permitiendo que las personas con experiencia vivida lideren estos esfuerzos. La participación de estas comunidades es crucial para empoderarlas y corregir injusticias sociales. Las voces profesionales pueden aportar credibilidad y esperanza al promover historias de recuperación, mientras que su sensibilidad a los problemas de estigma mejora su efectividad como aliados en segundo plano (Corrigan, 2016).

En resumen, el estigma en la esquizofrenia es un proceso multidimensional que afecta todos los aspectos de la vida de quienes lo padecen, reforzando

la exclusión y la marginalización social, económica y psicológica, lo que subraya la necesidad urgente de intervenciones para combatirlo.

44. Aspectos médico-legales del paciente que padece esquizofrenia

44.1. El paciente que padece esquizofrenia en conflicto con la Ley Penal

El delito se define tradicionalmente como la conducta típica, antijurídica y culpable. Se acepta que la conducta es *típica* cuando la acción prohibida está contemplada dentro de una categoría o “tipo”. Por ejemplo: se hablará de homicidio cuando “el que matare a otro...”. Asimismo, no deben existir causas que justifiquen tal accionar, para que la misma sea considerada *antijurídica*. Por último, esa conducta típica y antijurídica tiene que haber sido motivada en el querer interno de ser llevada a cabo por parte del sujeto que la llevó adelante. A esto último, se lo denomina *culpabilidad*. En el Derecho se explica que quien comete una acción debe tener conciencia de la antijuridicidad típica y poseer la voluntad de dirigir su accionar hacia un fin (Donna, 2003).

En la investigación penal se procede entonces a establecer la tipicidad y la antijuridicidad de una conducta dada. Una vez que se cumplen en la investigación penal y procesal estos requisitos se pasa a analizar la culpabilidad del sujeto. Pero para imputarlo deberá dilucidarse si una persona dada tiene capacidad psicobiológica para ser culpable. Esto último es la imputabilidad y su opuesto es la inimputabilidad (Villanueva Cañadas, 2018).

La inimputabilidad es la incapacidad psicobiológica para comprender la criminalidad del acto y dirigir sus acciones al momento de los hechos (Villanueva Cañadas, 2018). Para lo cual un sujeto debe ser evaluado en forma interdisciplinaria a los fines de determinar el estado de las facultades mentales al momento de los hechos y si la afectación eventual de las mismas pudo haber impedido la comprensión y la dirección del accionar reprochado.

Si en la investigación penal se acreditan tales supuestos se procede a la acusación, a la imputación, a la investigación, a la defensa.

Los pacientes que padecen esquizofrenia pueden presentar al momento de los hechos una suficiente alteración de sus facultades mentales que afecten la capacidad para la culpa. Si el juez, sobre la base de testimonios y pericias dictamina la inimputabilidad, deberá interrogar acerca de la peligrosidad que pre-

sente tal sujeto a los fines de indicar una medida de internación, que se denomina medidas de seguridad.

Todo este proceder está estipulado en el Código Penal Argentino, artículo 34, inciso primero, cuyo texto dice (Baigún, Zaffaroni, Terragni, 1997):

"No son punibles: 1° El que no haya podido en el momento del hecho, ya sea por insuficiencia de sus facultades, por alteraciones morbosas de las mismas o por su estado de inconciencia, error, o ignorancia de hecho no imputable, comprender la criminalidad, o dirigir sus acciones.

En los casos de enajenación el Tribunal podrá ordenar la reclusión del agente en un manicomio, del que no saldrá, sino por resolución judicial, con audiencia del Ministerio Público y previo dictamen de peritos que declaren que desaparecido el peligro de que el enfermo se dañe a sí mismo o a los demás.

En los demás casos en los que se absolviera a un procesado por los causales de presente inciso, el tribunal ordenará la reclusión del mismo en un establecimiento adecuado hasta que se comprobare la desaparición de las condiciones que le hicieran peligroso."

Las medidas de seguridad, en este caso internamientos destinados a neutralizar un peligro social, son una consecuencia del positivismo criminológico y son muy criticadas por una parte de la doctrina. Cuando una persona es condenada por un delito, al momento mismo de la sentencia dictada por jueces se conoce el monto de la pena, conforme a una escala establecida en el Código Penal y cuya duración es predeterminada. En contraposición, las medidas de seguridad se establecen conforme al concepto de peligrosidad, son reclusiones destinadas a corregir la misma y que no buscan una mejoría en la salud del sujeto, adquieren duración indeterminada y no son establecidas por los jueces en función del bien jurídico dañado sino previo de dictámenes de peritos. Por eso se dice que las penas son penas camufladas. El Derecho Penal Argentino es de actos, al recluir por peligrosidad se critica que se incurre en derecho penal de autor (Zaffaroni, 2011).

La peligrosidad, que originariamente significó la perversidad constante y activa del delincuente, se transformó en un concepto que en la psiquiatría forense argentina se diagnóstica conforme a la fórmula de los 5 elementos de Cabello. De este modo deben considerarse: 1) diagnóstico 2) estadio de la misma, 3) personalidad, 4) violencia del acto cometido y 5) condiciones mesológicas (ambientales, psicosociales). Analizadas estas variables deben advertirse que, salvo el estadio de la enfermedad, las demás son constantes. Si el alta de un paciente que asesinó depende de

esta fórmula es muy difícil que profesionales de salud mental tengan margen para dictaminar el fin de la peligrosidad porque el paciente sigue padeciendo esquizofrenia, que seguirá asentando sobre la misma personalidad, con un acto violento cometido y con empeoramiento en general de las condiciones mesológicas (Toro Martínez, 2024; Cabello, 1981).

En nuestro medio, la Ley de Salud Mental utiliza una fórmula para autorizar las internaciones involuntarias basadas en la "situación de riesgo cierto e inminente". Esta concepción permite una aplicación más dinámica de la clínica del riesgo, más dependiente del contexto situacional y del estadio actual que de las características de base. Puede decirse que el riesgo tributa al contexto y al momento clínico mientras que la peligrosidad lo hace a la personalidad y al diagnóstico (Toro Martínez, 2011).

Existen normas procesales para las personas que experimentan un agravamiento en el proceso judicial, que permite declarar la demencia jurídica sobreviniente y que obliga al estado a suspender la continuación del juicio de modo transitorio y definitivo si la patología es irreversible (artículo 77 del CPPN) (Basilé, 2019).

Puede ocurrir que el paciente que padece esquizofrenia sea embaucado y forzado a firmar alguna documentación que lo perjudique patrimonialmente. Ese delito está reprimido por el Código Penal bajo la figura de circunvencción de incapaz (art. 174, inc. 2° C.P.) (Navarro y Leo, 2005).

44.2. El paciente que padece esquizofrenia en el Derecho Civil

El modelo social de la discapacidad: la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (CDPD) es un tratado internacional en el que se recogen los derechos de las personas con discapacidad, así como las obligaciones de los Estados partes integrantes en la Convención a los fines de promover, proteger y asegurar esos derechos.

La Asamblea General de las Naciones Unidas la aprobó el 13 de diciembre de 2006 y se abrió a la firma el 30 de marzo de 2006. Nuestro país la aprobó mediante ley 26.378, sancionada el 21/05/08, promulgada el 06/06/08 y publicada en el Boletín Oficial (BO) el 09/06/08 la CDPD y su protocolo facultativo. En 2014 recibió la jerarquización constitucional por parte del Congreso de la Nación (artículo 75, inciso 22 de la Constitución Nacional) (Toro Martínez, 2015).

Desde el modelo social de la discapacidad se asume que la raíz del problema no está en las condiciones individuales del sujeto sino en las limitaciones de la

sociedad para asegurar adecuadamente las necesidades de las personas, variando la misma según los distintos contextos procurando que las respuestas sociales sean proporcionadas desde el respeto a la igual dignidad inherente a su condición de persona y el respeto de su libertad.

El artículo 12 se titula: "Igual reconocimiento como persona ante la ley" y en sus primeros puntos establece que: "Los estados partes reafirman que las personas con discapacidad tienen derecho en todas partes al reconocimiento de su personalidad jurídica; los Estados Partes reconocerán que las personas con discapacidad tienen capacidad jurídica en igualdad de condiciones con las demás en todos los aspectos de la vida". De este modo la persona con discapacidad tiene derecho a la personalidad jurídica y a la capacidad jurídica en igualdad de condiciones (Toro Martínez, 2015).

El Código Civil Argentino adoptó el modelo social de la discapacidad y para los juicios en los que se establece la capacidad y restricciones a las mismas; se los denomina juicios de determinación de la capacidad. A continuación se transcriben tres artículos en donde se explica el régimen legal actual (Lorenzetti, 2020)

Art. 31: "Reglas generales. La restricción al ejercicio de la capacidad jurídica se rige por las siguientes reglas generales:

- a. la capacidad general de ejercicio de la persona humana se presume, aun cuando se encuentre internada en un establecimiento asistencial;
- b. las limitaciones a la capacidad son de carácter excepcional y se imponen siempre en beneficio de la persona;
- c. la intervención estatal tiene siempre un carácter interdisciplinario, tanto en el tratamiento como en el proceso judicial;
- d. la persona tiene derecho a recibir información a través de medios y tecnologías adecuadas a su comprensión;
- e. la persona tiene derecho a participar en el proceso judicial con asistencia letrada, que debe ser proporcionada por el Estado si carece de medios;
- f. deben priorizarse las alternativas terapéuticas menos restrictivas de los derechos y libertades."

Art. 32: "Persona con capacidad restringida y con incapacidad. El juez puede restringir la capacidad para determinados actos de una persona mayor de trece años que padece una adicción o una alteración mental permanente o prolongada, de suficiente gravedad, siempre que estime que del ejercicio de su plena capacidad puede resultar un daño a su persona o a sus bienes.

En relación con dichos actos, el juez debe designar el o los apoyos necesarios que prevé el artículo 43, especificando las funciones con los ajustes razonables en función de las necesidades y circunstancias de la persona.

El o los apoyos designados deben promover la autonomía y favorecer las decisiones que respondan a las preferencias de la persona protegida.

Por excepción, cuando la persona se encuentre absolutamente imposibilitada de interactuar con su entorno y expresar su voluntad por cualquier modo, medio o formato adecuado y el sistema de apoyos resulte ineficaz, el juez puede declarar la incapacidad."

Art. 43: "Se entiende por apoyo cualquier medida de carácter judicial o extrajudicial que facilite a la persona que lo necesita la toma de decisiones para dirigir su persona, administrar sus bienes y celebrar actos jurídicos en general."

En el Código Civil Argentino, la regla es la capacidad con grados de restricción, con explicitación de funciones y actos que se limitan procurando la mayor autonomía posible e instrumentando un sistema de apoyos que asista a quienes se le restrinjan las mismas en la toma de sus decisiones y de salvaguardias que evite excesos y faculte controles legales. La sentencia de restricción tendrá una duración máxima de 3 años. La incapacidad se reserva solo para aquellos casos en que la imposibilidad de expresión de una decisión no puede ser superada con ninguna tecnología debido a un severo impedimento (Lorenzetti, 2020).

44.3. El paciente esquizofrénico en la Ley Nacional de Salud Mental

El 25 de noviembre de 2010, el Congreso de la Nación Argentina sancionó la Ley Nacional de Salud Mental N° 26.657 (Ley de Salud Mental, 2010). Esta ley implicó un cambio radical en la conceptualización de la salud mental entendida como un proceso histórico, psicológico, biológico y social atravesado por la perspectiva de Derechos, estatuyó el abordaje interdisciplinario —lo que luego será refrendado por el artículo 31 del Código Civil y Comercial (2015)—, estipuló 2 tipos de internaciones (voluntarias e involuntarias basadas en el riesgo cierto e inminente), estableció plazos para la comunicación y control legal de las internaciones y la creación de un órgano de revisión, precisó la función de los jueces civiles e hizo una especificación acerca de la prescripción de psicofármacos que ha resultado muy polémica para la comunidad médica psiquiátrica. Esto fue señalado en la edición anterior y lo sigue siendo en la actualidad.

La LSM en el Capítulo 5 —Modalidad de Abordaje—, artículo 12, establece:

“La prescripción de medicación solo debe responder a las necesidades fundamentales de la persona con padecimiento mental y se administrará exclusivamente con fines terapéuticos y nunca como castigo, por conveniencia de terceros, o para suplir la necesidad de acompañamiento terapéutico o cuidados especiales. La indicación y renovación de prescripción de medicamentos solo puede realizarse a partir de las evaluaciones profesionales pertinentes y nunca de forma automática. Debe promoverse que los tratamientos psicofarmacológicos se realicen en el marco de abordajes interdisciplinarios”.

Posteriormente, en el decreto de reglamentación de la norma, el DR 603/13, el Poder Ejecutivo Nacional especificó: *“Debe entenderse que no solo la prescripción de medicamentos sino de cualquier otra medida terapéutica, indicada por cualquiera de los profesionales del equipo interdisciplinario, debe cumplir con los recaudos establecidos en el artículo 12 de la Ley N° 26.657. La prescripción de psicofármacos debe realizarse siguiendo las normas internacionales aceptadas por los consensos médicos para su uso racional, en el marco de los abordajes interdisciplinarios que correspondan a cada caso. La indicación y la renovación de prescripción de medicamentos solo puede realizarse a partir de las evaluaciones profesionales pertinentes realizadas de manera efectiva por médico psiquiatra o de otra especialidad cuando así corresponda”.*

Con respecto a la internación coactiva la LSM estipuló que debe ser de carácter excepcional y debe proceder cuando un equipo interdisciplinario de la institución que efectuará la admisión —constituido al menos por un médico y/o un psicólogo— dictamine la existencia de una situación de riesgo cierto e inminente de daño para sí y/o terceros (artículos 5 y 20). Esto correlaciona con el artículo 41 del Código Civil y Comercial de la Nación (Lorenzetti, 2020; LSM, 2010).

Por último, se señala que en su artículo 7 la ley estipula un piso mínimo de derechos de los pacientes:

Art. 7: “El Estado reconoce a las personas con padecimiento mental los siguientes derechos:

- a. Derecho a recibir atención sanitaria y social integral y humanizada, a partir del acceso gratuito, igualitario y equitativo a las prestaciones e insumos necesarios, con el objeto de asegurar la recuperación y preservación de su salud;*
- b. Derecho a conocer y preservar su identidad, sus grupos de pertenencia, su genealogía y su historia;*
- c. Derecho a recibir una atención basada en fundamentos científicos ajustados a principios éticos;*

- d. Derecho a recibir tratamiento y a ser tratado con la alternativa terapéutica más conveniente, que menos restrinja sus derechos y libertades, promoviendo la integración familiar, laboral y comunitaria;*
- e. Derecho a ser acompañado antes, durante y luego del tratamiento por sus familiares, otros afectos o a quien la persona con padecimiento mental designe;*
- f. Derecho a recibir o rechazar asistencia o auxilio espiritual o religioso;*
- g. Derecho del asistido, su abogado, un familiar, o allegado que éste designe, a acceder a sus antecedentes familiares, fichas e historias clínicas;*
- h. Derecho a que, en el caso de internación involuntaria o voluntaria prolongada, las condiciones de la misma sean supervisadas periódicamente por el órgano de revisión;*
- i. Derecho a no ser identificado ni discriminado por un padecimiento mental actual o pasado;*
- j. Derecho a ser informado de manera adecuada y comprensible de los derechos que lo asisten, y de todo lo inherente a su salud y tratamiento, según las normas del consentimiento informado, incluyendo las alternativas para su atención, que en el caso de no ser comprendidas por el paciente se comunicarán a los familiares, tutores o representantes legales;*
- k. Derecho a poder tomar decisiones relacionadas con su atención y su tratamiento dentro de sus posibilidades;*
- l. Derecho a recibir un tratamiento personalizado en un ambiente apto con resguardo de su intimidad, siendo reconocido siempre como sujeto de derecho, con el pleno respeto de su vida privada y libertad de comunicación;*
- m. Derecho a no ser objeto de investigaciones clínicas ni tratamientos experimentales sin un consentimiento fehaciente;*
- n. Derecho a que el padecimiento mental no sea considerado un estado inmodificable;*
- o. Derecho a no ser sometido a trabajos forzados;*
- p. Derecho a recibir una justa compensación por su tarea en caso de participar de actividades encuadradas como laborterapia o trabajos comunitarios, que impliquen producción de objetos, obras o servicios que luego sean comercializados.”*

45. Trastornos psiquiátricos y psicosis en personas en situación de calle: epidemiología y desafíos clínicos

Los trastornos mentales, incluidos los trastornos por consumo de sustancias, constituyen una de las principales causas de discapacidad a nivel global. Se estima

que aproximadamente mil millones de personas viven con algún trastorno mental en el mundo, generando un impacto económico anual superior a 2,5 billones de dólares (Vigo et al., 2016; World Health Organization, 2022). Paralelamente, la falta de vivienda representa un determinante social crítico de la salud: se calcula que hasta 100 millones de personas viven en situación de calle, mientras que más de 1.600 millones carecen de una vivienda adecuada (UN-Habitat, 2020).

Dentro de este contexto, las personas en situación de calle constituyen uno de los grupos poblacionales con mayor vulnerabilidad en salud mental. Diversos estudios epidemiológicos han documentado prevalencias sustancialmente más elevadas de trastornos psiquiátricos en comparación con la población general. Las estimaciones sugieren que entre 25 % y 50 % de las personas sin hogar presentan algún trastorno mental, alcanzando cifras cercanas al 90 % en individuos que viven crónicamente en la calle (Fazel et al., 2008; Ayano et al., 2019). La presencia de enfermedad mental en esta población se asocia con mayor riesgo de discapacidad funcional, mortalidad prematura —incluyendo suicidio— y muertes relacionadas con enfermedades médicas y consumo de sustancias (Fazel et al., 2014; Gutwinski et al., 2021).

La relación entre trastornos mentales y falta de vivienda es compleja y bidireccional. Los trastornos psiquiátricos graves pueden favorecer procesos de exclusión social que culminan en la pérdida de vivienda, mientras que la experiencia de vivir en la calle constituye un potente factor estresante capaz de precipitar o exacerbar síntomas psiquiátricos. Este fenómeno se ve mediado por múltiples determinantes sociales de la salud, entre ellos pobreza, escasez de vivienda asequible, trayectorias institucionales, estigma y discriminación estructural (Fazel et al., 2014; World Health Organization, 2022). Como consecuencia, la situación de calle se asocia con profundas desigualdades en salud, incluyendo mayor carga de enfermedad, menor esperanza de vida y utilización desproporcionada de servicios sanitarios de emergencia (Aldridge et al., 2018).

Entre los trastornos psiquiátricos presentes en esta población, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos destacan por su elevada frecuencia y por el impacto clínico asociado. Las estimaciones de prevalencia de esquizofrenia en personas en situación de calle varían ampliamente entre estudios, con rangos que oscilan entre 2 % y 60 %, reflejando heterogeneidad metodológica y contextos socioeconómicos diversos (Ayano et al., 2019). No obstante, las estimaciones agrupadas disponibles sugieren una carga de enfermedad sus-

tancialmente mayor que en la población general. En un metaanálisis que incluyó 31 estudios, Ayano y colaboradores (2019) estimaron una prevalencia de 21,2 % para cualquier psicosis, 10,3 % para esquizofrenia, 2,5 % para trastorno esquizofreniforme y 3,5 % para trastorno esquizoafectivo, cifras que superan ampliamente la prevalencia global estimada de esquizofrenia en la población general (~0,4 %) (Charlson et al., 2018).

Además de su elevada prevalencia, los trastornos psicóticos en personas en situación de calle se caracterizan por trayectorias clínicas más complejas y peores resultados en salud. Estudios realizados en servicios de urgencias psiquiátricas han demostrado que la mayoría de los pacientes sin hogar con psicosis ya habían sido previamente diagnosticados con enfermedad mental grave, lo que sugiere que la situación de calle puede reflejar rupturas en la continuidad del cuidado y en el vínculo con los servicios de salud mental (Cougnaud et al., 2006). Estos hallazgos resaltan la importancia de desarrollar estrategias asistenciales integradas que articulen los sistemas de salud mental con dispositivos sociales y de vivienda.

Evidencia más reciente sugiere, además, la presencia de retrasos diagnósticos significativos y duraciones prolongadas de psicosis no tratada en personas sin hogar con esquizofrenia. Estos retrasos no parecen explicarse por variables clínicas como el consumo de sustancias o el perfil sintomático, sino más bien por barreras estructurales en el acceso al sistema sanitario (Handest et al., 2025). Tales resultados ponen de relieve la necesidad de adaptar los servicios de salud mental para mejorar la detección precoz y el tratamiento oportuno de los trastornos psicóticos en esta población.

La situación de calle también se ha identificado como un factor de riesgo relevante en jóvenes con primer episodio de psicosis (PEP). En un estudio longitudinal realizado en un programa de intervención temprana en psicosis en Montreal, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes había experimentado episodios de falta de vivienda. Estos individuos presentaron mayor carga de adversidad temprana, mayor prevalencia de trastornos por consumo de sustancias y peores resultados clínicos y funcionales a los dos años de seguimiento (Lévesque et al., 2020). De manera consistente, revisiones recientes sugieren que la convergencia entre PEP y situación de calle define un subgrupo clínico particularmente vulnerable, caracterizado por la acumulación de factores de riesgo sociales y clínicos que impactan negativamente en la evolución de la enfermedad (Lewczyk et al., 2025).

En conjunto, la evidencia disponible indica que la situación de calle y los trastornos psicóticos conforman una intersección crítica entre salud mental, desigualdad social y políticas públicas. Una mejor comprensión de la epidemiología y de los determinantes asociados a la esquizofrenia y otras psicosis en personas sin hogar resulta esencial para el desarrollo de estrategias de intervención integradas, políticas de vivienda con apoyo y modelos de atención comunitaria, orientados a mejorar los resultados clínicos y sociales de esta población altamente vulnerable.

En este consenso, el panel de expertos considera que los hospitales especializados en psiquiatría, así como los servicios de salud en general, desempeñan un papel central en la identificación, atención y seguimiento de las personas con esquizofrenia que se encuentran en situación de calle. En este sentido, se enfatiza la necesidad de fortalecer dispositivos asistenciales que permitan garantizar la continuidad del cuidado, el acceso al tratamiento y la articulación con redes comunitarias. Asimismo, se destaca que el abordaje efectivo de esta problemática requiere necesariamente del trabajo coordinado con políticas públicas de salud y programas de asistencia social orientados a la inclusión social y al acceso a soluciones habitacionales, con el objetivo de promover un abordaje integral de esta población altamente vulnerable.

46. Familiares de personas con esquizofrenia: un componente crítico en la prevención de recaídas²

46.1. El desafío del cuidado en salud mental

Los trastornos mentales severos como la esquizofrenia requieren atención sanitaria oportuna, continua e interdisciplinaria para afrontar los síntomas y las dificultades que pueden presentarse en el funcionamiento cotidiano, para promover una vida plena.

Las personas con esquizofrenia necesitan cuidados de sus familiares directos, como padres, hermanos e hijos, especialmente durante las etapas más severas de la enfermedad. Con relación a ello, la reforma psi-

quiátrica que se está llevando a cabo en la Argentina, mediante la adecuación de los servicios de salud mental a la Ley Nacional de Salud Mental, promovió la integración comunitaria de las personas con trastornos mentales y el respeto de sus derechos humanos; para llevarlo adelante se transfirieron los cuidados a las familias, quienes debimos comprometernos aún más en cuidar a nuestros seres queridos. Sin embargo, esto presenta un desafío significativo: la mayoría de las familias no están capacitadas para desempeñar esta función, ya que carecen de los conocimientos y habilidades necesarios para comprender y manejar las problemáticas asociadas a sus familiares con un trastorno mental severo.

Los cuidadores familiares nos encargamos de monitorear su estado mental, procurar el acceso a los tratamientos, asegurar la adherencia a la medicación, estimular la asistencia a citas médicas y psicológicas, afrontar los síntomas disruptivos, proporcionar apoyo emocional y práctico, mantener una rutina familiar estable y gestionar los gastos del tratamiento, sin desatender el propio autocuidado. Este rol conlleva un gran estrés, fatiga, agotamiento, sentimientos de culpa y enojo, y afecta la salud física y mental del responsable de los cuidados. La sobrecarga del cuidador puede deteriorar el funcionamiento familiar, la vida social y la capacidad financiera, y disminuir así su competencia para prevenir y resolver crisis de la persona con esquizofrenia, aumentando el riesgo de recaídas y creando un ciclo negativo que afecta a ambas partes.

Entendemos que los familiares tienen una influencia *determinante* en el proceso de recuperación de las personas con esquizofrenia. Por lo tanto, es necesario analizar de qué manera estas experiencias y vivencias pueden afectar la salud de la persona con esquizofrenia y de su cuidador; para promoverlas, si es que la afectan positivamente, tanto como para evitarlas, si lo hicieran negativamente.

46.2. Necesidades insatisfechas de capacitación de los familiares

Los familiares de personas con esquizofrenia tenemos una gran necesidad de capacitación en varios aspectos: en cuanto a la enfermedad y su tratamiento, en

2. Este acápite fue producido por la Asociación de Ayuda de Familiares de personas con Esquizofrenia de La Plata. Sus autores agradecen especialmente el apoyo de los doctores Pedro Gargoloff y María Delia Michat, así como la participación de la Magister en Comunicación Marianela Suárez, por la revisión y adaptación del texto. Este documento se desarrolló con base en los intercambios de experiencias entre familiares de personas con esquizofrenia en las reuniones de ayuda mutua, en la capacitación de los familiares en los encuentros de psicoeducación familiar de profesionales colaboradores de Asociación de Ayuda de Familiares de personas con Esquizofrenia y en las interacciones entre las 12 asociaciones de familiares mencionadas.

las estrategias para afrontar las manifestaciones de la enfermedad, y también en lo que respecta a nuestro propio cuidado y empoderamiento.

Entendemos que la participación activa y positiva de la familia es esencial para promover la recuperación, y prevenir o alertar sobre el empeoramiento del trastorno. Este apoyo es vital para el bienestar de la persona afectada, ya que proporciona un entorno estable y comprensivo que favorece la adherencia y sostenimiento del tratamiento y la mejora general de la salud mental.

De otro modo, sin la capacitación adecuada, es muy posible que los familiares tengamos una influencia negativa en la salud de una persona con esquizofrenia, pues se actúa muchas veces con una convicción errónea de cómo se lograría un manejo mejor de su trastorno. A continuación, revisaremos situaciones y ejemplos que influyen negativamente la salud de una persona con un trastorno mental severo como la esquizofrenia, tomados del intercambio de nuestra propia experiencia y aportes de encuentros de psicoeducación:

- Situaciones familiares en contexto de *alta emoción expresada*. Muchas veces, los familiares expresan, dentro y fuera del entorno familiar, altos niveles de crítica, hostilidad o sobreenvolvimiento emocional. Esto suele redundar en un aumento de estrés en todos los integrantes del grupo familiar. Algunos estudios han demostrado que las personas con esquizofrenia que viven en entornos familiares con alta "emoción expresada" tienen una mayor probabilidad de recaídas y peores resultados en el tratamiento (George, 1986).
- Situaciones de violencia y abuso. En casos más graves, algunas personas pueden experimentar violencia o abuso por parte de sus familiares, lo que tiene efectos devastadores en su salud mental y física. La violencia doméstica y el abuso emocional son riesgos significativos que deben ser monitoreados y abordados.
- Situaciones de falta de privacidad y respeto. No respetar la privacidad de la persona con esquizofrenia, como revisar reiteradamente sus pertenencias o conversaciones privadas, puede disminuir la confianza y aumentar el estrés. Sentirse constantemente vigilada puede llevar a la persona a un aumento de la ansiedad y a la desconfianza en el entorno familiar.
- Situaciones de estimulación excesiva y expectativas no realistas. A veces, los familiares pueden abrumar a la persona con trastorno mental severo con demasiada información o altas expectativas sobre su recuperación. Esto puede generar ansiedad y hacer que el paciente se sienta incapaz de cumplir con las expectativas, pudiéndose llevar a mayor desesperanza.
- Situaciones familiares de desinformación y estigma. Otras veces los familiares que no conocen bien las manifestaciones de la esquizofrenia o que creen en mitos pueden tratar a la persona con esquizofrenia de manera inapropiada. La recomendación es evitar culpabilizar al paciente por su condición o minimizar sus síntomas, no hablar abiertamente de lo que le pasa, ya que puede provocar su aislamiento social y el empeoramiento de su salud mental.
- Escenarios familiares de negación de la enfermedad. Cuando los familiares niegan o minimizan la existencia de la esquizofrenia, la persona afectada puede sentirse invalidada y menos inclinada a buscar o seguir un tratamiento adecuado. La negación también puede llevar a la falta de apoyo para manejar los síntomas y cumplir con los tratamientos.
- Contextos de familiares con falta de comprensión de la importancia del tratamiento. En variadas ocasiones, los familiares no entienden la importancia de la medicación o de otras terapias. Desalentar su uso o acordar en suspenderlas son factores críticos que incidirán en un empeoramiento de los síntomas y conducirá a las recaídas. Por ejemplo, algunos pueden persuadir a la persona con trastorno mental severo para dejar la medicación debido a malentendidos sobre sus efectos secundarios.
- Ámbitos familiares donde falta un apoyo social adecuado y la red social personal es escasa. Si los familiares no brindan el apoyo emocional y práctico que la persona vulnerable necesita, puede comprometer su recuperación. Por ejemplo, no proporcionar un entorno estable, sin estrés, puede resultar en un aumento de los síntomas y mayor riesgo de recaídas.
- Situaciones de intervenciones familiares invasivas o controladoras. Algunos miembros de la familia pueden intentar controlar excesivamente la vida de su familiar con esquizofrenia, tomando, aun cuando el paciente está en condiciones de hacerlo, decisiones sin su consentimiento, o restringiendo su autonomía. Esto puede generar resentimiento y reducir la motivación del paciente para participar en su propio tratamiento.
- Situaciones de sobrecarga del cuidador. Los cuidadores que están sobrecargados y estresados

pueden, sin querer, proyectar su frustración y agotamiento en los otros, pudiendo suscitar interacciones negativas y un ambiente familiar tenso que no es propicio para la recuperación.

Las situaciones detalladas anteriormente son algunas de las problemáticas surgidas en la convivencia con una persona con trastorno mental severo, en general, producto de su desinformación y la falta de habilidades de identificación de situaciones vinculares críticas para poder afrontarlas adecuadamente.

46.3. Los familiares como población de riesgo

Los cuidadores familiares enfrentamos cotidianamente desafíos y lidiamos con altos niveles de estrés. Nuestra función es insustituible y conlleva un importante compromiso de nuestra salud física y mental, por lo que es crucial reconocer y abordar nuestras necesidades, proporcionándonos el apoyo necesario para prevenir el agotamiento y garantizar nuestro bienestar, ya que la salud de todos los cuidadores es directamente proporcional a su capacidad para ofrecer apoyo efectivo y continuo.

La atención proporcionada por los miembros de la familia es la forma de apoyo más frecuente, pero a pesar de ello, a menudo, *no se reconoce formalmente como parte del enfoque del tratamiento*. Es importante que las políticas de salud y los programas de tratamiento reconozcan y valoren el papel de la atención de las familias ofreciendo recursos y apoyo adecuados.

Dentro de nuestras principales necesidades objetivas se encuentra el apoyo económico, de manera de asegurar el acceso a los recursos sanitarios para el tratamiento de la esquizofrenia y tener una psicoeducación familiar sostenida.

46.4. La importancia de integrar a los familiares con responsabilidad de cuidados en el abordaje de las personas con esquizofrenia, la tríada terapéutica, el triálogo y la alianza terapéutica

La *alianza terapéutica* entre el equipo de salud mental, el paciente y su familia es fundamental para un tratamiento eficaz. Esta relación debe basarse en la toma de decisiones compartidas y en las preferencias informadas del paciente, lo cual garantiza que el tratamiento sea personalizado y adecuado a las necesidades específicas de cada individuo. Esta alianza terapéutica crea un espacio de confianza y cooperación que es esencial para el éxito del tratamiento.

La participación de los familiares de personas con esquizofrenia en las decisiones y entrevistas con el

equipo tratante es crucial para fortalecer esta alianza, ya que mejora la adherencia y efectividad del tratamiento.

Debe considerarse como fundamental involucrar a los familiares, ya que podemos proporcionar información valiosa sobre el comportamiento y el estado mental del paciente en su entorno cotidiano, lo cual puede ayudar al equipo tratante a ajustar y personalizar el plan de tratamiento de manera precisa. Además, la participación en entrevistas y decisiones médicas no solo nos permite entender mejor la enfermedad y las estrategias de manejo, sino que también nos brinda la oportunidad de expresar nuestras preocupaciones y expectativas.

Este intercambio de información y perspectivas entre la familia y los profesionales de la salud crea un entorno de colaboración que beneficia, tanto al paciente como a sus cuidadores. Además, el involucramiento de la familia en las decisiones médicas puede reducir el estrés y la ansiedad que sentimos bajo nuestro rol de cuidadores, proporcionando un sentido de control y participación en el proceso de tratamiento. Esto, a su vez, mejora nuestra capacidad para proporcionar un apoyo efectivo y sostenido al paciente, promoviendo su estabilidad y recuperación.

El término *tríada terapéutica* designa al grupo conformado por el equipo tratante, los cuidadores familiares y la persona con esquizofrenia, crítica para la asistencia de la salud mental. La palabra *triálogo* es precisamente el intercambio multidireccional entre los integrantes de esta tríada, estableciendo un lazo que es tan fecundo en el tratamiento que debiera ser una estrategia esencial en el cuidado de la persona con esquizofrenia.

46.5. Grupos de apoyo/Ayuda mutua: el componente fundamental de la red social de apoyo

La participación en Grupos de apoyo/Ayuda mutua o GAM es una práctica esencial para las familias de personas con esquizofrenia. Estos grupos nos proporcionan un espacio para compartir experiencias, recibir apoyo emocional y obtener asesoramiento práctico. La interacción con otras familias que enfrentan desafíos similares es una fuente invaluable de contención, permitiéndonos acceder a estrategias efectivas para el manejo cotidiano de la enfermedad y las necesidades de las personas con esquizofrenia.

Nuestra Asociación de Ayuda de Familiares de personas que padecen Esquizofrenia (AAFE) es una organización sin fines de lucro, sita en la ciudad de La

Plata, Provincia de Buenos Aires, que se halla inscrita en la Dirección de Personería Jurídica de provincia de Buenos Aires con n° 22994. En la Argentina conocemos doce asociaciones de familiares de personas con esquizofrenia en actividad, además de AAFE:

- Asociación Cordobesa de Ayuda a la Persona Portadora de Esquizofrenia y su familia (ACAPEF) de Córdoba.
- Asociación Jujeña de Ayuda a la Persona con Esquizofrenia y su Familia (AJUPEF) de Jujuy.
- Asociación de Familiares de Personas con Esquizofrenia de Mar del Plata (AFPEM).
- Asociación Argentina de Ayuda a la Persona que padece Esquizofrenia y su Familia (APEF) de CABA.
- Asociación de Ayuda a Personas con Enfermedad Mental y su Familia (APEMYF) de Catamarca.
- Asociación Mendocina de Familiares de Pacientes Esquizofrénicos (AMFE).
- Unión de la Comunidad por la Salud Mental (UCOSAM) de Tandil.
- Fundación de Esquizofrenia de Tucumán (FUNDESTUC).
- Asociación Santafesina de Apoyo a las Personas con Trastornos Mentales (ASAPEM).
- Grupo de Allegados de Personas con Enfermedades Mentales (GAPEM) de Bariloche.
- Lazos Familiares Pampeanos (LFP) de General Pico.

Estos grupos, al igual que AAFE, se basan en principios de apoyo entre pares, de ayuda mutua, y son esenciales para proporcionar un espacio seguro donde todos los participantes podemos abordar nuestras preocupaciones y adquirir estrategias efectivas para sobrellevar diferentes circunstancias. Según un estudio cualitativo realizado en familias de personas con discapacidad psicosocial, los familiares indicaron que los GAM cumplen cuatro importantes funciones: apoyo y orientación, educación, ampliación y mejora de la red social, como así también “dar futuro a la persona con discapacidad psicosocial a través del familiar”.

El funcionamiento de un GAM, como en el caso de AAFE, se estructura a través de varios componentes clave: encuentros grupales, chat grupal, participación social en temas relacionados con estigma y legislación, organización de ciclos de charlas de psicoeducación familiar que abordan temas de interés surgidos en los encuentros grupales, entre los más relevantes. Es en los encuentros donde se produce el intercambio de experiencias entre pares, y se llevan a cabo las reuniones pe-

riódicas, ya sean semanales, quincenales o mensuales, que pueden ser presenciales o virtuales. Su regularidad garantiza una continuidad en el apoyo y en el intercambio de información y experiencia entre los participantes. Los encuentros pueden contar con un moderador que, en general, es un miembro experimentado del grupo, además de contar, en algunos GAM, con un profesional de la salud mental. El facilitador asegura un ambiente respetuoso y enfocado, permitiendo que varios de los participantes tengan la oportunidad de expresarse y ser escuchados, basándose en las normas de interacción del grupo. Esta moderación es crucial para mantener su efectividad y propósito.

Durante los encuentros, compartimos nuestras vivencias, desafíos, fracasos y éxitos en el cuidado de nuestros familiares con esquizofrenia. Este intercambio no solo brinda contención y empatía, sino que también proporciona estrategias prácticas que otros miembros pueden aplicar en sus propias situaciones problemáticas. Aprender de las experiencias de otros es un componente vital para el manejo de la enfermedad, constituyéndose en un medio informal, pero altamente efectivo, al brindar psicoeducación a los familiares.

Otro recurso muy importante de AAFE es el chat grupal en la plataforma WhatsApp, al que pertenecen cientos de familiares (461 miembros al mes de julio de 2024), donde realizamos intercambios, ofreciéndonos soporte entre pares, todos los días y a toda hora.

También cumple funciones vitales de apoyo emocional, intercambio de información, asesoramiento práctico, y educación continua. Los temas abordados son variados y profundos, ya que se exponen las complejidades del manejo de la esquizofrenia y las diversas necesidades de las familias en sus distintas ubicaciones geográficas. Este intercambio de conocimientos es necesario para que los familiares podamos identificarnos y responder adecuadamente a los cambios en el estado de nuestros seres queridos.

Uno de los temas más discutidos es el manejo de síntomas, y es por ello que compartimos estrategias para reconocerlos y manejarlos. Comentarios de este estilo son frecuentes: “No hace nada. Le propuse de todo. Pero a todo dice que no, se queda en su habitación con el teléfono. Es un cómodo.”

Otro tema central es la adherencia al tratamiento. Los miembros del grupo ofrecemos consejos prácticos frente a planteos como el siguiente: “Mi papá dice que no necesita ninguna medicación, y tampoco realizar las consultas con su psiquiatra. Es muy difícil ayudarlo con tanta resistencia que opone.” Mantener una adherencia estricta al tratamiento es esencial para prevenir

recaídas y mejorar la estabilidad.

La identificación de señales tempranas de crisis y recaídas es un aspecto crucial discutido en estos grupos. Por ello, compartimos cómo detectar los primeros indicios de una crisis y los pasos que deben tomarse para intervenir de manera efectiva, del estilo: “Hace algunas noches que mi hijo no duerme, deambula por la casa, está irritable y se aísla. Es parecido a cuando lo tuvimos que internar”. Este conocimiento es indispensable para mitigar las crisis antes de que se agraven. Toda familia debiera poder contar con un plan de crisis personalizado.

El apoyo psicosocial es otro tema de gran importancia. En nuestros encuentros, discutimos técnicas para mejorar la calidad de vida del familiar a través del fomento de actividades sociales y recreativas. “Ella por su propia motivación no hace nada, pero cuando le digo que me acompañe a caminar un rato, viene. No charlamos mucho, pero hacemos ejercicio y nos hacemos compañía”. Estas actividades no solo benefician al familiar, sino que también alivian parte del estrés de nuestra función de cuidadores.

Por tanto, el cuidado del cuidador es un tema recurrente, por lo que compartimos estrategias para mantener el bienestar físico y mental. En las reuniones o en el chat aparecen comentarios similares a este: “Hace años que no sabemos lo que es vacacionar. Pasamos del hospital a una especie de calma, hasta la nueva internación. Este ciclo me deja muy cansada. Sólo quisiera poder descansar unos días”. La importancia del autocuidado es acentuada, ya que el agotamiento puede tener un impacto negativo, tanto en el cuidador como en el que es cuidado.

Los derechos y recursos disponibles son también un foco de discusión. “No nos ofrecieron hacer el CUD (Certificado Único de Discapacidad), dijeron que iba a ser muy estigmatizante dado que recién empezaba la enfermedad. Pero no me cubren los tratamientos y no podemos pagarlos. Un familiar me preguntó si habíamos probado con un hospital de día, pero yo no sabía lo que era eso”. Los miembros del grupo intercambiamos información sobre los derechos legales de las personas con esquizofrenia y sus familias, así como sobre los recursos disponibles en la comunidad, tales como servicios de salud mental, asistencia financiera, programas de apoyo, beneficios sociales y otros recursos comunitarios disponibles. Esta red de información y recursos es invaluable para los familiares que buscan apoyo adicional.

El apoyo emocional es un pilar fundamental de los GAM, es donde se encuentra contención sabiendo que no estamos solos y que otros entienden nuestros

desafíos. Esta empatía y el sentido de comunidad y pertenencia pueden reducir significativamente el estrés y la sensación de aislamiento que frecuentemente experimentamos los cuidadores de personas con enfermedades mentales.

La confidencialidad es un principio fundamental en los GAM. Lo que se discute en las reuniones se mantiene privado, creando un espacio seguro donde podemos hablar abierta y honestamente, sin miedo a ser juzgados. Este aspecto es crucial para la confianza y la eficacia del grupo.

Sumado a esto, la participación en los GAM nos empodera para abogar por los derechos de nuestros familiares y por los de sus cuidadores. Por tanto, dentro de estos grupos también nos involucramos en actividades de defensa y sensibilización pública, trabajando para mejorar las políticas y servicios relacionados con la salud mental. Este empoderamiento contribuye a un cambio positivo en la percepción y el manejo de las enfermedades mentales en la sociedad, y se intenta así reducir el estigma que, desgraciadamente, es habitual. Como familiares cubrimos roles sociales de extrema importancia al incorporarnos a los grupos de apoyo, permitiéndonos interactuar con profesionales y estudiantes de la salud mental, motivándonos a participar en iniciativas sociales y gubernamentales más amplias para combatir el estigma y la desinformación sobre enfermedades mentales.

AAFE es un claro ejemplo de un GAM que opera bajo estos principios, ya que proporciona un espacio para compartir y aprender. A su vez, la asociación trabaja para sensibilizar al público y abogar por mejores políticas de salud mental en la Argentina, desempeñando un papel crucial en el apoyo a las familias.

Al igual que lo hacen otros GAM, AAFE organiza y brinda charlas informativas y recursos educativos. Se invita a los profesionales de la salud mental y afines para hablar sobre temas relevantes, como el manejo de síntomas, investigaciones recientes, tratamientos disponibles y técnicas de autocuidado para los cuidadores.

46.6. Psicoeducación familiar como recurso transversal

El término *psicoeducación* y su aplicación en el tratamiento de trastornos mentales como la esquizofrenia, están estrechamente vinculados al concepto de emoción expresada, que mencionamos en el punto 2. Término desarrollado durante los años 50 y 60 en investigaciones pioneras que determinaron que los niveles altos de emoción expresada en las familias estaban asociados con tasas más altas de recaídas en pacientes con esquizofrenia. Este hallazgo condujo al desarrollo de

intervenciones psicoeducativas, cuyo objetivo es reducirla y proporcionar a los familiares información sobre la enfermedad, enseñándoles habilidades de comunicación y manejo del estrés, mejorando su capacidad para apoyar adecuadamente al paciente. Estas investigaciones sentaron las bases para numerosos programas de psicoeducación que hoy se utilizan globalmente.

La psicoeducación puede dirigirse a la persona afectada con un trastorno mental, a su familia y a la comunidad. En el caso de la esquizofrenia ha resultado más eficaz para reducir recaídas y orientar a los familiares, ya que es una herramienta clave para capacitar y equipar a los miembros del entorno del paciente con el conocimiento y las habilidades necesarias para apoyar eficazmente a sus seres queridos.

La evidencia respalda que la psicoeducación familiar es esencial para mejorar los resultados terapéuticos en esquizofrenia, al empoderar a la familia y fomentar un enfoque colaborativo de cuidado.

Los profesionales a cargo de los encuentros de psicoeducación familiar nos informaron que los principales tópicos abordados en los programas para capacitarnos se agrupan en cuatro áreas: la comprensión de la enfermedad y sus tratamientos, las habilidades de convivencia con los síntomas y otras situaciones vinculadas a la enfermedad, nuestro autocuidado y el empoderamiento del familiar.

Siendo familiares con responsabilidades de cuidados, sabemos que nuestros seres queridos con esquizofrenia, como también sucede en muchas otras enfermedades físicas y mentales crónicas, pueden tener una vida plena. Para ello se requiere el oportuno e integral tratamiento a largo plazo, el involucramiento de familiares capacitados, el acceso a los cuidados según necesidades educativas, laborales, recreacionales, etc. Una vida plena significa: trabajar, estudiar, tener pareja e hijos, vivir de forma independiente, mantener vínculos activos con amigos, gozar de las actividades recreacionales, utilizar placenteramente su tiempo libre, disfrutar de su vida y de la compañía de seres queridos. Es decir, las personas con esquizofrenia pueden llevar una vida satisfactoria e integrada a la sociedad, en bienestar, centrada en su autovalimiento y el respeto a sus derechos. El hecho de que, en algunos períodos, como ocurre durante las recaídas severas, requieran cuidados especiales para alcanzar una vida satisfactoria consigo mismo y los demás, debe interpretarse como un apoyo a la diversidad, nunca como una minusvalía.

46.7. Psicoeducación familiar en esquizofre-

nia

La psicoeducación familiar en esquizofrenia se comprende como el proceso de capacitación a familiares o allegados con funciones de cuidadores de personas con esquizofrenia. El objetivo es reducir la brecha de conocimiento entre la información habitualmente disponible y la información escasa o errónea que tiene el familiar/cuidador para ejercer un rol efectivo en sus responsabilidades.

Las áreas que cubre son cuatro:

- Comprender la esquizofrenia y sus tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales; conocer sobre el estigma y la discriminación asociada a los trastornos mentales.
- Incorporar habilidades para una convivencia y afrontamientos satisfactorios en temas como síntomas positivos y negativos; prevenir y resolver las crisis, afrontar las conductas de alto riesgo y problemas de adherencia al tratamiento. Incorporar habilidades para una comunicación efectiva, optimizar la red social de apoyo y adoptar estrategias para la prevención de recaídas.
- Conocer sobre el autocuidado del familiar, gestionar un satisfactorio funcionamiento de la “unidad familiar” y las técnicas de manejo de estrés para evitar el síndrome del cuidador.
- Lograr el empoderamiento al conocer los derechos y obligaciones de los familiares, programas y dispositivos de asistencia y apoyo social.

46.8. Documentos educativos disponibles para los familiares con involucramiento de AAFE

Los recursos de capacitación de los familiares, a nivel formal dentro del circuito terapéutico, son muy escasos e insuficientes. Solo se accede mediante la búsqueda de parte de los cuidadores y las recomendaciones de otros familiares en las redes sociales, debido a que pocos miembros del equipo terapéutico ofrecen estas alternativas de capacitación. Ante esta realidad y con el fin de producir bibliografía local adaptada al medio, con *involucramiento en su redacción y revisión de AAFE*, se han desarrollado cinco iniciativas de gran utilidad para los familiares, que ofician de recursos educativos disponibles en forma gratuita (enlaces al final de Referencias bibliográficas): “Vivir sin Recaídas” (que es el más importante), dos capítulos sobre “Psicoeducación Familiar en Esquizofrenia” en dos manuales, “Las palabras importan”, con recomenda-

ciones a los medios de comunicación sobre cómo tratar los temas de salud mental y “El estigma y discriminación asociados a trastornos mentales”.

El manual *Vivir sin recaídas: Recomendaciones para los familiares de personas con esquizofrenia* aborda de manera exhaustiva la importancia del apoyo familiar en el manejo de la esquizofrenia. Destaca la necesidad de identificar factores de riesgo de recaídas, como el incumplimiento del tratamiento y la falta de conciencia de la enfermedad. Propone un modelo de prevención en tres fases: primaria, secundaria y terciaria, con estrategias específicas para cada etapa. Resalta la importancia de la psicoeducación familiar y rehabilitación psicosocial para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Además, enfatiza la necesidad de detectar tempranamente signos de recaída y establecer planes de acción. El manual subraya la importancia de la comunicación efectiva, el apoyo emocional y la colaboración con el equipo médico en el manejo de la enfermedad. Ofrece pautas para desarrollar un plan farmacológico de contingencia y considerar las decisiones previas del paciente. Enfatiza la importancia de evitar períodos sin tratamiento, ya que puede complicar la evolución de la enfermedad. Destaca la importancia del tratamiento integral, el seguimiento a largo plazo y el acceso a cuidados adecuados para que las personas con esquizofrenia puedan llevar una vida plena e integrada en la sociedad.

El tema “Psicoeducación Familiar en Esquizofrenia” está contenido en dos manuales: uno para estudiantes de grado de la Cátedra de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Córdoba, de 2020, y el posterior, un documento desarrollado por profesionales latinoamericanos vinculados a APAL, contenido en el manual *Psicoeducación para familiares y cuidadores de pacientes con trastorno mental establecido*. Este último es un valioso aporte a temas clave en la psicoeducación familiar, que inicia con material para comprender la esquizofrenia y sus tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales. Continúa explorando habilidades para una convivencia y afrontamientos satisfactorios en temas como: síntomas positivos y negativos, conductas de alto riesgo, problemas de adherencia al tratamiento, habilidades de comunicación efectiva, optimización de la red social de apoyo y prevención de recaídas. Culmina con temas de autocuidado del familiar y empoderamiento, destacando las experiencias de la familia en la convivencia con una persona con esquizofrenia, y las técnicas de manejo de estrés para evitar el síndrome del cuidador, así como los derechos y obligaciones de los familiares.

El manual *Las palabras importan. ¿Cómo comunicar temas de Salud Mental? Recomendaciones para expresarse asertivamente* señala que la comunicación es un pilar esencial en la sociedad y desempeña un papel significativo en el proceso educativo y en el desarrollo social, por lo que es fundamental orientar a la comunidad en aspectos comunicacionales clave y en el desmantelamiento de mitos. A través de recomendaciones aplicables a diversos contextos comunicacionales, abarca aspectos prácticos como el enfoque, el uso de imágenes y el lenguaje adecuado, incluyendo la terminología recomendada.

Finalmente, otro material que se comparte entre los familiares es el artículo “El estigma y discriminación asociados a trastornos mentales”, de utilidad para comprender este problema y conocer cómo afrontarlo.

46.9. Conclusiones

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico y severo que afecta a millones de personas en todo el mundo. Los miembros de la familia de personas que padecen trastornos mentales severos desempeñamos un papel crítico en su cuidado y apoyo. Afrontamos nuestro rol de cuidadores informales sin capacitación profesional previa ni remuneración, y pese a ello desempeñamos un papel esencial en el bienestar de la persona afectada con esquizofrenia, influyendo directamente sobre su salud, tanto positiva como negativamente.

Los GAM resultan ser espacios de referencia insustituibles para el familiar con responsabilidad de cuidados como parte de la red social de contención y apoyo e intercambio de experiencias entre pares, al tener en cuenta que el acto de cuidar en forma más o menos permanente a un familiar con esquizofrenia, puede poner en riesgo la salud del cuidador, si este no se apoya en el autocuidado.

El *triálogo*, es decir, el intercambio de información entre el equipo tratante, las personas con esquizofrenia y el familiar con responsabilidad de cuidados, debiera ser promovido desde el inicio del tratamiento para un mejor abordaje de la esquizofrenia.

La psicoeducación familiar debe formar parte del apoyo integral a los cuidadores, ya que son pilares esenciales en el tratamiento y la recuperación de personas con esquizofrenia junto a la indicación de tratamiento psicofarmacológico y psicosocial, ya desde el principio de la enfermedad. Educando y apoyando a los miembros de la familia como socios integrales en el cuidado, se promueve un enfoque colaborativo y efectivo para el tratamiento de la salud mental.

El interrogante que nos planteamos es: ¿cómo

lograr transformarnos en cuidadores efectivos? La respuesta a la que se arriba en este documento es: capacitándonos mediante psicoeducación, enriqueciéndonos al compartir experiencia entre pares en las reuniones del grupo de apoyo o ayuda mutua (presenciales y virtuales) e interactuando con los profesionales de la salud mental con la estrategia de la alianza terapéutica (tríada terapéutica, triálogo) y el modelo de decisión compartida informada, basado en las preferencias y en el fundamento del conocimiento acerca de lo que va a decidirse.

Conclusiones generales

El Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia llevado a cabo por la Asociación Argentina de Psiquiatría Biología (AAPB), representa un esfuerzo colaborativo sin precedentes de expertos especialistas argentinos, organizaciones científicas y asociaciones de familiares, orientado a integrar el conocimiento actual y basado en la evidencia sobre esta enfermedad en un marco conceptual, clínico y terapéutico adaptado a la realidad de nuestro país.

A lo largo de sus cuatro secciones, el Consenso ha recorrido de manera progresiva y complementaria los principales aspectos vinculados con la esquizofrenia, desde sus fundamentos conceptuales y neurobiológicos hasta los desafíos terapéuticos y psicosociales más complejos. La primera parte estableció las bases metodológicas y conceptuales necesarias para comprender la enfermedad desde una perspectiva basada en la evidencia, incorporando los avances en genética, neurodesarrollo, neurociencias y factores ambientales. La segunda parte profundizó en la caracterización clínica, la heterogeneidad fenotípica y los modelos de estadificación, destacando la importancia de la detección temprana, los estados de riesgo y la intervención precoz. La tercera parte desarrolló un enfoque integral del tratamiento, abordando estrategias farmacológicas, psicosociales y de recuperación basadas en la mejor evidencia disponible. Finalmente, esta cuarta sección amplió la mirada hacia poblaciones especiales, escenarios clínicos complejos y determinantes sociales frecuentemente subrepresentados en las guías tradicionales.

En conjunto, los contenidos presentados reflejan una transformación conceptual profunda en la comprensión de la esquizofrenia. La enfermedad ya no puede ser entendida únicamente como un trastorno psicótico caracterizado por alucinaciones y delirios, sino como una condición heterogénea, multidimensional y evolutiva que involucra síntomas positivos, negativos, cognitivos, afectivos y motores, así como importantes repercusiones funcionales, médicas psi-

quiátricas y no psiquiátricas, familiares y sociales.

Uno de los mensajes centrales que emerge de este consenso es la necesidad de avanzar desde modelos asistenciales centrados tanto en el control sintomático como en estrategias orientadas a la recuperación integral. Esto implica promover la detección temprana, reducir la duración de la psicosis no tratada, optimizar el acceso a tratamientos efectivos, utilizar oportunamente la clozapina y los antipsicóticos de acción prolongada cuando estén indicados, abordar las comorbilidades médicas psiquiátricas y no psiquiátricas, favorecer la rehabilitación psicosocial y garantizar la continuidad de cuidados a lo largo de todo el curso de la enfermedad.

Asimismo, el Consenso reconoce que la calidad de vida de las personas con esquizofrenia depende no solo de la eficacia de los tratamientos disponibles, sino también de factores vinculados con la inclusión social, el acceso al sistema de salud y los hospitales especializados en psiquiatría, la lucha contra el estigma, la protección de los derechos humanos, el apoyo familiar y comunitario, la promoción de hábitos saludables y la atención de poblaciones particularmente vulnerables, incluyendo mujeres durante el período perinatal, adultos mayores, personas con trastornos por uso de sustancias, pacientes con anosognosia, individuos en situación de calle y aquellos con riesgo suicida.

De igual modo queremos expresar un reconocimiento especial a las asociaciones de ayuda a familiares de personas con esquizofrenia que participaron activamente en este proyecto. Su compromiso, experiencia y permanente labor de acompañamiento han contribuido de manera fundamental a enriquecer este documento, recordándonos que el abordaje de la esquizofrenia trasciende los aspectos estrictamente clínicos y requiere comprender las vivencias, necesidades y expectativas de quienes conviven diariamente con la enfermedad. Su participación ha permitido fortalecer el carácter humanista, inclusivo y centrado en la recuperación que inspira este Consenso.

Finalmente, este documento debe entenderse como un punto de partida y no como una instancia definitiva. Los rápidos avances en neurociencias, genética, biomarcadores, tecnologías digitales, inteligencia artificial y nuevas intervenciones terapéuticas continuarán modificando nuestra comprensión de la enfermedad durante los próximos años. En este contexto, el presente Consenso aspira a constituirse en una herramienta dinámica que contribuya a mejorar la calidad de la atención, reducir la brecha entre la evidencia científica y la práctica clínica, estimular la investigación nacional y promover una visión más hu-

manista, integral y centrada en la persona.

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

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

de Abbvie, Adium, Allergan, Asofarma y Elea/Phoenix; *Juan José Vilapriño*: ha recibido honorarios de Eurofarma, Gador, Janssen, Lundbeck/Otsuka y NeonMind; *Manuel Vilapriño Duprat*: ha recibido honorarios de Biosciences, Psicofarma, Raffo, Sunovion, y Tecnofarma; *Marcela Waisman Campos*: ha recibido honorarios como speaker de Abbot, Lepetit, Adium, Baliarda, Aris-ton, Roemmers, Bago y Teva. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

- Abdo, W. F., van de Warrenburg, B. P. C., Burn, D. J. et al. (2010). The clinical approach to movement disorders. *Natural Reviews. Neurology*, 6(1), 29-37. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.196>
- Abidi, S., Mian, I., Garcia-Ortega, I., Lecomte, T., Raedler, T., Jackson, K., Addington, D. (2017). Canadian guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in children and youth. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 635-647. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0124>
- Acosta, F. J., Hernández, J. L., Pereira, J., Herrera, J., Rodríguez, C. J. (2012). Medication adherence in schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, 2(5), 74-82. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i5.74>
- Adhikari, S., Ghane, N., Ascencio, M., Abrego, T., Aedma, K. (2022). Differentiating Childhood-Onset Schizophrenia From Other Childhood Disorders. *Cureus*, 14(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.22594>
- Adnan, M., Motiwala, F., Trivedi, C., Sultana, T., Mansuri, Z., Jain, S. (2022). Clozapine for Management of Childhood and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(1), 2-11.
- Agid, O., Arenovich, T., Sajeev, G., Zipursky, R. B., Kapur, S., Foussias, G., Remington, G. (2011). An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(11), 1439-1444. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05785yel>
- Agrest, M., Mascayano, F., Ardila-Gómez, S. E., Abeldaño, A., Fernandez, R., Geffner, N., Leiderman, E. A., Susser, E. S., Valencia, E., Yang, L. H., Zalazar, V., Lipovetzky, G. (2015). Mental illness stigma research in Argentina. *BJPsych. International*, 12(4), 86-88. <https://doi.org/10.1192/S2056474000000623>
- Agüera, L., Cervilla, J., Martín, M. (2006). *Psiquiatría Geriátrica*. 2ª edición. Barcelona: Masson.
- Akbari, H., Mohammadi, M., Hosseini, A. (2023). Disease-Related Stigma, Stigmatizers, Causes, and Consequences: A Systematic Review. *Iran J Public Health* (Vol. 52, Número 10). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
- Alexopoulos, G. S., Streim, J., Carpenter, D., Docherty, J. P.; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. (2004). Using antipsychotic agents in older patients. *Journal of Clinical Psychiatry*; 65 Suppl 2:5-99; discussion 100-102; quiz 103-4. PMID: 14994733.
- Almerie, M. Q., Okba Al Marhi, M., Jawoosh, M., Alsabbagh, M., Matar, H. E., Maayan, N., y Bergman, H. (2015). Social skills programmes for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(6), CD009006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009006.pub2>
- Alves, T. M., Elkis, H. (2003). The psychopathology of treatment resistant schizophrenia: a factor analysis using the BPRS-A. *Schizophrenia Research*, 2003; 60:10. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000200007>
- Amador, X. F., David, A. S. (Eds.). (2004). *Insight y psicosis: Conciencia de la enfermedad en la esquizofrenia y trastornos relacionados* (2.ª ed.). Oxford University Press.

- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., Flaum, M. M., Endicott, J., Gorman, J. M. (1993). Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 150(6), 873-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.873>
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., Gorman, J. M. Awareness of illness in schizophrenia. (1991). *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 113-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.1.113>
- Andersen, M. M., Varga, S., Folker, A. P. (2022). On the definition of stigma. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 28(5), 847-853. <https://doi.org/10.1111/jep.13684>
- Andrade, C. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, and Other Neurodevelopmental Outcomes Associated With Antipsychotic Drug Exposure During Pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.22f14529>
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., O'Leary, D. S. (1998). 'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 203-18. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Anthenelli, R. M., Benowitz, N. L., West, R., St Aubin, L., McRae, T., Lawrence, D. et al. (2016). Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 387(10037), 2507-20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30272-0)
- Arango, C., Breier, A., McMahon, R., Carpenter, W. C., Buchanan, R.W. (2003). The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *American Journal of Psychiatry*, 160(8):1421-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1421>
- Arango, C., Buitelaar, J. K., Correll, C. U., Díaz-Caneja, C. M., Figueira, M. L., Fleischhacker, W. W., ... Vitiello, B. (2022). The transition from adolescence to adulthood in patients with schizophrenia: challenges, opportunities and recommendations. *European Neuropsychopharmacology*, 59, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.005>
- Arndt, S., Alliger, R., Andreasen, N. C. (1991). The distinction of positive and negative symptoms: The failure of a twodimensional model. *British Journal of Psychiatry*, 158:317-22. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.317>
- Ayano, G., Tesfaw, G., y Shumet, S. (2019). The prevalence of schizophrenia and other psychotic disorders among homeless people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 19(1), 370. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2361-7>
- Aydemir, C., Goka, E., Kisa, C. et al. (2005). Dyskinesia and soft neurological signs in schizophrenia: a comparative study. *International Journal of Psychiatry Clinical Practice*, 9(4), 238-43. <https://doi.org/10.1080/13651500500329150>
- Ayehu, M., Shibre, T., Milkias, B., Fekadu, A. (2014). Movement disorders in neuroleptic-naïve patients withschizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 14, 280. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0280-1>
- Aymerich, C., Pedruzo, B., Salazar de Pablo, G., Madaria, L., Goena, J., Sanchez-Gistau, V., Fusar-Poli, P., McGuire, P., González-Torres, M.Á., Catalan, A. (2024). Sexually transmitted infections, sexual life and risk behaviours of people living with schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*, 10(3), e110. <https://doi.org/10.1192/bjo.2024.49>
- Baca, E., Roca, M. (2004). *Dopamina y esquizofrenia*. Barcelona: Ediciones Mayo.
- Badhan, R. K. S., Macfarlane, H. (2020). Quetiapine dose optimisation during gestation: A pharmacokinetic modelling study. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(5), 670-681. <https://doi.org/10.1111/jphp.13236>
- Baigún, D., Zaffaroni, E. R., Terragni, M. A. (1997). *Código Penal y normas complementarias. Análisis doctrinario y jurisprudencial*. Buenos Aires: Hammurabi.
- Bakker, P. R., de Groot, I. W., van Os, J. et al. (2011). Long-stay psychiatric patients: a prospective study revealing persistent antipsychotic-induced movement disorder. *PLoS ONE*, 6(10), e25588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025588>
- Ballageer, T., Malla, A., Manchanda, R., Takhar, J., Haricharan, R. (2005). Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(8):782-9. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000164591.55942.ea>
- Barker, L. C., Fung, K., Zaheer, J., Brown, H. K., Bronskill, S. E., Kurdyak, P., Vigod, S. N. (2024). Risk of repeat psychiatric emergency department visits in the postpartum period: A population-based retrospective cohort study. *Annals of Emergency Medicine*, 83(4), 360-372. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2023.11.002>
- Barker, L. C., Vigod, S. N. (2023). Reproductive health among those with schizophrenia spectrum disorders: An overview of considerations related to the premenopausal period, pregnancy and postpartum, and the menopausal transition, with a focus on recent findings. *Current Psychiatry Reports*, 25(12), 793-802. <https://doi.org/10.1007/s11920-023-01472-2>
- Barnes, T. R. E., Dursun, S. (2005). Treatment resistance in schizophrenia. *Psychiatry*, 4(11), 68-70. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2006.09.002>
- Barnes, T. R. E., McEvedy, C. J. B., Nelson, H. E. (1996). Management of treatment resistant schizophrenia unresponsive to clozapine. *The British Journal of Psychiatry*, 169(Suppl 31):31-40. PMID: 8968653
- Barone, A., Vellucci, L., Ciccirelli, M., Matrone, M., De Simone, G., Iannotta, F., Iasevoli, F., de Bartolomeis, A. (2025). Molecular Underpinning of Treatment-Resistant Schizophrenia: A Putative Different Neurobiology from Treatment-Responsive Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8598. <https://doi.org/10.3390/ijms26178598>
- Barrett, E. A., Mork, E., Færden, A., Nesvåg, R., Agartz, I., Andreassen, O. A., Melle, I. (2015). The development of insight and its relationship with suicidality over one year follow-up in patients with first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 162(1-3), 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.004>
- Barretto, E. M., Kayo, M., Avrichir, B. S., Sa, A. R. et al. (2009). A preliminary controlled trial cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 197(11),865-68. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181be7422>
- Barrowclough, C., Ward, J., Wearden, A., Gregg, L. (2005). Expressed emotion and attributions in relatives of schizophrenia patients with and without substance misuse. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40(11), 884-91. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0976-x>
- Basile, A. A. (2019). *Tratado de Psiquiatría Forense*. Buenos Aires: Cathedra Jurídica.
- Bebelze, J. Gallarda, T. (2020). Very late onset psychotic symptoms: psychosis or dementia? A phenomenological approach. A systematic review. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 18(1). 77-87. <https://doi.org/10.1684/pnv.2020.0868>
- Beex-Oosterhuis, M. M., Samb, A., Heerdink, E. R., Souverein, P. C., Van Gool, A. R., Meyboom, R. H. B., Van Marum, R. J. (2020). Safety of clozapine use during pregnancy: Analysis of international pharmacovigilance data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(6), 725-735. <https://doi.org/10.1002/pds.5016>
- Beex-Oosterhuis, M. M., Van Gool, A. R., Heerdink, E. R., Van Kesteren, C., Van Marum, R. J. (2021). Clozapine treatment during pregnancy and the postpartum period: A systematic literature review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(1), 21r13952. <https://doi.org/10.4088/JCP.21r13952>
- Bellack, A. S., Mueser, K. T., Gingerich, S., Agresta, J. (2004). *Social Skills Training for Schizophrenia*. New York-London: Guilford Press.
- Benarous, X., Cottin, G., Lahaye, H., de La Riviere, S. G., Guile, J. M., Speranza, M., ... Cohen, D. (2022). Efficacy, Tolerability, and Acceptance of Long-Lasting Antipsychotics in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(6), 312-327. <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0124>
- Beresford, T. P., Clapp, L., Martin, B., Wiberg, J. L., Alfors, J., Beresford, H. F. (2005). Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(4):363-6. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000169419.38899.5b>

- Betcher, H. K., Montiel, C., Clark, C. T. (2019). Use of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 6(1), 17-31. <https://doi.org/10.1007/s40501-019-0165-5>
- Bhandari, S. S., Bhagabati, D. (2017). Prevalence of spontaneous dyskinesia in first episode, drug naive schizophrenia, and its relation to the positive and negative symptoms of schizophrenia. *Open Journal of Psychiatry and Allied Sciences*, 8(2), 113-123. <https://doi.org/10.5958/2394-2061.2017.00005.2>
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., Gupta, N. (2007). Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115:295-303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x>
- Blackman, G., Oloyede, E. (2021). Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 20451253211032053. <https://doi.org/10.1177/20451253211032053>
- Blowers, A. J., Borison, R. L., Blowers, C. M., Bicknell, D. J. (1981). Abnormal involuntary movements in the elderly. *British Journal of Psychiatry*, 139, 363-364. PMID: 6120019
- Bocti, C., Black, D. N., Waddington, J. L. (2003). Dyskinesia in patients with schizophrenia never treated with antipsychotics: conceptual and pathophysiological implications. In *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders* (ed. M. A. Be dard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn and P. Lesperance), pp. 489498. Totowa: Humana Press.
- Bodlund, O., Lindström, E., von Knorring, L., y Levander, S. (1994). Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: A double-blind study versus haloperidol. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(2), 136-142. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01566.x>
- Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 962-77. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi028>
- Bourgeois, M., Boueilh, P., Tignol, J. (1980a). Spontaneous dyskinesia in the elderly and tardive dyskinesia of neuroleptics. A survey among 270 patients. *Encephale*, 6(1), 37-39. PMID: 6108850
- Bourgeois, M., Bouilh, P., Tignol, J., Yesavage, J. (1980b). Spontaneous dyskinesias vs neuroleptic-induced dyskinesias in 270 elderly subjects. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168(3), 177-8. <https://doi.org/10.1097/00005053-198003000-00009>
- Boyce, N., Walker, Z. (2008). Late-onset schizophrenia and very late-onset schizophrenia-like psychosis. *Psychiatry*, 71(11), 463-466. <https://doi.org/10.1016/j.MPPSY.2008.08.007>
- Brand, B. A., De Boer, J. N., Dazzan, P., Sommer, I. E. (2022). Towards better care for women with schizophrenia-spectrum disorders. *The Lancet Psychiatry*, 9(4), 330-336. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00383-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00383-7)
- Brenner, H. D., Dencker, S.J., Goldstein, M. J. et al. (1990). Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4):551-61. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.551>
- Brizerm, D. A., Hartman, N., Sweeney, J., Millman, R. B. (1985). Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 142(9):1106-7. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.9.1106>
- Bromet, E. J., Kotov, R., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A., Tanenberg-Karant, M., Ruggero, C., Chang, S. W. (2011). Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1186-1194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010048>
- Bruno, N., Sachs, N., Demily, C., Franck, N., Pacherie, E. (2012). Delusions and metacognition in patients with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 17(1), 1-18. <https://doi.org/10.1080/13546805.2011.562071>
- Buchanan, R. W., Carpenter, W. T. (1994). Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(4), 193-204. PMID: 10678315
- Buckley, P., Miller, A., Olsen, J., Garver, D., Miller, D. D., Csernansky, J. (2001). When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4):615-28. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006901>
- Buckley, P., Shendarkar, N. (2005). Treatment refractory schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(2):165-73. <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00010>
- Buckley, P., Thompson, P., Way, L., Meltzer, H. Y. (1994). Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *American Journal of Psychiatry*, 151(3):385-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.3.385>
- Bundy, H., Stahl, D., MacCabe, J. H. (2011). A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(2):98-106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x>
- Caballero, L. (1998). *Psicosis cocaínica*. Congreso Anual de Socidrogalcohol. Tarragona.
- Cabello, V. (1981). *Psiquiatría Forense en el Derecho Penal*. Buenos Aires: Hammurabi.
- Çakır, B., Yalın Sapmaz, Ş., Kandemir, H. (2021). Use of Antipsychotics: The experiences, views, and monitoring practices of child and adolescent psychiatrists in Turkey. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 31(1), 73-78. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0078>
- Caligiuri, M. P., Lohr, J. B. (1994). A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 35(2),104-11. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91199-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91199-1)
- Caligiuri, M. P., Lohr, J. B. (1997). Instrumental motor predictors of neuroleptic-induced parkinsonism in newly medicated schizophrenia patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(4):562-7. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.4.562>
- Calli, S. Y., Fidan, Y. S., Bestepe, E. E., Izci, F. (2023). The Relationship Between Suicidal Behavior, Neurocognitive Functions, and Insight in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 33(2), 126-133. <https://doi.org/10.5152/pcp.2023.22530>
- Cantor-Graae, E., McNeil, T. F., Rickler, K. C., Sjostrom, K., Rawlings, R., Higgins, E. S., Hyde, T. M. (1994). Are neurological abnormalities in well discordant monozygotic cotwins of schizophrenic subjects the result of perinatal trauma? *American Journal of Psychiatry*, 151(8), 1194-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1194>
- Carbon, M., Kapoor, S., Sheridan, E. et al. (2015). Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment with 5 Second-Generation Antipsychotics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(9), 718-727.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.06.015>
- Carlsson, A., Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20:140-4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>
- Caseiro, O., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Pelayo-Terán, J. M., Tabares-Seisdedos, R., Ortiz-García de la Foz, V., Vázquez-Barquero, J. L., Crespo-Facorro, B. (2012). Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), 1099-1105. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.05.001>
- Castro, A. P., Elkis, H. (2001). Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone and clozapine. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 29(3):207-12. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300004>
- Caton, C. L. M., Drake, R. E., Hasin, D. S., Dominguez, B., Shrout, P. E., Samet, S., Schanzer, B. (2005). Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 62(2), 137-145. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.137>
- Cella, M., Preti, A., Edwards, C., Dow, T., y Wykes, T. (2017). Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 52, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.11.009>
- Cetkovich Bakmas, M. (2018). *El estigma de la enfermedad mental y la psiquiatría*. Buenos Aires: Paidós.

- Chakos, M. H., Mayerhoff, D. I., Loebel, A. D., Alvir, J. M., Lieberman, J. A. (1992). Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 28(1), 81-86. PMID: 1609046
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(2):71-83. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01134-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01134-9)
- Chamove, A. S. (1986). Positive short-term effects of activity on behaviour in chronic schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology* 25 (2), 125-133. <http://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1986.tb00681.x>
- Chan, J. K. N., Lee, K. C. K., Wong, C. S. M., Chang, W. C. (2024). Risk of congenital malformations associated with first-trimester exposure to antipsychotics: A propensity score-weighted population-based cohort study. *European Psychiatry*, 67(1), e42. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1758>
- Chan, R. C., Chen, E. Y. (2007). Neurological abnormalities in Chinese schizophrenic patients. *Behavioural Neurology*, 18(3), 171-81. <https://doi.org/10.1155/2007/451703>
- Chong, S. A., Subramaniam, M., Verma, S. (2005). Spontaneous parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with first episode psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50(7), 429-31. <https://doi.org/10.1177/070674370505000707>
- Chow, J. Y. A., Yeo, Y. T. T., y Goh, Y. S. (2024). Effects of Psychoeducation on Caregivers of Individuals Experiencing Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Mental Health Nursing*. 10.1111/inm.13421. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/inm.13421>
- Citrome, L., Bilder, R. M., Volavka, J. (2002). Managing treatment-resistant schizophrenia: evidence from randomized clinical trials. *Journal of Psychiatric Practice*, 8(4):205-15. <https://doi.org/10.1097/00131746-200207000-00004>
- Clark, S. D., Abi-Dargham, A. (2019). The role of dynorphin and the kappa opioid receptor in the symptomatology of schizophrenia: a review of the evidence. *Biological Psychiatry*, 86(7):502-11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.012>
- Clay, J., Eaton, J., Gronholm, P. C., Semrau, M., Votruba, N. (2020). Core components of mental health stigma reduction interventions in low- and middle-income countries: A systematic review. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000797>
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 1-16. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-150>
- Cobo, J., Nieto, L., Ochoa, S., Pousa, E., Usall, J., Baños, I., González, B., Ruiz, I., Insight Barcelona Research Group, Ruiz, A. I. (2016). Insight and gender in schizophrenia and other psychoses. *Psychiatry Research*, 243, 268-77. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.089>
- Colijn, M., Bradley, H., Grossberg, G. (2015). Psychosis in Later Life: A Review and Update. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(5):354-67. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000068>
- Conley, R. R., Kelly, D. L. (2001). Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50(11):898-911. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01271-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01271-9)
- Corrales, A., Gargoloff, P. D., Vilapriño, M., Rebok, F. (2021). P.0902 Pattern of use of clozapine in Argentina, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 53, Supplement 1, Pages S662-S663, ISSN 0924-977X., <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.758>
- Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E. A., Morra, C., Rebok, F., Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento [Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, XXXII(154), 49-85. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- Correll, C. U., Arango, C., Fagerlund, B., Galderisi, S., Kas, M. J., Leucht, S. (2024). Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 82, 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.02.005>
- Correll, C. U., Johnston, K., Turkoz, I., Gray, J., Sun, L., Döring, M., Sajatovic, M. (2024). Three-year outcomes of 6-month paliperidone palmitate in adults with schizophrenia: An open-label extension study of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 7(7), e2421495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21495>
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 21(2), 248-271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Correll, C. U., Howes, O. D. (2021). Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 82(5), MY20096AH1C. <https://doi.org/10.4088/JCP.MY20096AH1C>
- Correll, C. U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J. M., Malhotra, A. K. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 302(16), 1765-1773. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>
- Correll, C. U., Leucht, S., Kane, J. M. (2004). Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 414-25. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.414>
- Corrigan, P. W. (2016). Lessons learned from unintended consequences about erasing the stigma of mental illness. *World Psychiatry*, 15(1), 67-73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wps.20295>
- Corrigan, P., Morris, S., Michaels, P., Rafacz, J., Rüsche, N. (2012). Challenging the Public Stigma of Mental Illness: A Meta-Analysis of Outcome Studies. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 63, 963-973. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201100529>
- Corrigan, P. W., Wassel, A. (2008). Understanding and influencing the stigma of mental illness. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 46(1), 42-48. <https://doi.org/10.3928/02793695-20080101-04>
- Corrigan, P. W., Penn, D. L. (1999). Lessons from social psychology on discrediting psychiatric stigma. *American Psychologist*, 59(9), 765-766. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.54.9.765>
- Corrigan, P. W., Watson, A. (2002). The-Paradox-of-Self-Stigma-and-Mental-Illness. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9(1), 35-53. <https://doi.org/10.1093/clipsy.9.1.35>
- Cougnard, A., Grolleau, S., Lamarque, F., Beitz, C., Brugère, S., y Verdoux, H. (2006). Psychotic disorders among homeless subjects attending a psychiatric emergency service. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(11), 904-910. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0109-4>
- Coustals, N., Martelli, C., Brunet-Lecomte, M., Petillion, A., Romeo, B., Benvamina, A. (2020). Chronic smoking and cognition in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 222,113-121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.071>
- Crenshaw, K. (1989). Demarginalizing the Intersection of Race and Sex: A Black Feminist Critique of Antidiscrimination Doctrine, Feminist Theory and Antiracist Politics. En *University of Chicago Legal Forum* (Vol. 1989, Nro. 1). <http://chicagounbound.uchicago.edu/uclfhftp://chicagounbound.uchicago.edu/uclf/vol1989/iss1/8>
- Crockford, D., Addington, D. (2017). Directrices canadienses sobre esquizofrenia: esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con trastornos por consumo de sustancias coexistentes. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 624-634. <https://doi.org/10.1177/0706743717720196>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: A Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931-9. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>

- Cuesta, M. J., García de Jalon, E., Campos, M. S. et al. (2018). Motor abnormalities in first-episode psychosis patients and long-term psychosocial functioning. *Schizophrenia Research*, 200:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.050>
- Cuesta, M. J., Sánchez-Torres, A. M., de Jalón, E. G. et al. (2014). Spontaneous parkinsonism is associated with cognitive impairment in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a 6-month follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1164-73. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt125>
- Cui W, Lui Z, Liang C, Zhao Z. (2024) Comparative efficacy of different types of exercise modalities on psychiatric symptomatology in patients with schizophrenia: a systematic review with network meta-analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 7019. <http://doi.org/10.1038/s41598-024-57081-3>
- da Silva, A. F., Figue, M., van Amelsvoort, T., Veltman, D., de Haan, L. (2008). The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacology Bulletin*, 41(1), 121–32. PMID: 18362875
- Dalack, G. W., Healy, D., Meador-Woodruff, J. (1998). Nicotine Dependence in Schizophrenia: Clinical Phenomena and Laboratory Findings. *American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1490-1501. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1490>
- Damme, K. S. F., Osborne, K. J., Gold, J. M. et al. (2019). Detecting motor slowing in clinical high risk for psychosis in a computerized finger tapping model. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 270(3), 393–397. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01059-0>
- Das, N., Mahapatra, A., Sarkar, S. (2017). Disulfiram induced psychosis: revisiting an age-old entity. *Asian Journal of Psychiatry*, 30, 94–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.08.011>
- Dauwan M., Begemann M.J.H., Heringa S.M., Sommer I.E. (2016) Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 42 (3) 588–599, 2016 <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
- David, A. S. (1990). Insight and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 156, 798-808. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.6.798>
- Davies, L. M., Drummond, M. F. (1994). Economics and schizophrenia: the real cost. *The British Journal of Psychiatry*, Suppl. (25):18-21. PMID: 7865193
- de Bartolomeis, A., Ciccarelli, M., Vellucci, L., Fornaro, M., Iasevoli, F., Barone, A. (2022). Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(18), 2035–2052. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2145884>
- De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E. M., Cohen, D., Correll, C. U. (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*, 26(3), 144-158. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.01>
- de la Serna de Pedro, I. (2006). *Psicofármacos en Geriatría*. 1ª edición. Madrid-Bracelona: Ars Medica.
- de Leon, J., Diaz, F. J. (2005). A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*, 76(2-3):135-57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Demjaha, A., Egerton, A., Murray, R. M., Kapur, S., Howes, O. D., Stone, J. M., McGuire, P. K. (2014). Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*, 75(5), e11–e13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.011>
- DiBonaventura, M., Gabriel, S., Dupclay, L., Gupta, S., Kim, E. (2012). A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12, 20. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-20>
- Dolman, C., Jones, I., Howard, L. M. (2013). Pre-conception to parenting: A systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature on motherhood for women with severe mental illness. *Archives of Women's Mental Health*, 16(3), 173–196. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0336-0>
- Donna, E. A. (2003). *Derecho Penal. Parte Especial*. Tomo 1. Buenos Aires: Ed. Rubinzal-Culzoni.
- Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P. A., Alexander, D. C., Parker, G. J., Deichmann, R., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. (2008). Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 28(28), 7143-52. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1486-08.2008>
- Drake, R. E., Brunette, M. F. (1998). Complications of severe mental illness related to alcohol and drug use disorders. *Recent Development in Alcoholism*, 14, 285–99. https://doi.org/10.1007/0-306-47148-5_12
- Drake, R. E., Osher, F. C., Wallach, M. A. (1991). Homelessness and dual diagnosis. *American Psychologist*, 46(11), 1149-58. <https://doi.org/10.1037/0003-066x.46.11.1149>
- Dubreucq, J., Plasse, J., Franck, N. (2021). Self-stigma in serious mental illness: A systematic review of frequency, correlates, and consequences. *Schizophrenia Bulletin*, 47(5), 1261-1287. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa181>
- Eastham, J. H., Lacro, J. P., Jeste, D. V. (1996). Ethnicity and movement disorders. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 63(5-6), 314-9. PMID: 8898534
- Egerton, A., Brugger, S., Raffin, M., Barker, G. J., Lythgoe, D. J., McGuire, P. K., Stone, J. M. (2012). Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(11), 2515–2521. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.113>
- Elkis, H., Meltzer, H. Y. (2007). Refractory schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(Suppl 2):41-7. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000600002>
- Ellington, E. (2023). Clozapine Use in Early-Onset Schizophrenia. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 61(2), 6-8. <https://doi.org/10.3928/02793695-20230109-02>
- Ellingrod, V., Connell, R., Resch, W., Thomas, C. J. (2013). Recommendations for lab monitoring of atypical antipsychotics. *Current Psychiatry*, 12(9), 51-54.
- Elliott, G. C., Ziegler, H. L., Altman, B. M., Scott, D. R. (1982). Understanding stigma: Dimensions of deviance and coping. *Deviant Behavior*, 3(3), 275-300. <https://doi.org/10.1080/01639625.1982.9967590>
- Essali, A., Ali, G. (2012). Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *The Cochrane schizophrenia group. Cochrane Database System Review*, 012(2):CD004162. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004162.pub2>
- Etchecopar-Etchart, D., Mignon, R., Boyer, L., Fond, G. (2022). Schizophrenia pregnancies should be given greater health priority in the global health agenda: Results from a large-scale meta-analysis of 43,611 deliveries of women with schizophrenia and 40,948,272 controls. *Molecular Psychiatry*, 27(8), 3294–3305. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01593-9>
- Evens, A. E., West, R., Benowitz, N. L., Russ, C., Lawrence, D., McRae, T. et al. (2021). Efficacy and safety of pharmacotherapeutic smoking cessation aids in schizophrenia spectrum disorders: subgroup analysis of EAGLES. *Psychiatric Services*, 72(1), 7–15. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.202000032>
- Evens, A. E., Cather, C., Laffer, A. (2015). Treatment of tobacco use disorders in smokers with serious mental illness: toward clinical best practices. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(2), 90–8. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000063>
- Fenton, W. S., Wyatt, R. J., McGlashan, T. H. (1994). Risk factors for spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51(8), 643-50. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950080055008>

- Findling, R. L., Cavuş, I., Pappadopulos, E., Vanderburg, D. G., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B. K., DelBello, M. P. (2013a). Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(8), 531-544. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0068>
- Findling, R. L., Landbloom, R. P., Mackle, M., Pallozzi, W., Braat, S., Hundt, C., ... y Mathews, M. (2015b). Safety and efficacy from an 8-week double-blind trial and a 26 week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(5), 384-396. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0027>
- Firth, J., Stubbs B., Vancampfort D., Schuch F., Lagopoulos J., Rosenbaum S., Ward P.B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, 166, 230-238. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
- Firth, J., Stubbs B., Rosenbaum, S., Vancampfort, D., Malchow, B., Schuch, F., Elliott, R., Nuechterlein, K. H., Yung, A. R. (2017). Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 43(3), 546-556. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbw115>
- Firth, J., Rosenbaum, S., Stubbs, B., Goryczynski, P., Yung, A. R., Vancampfort, D. (2016). Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 46, (14) 2869-2881. <http://doi.org/10.1017/S00332917160001732>
- Firth J., Cotter J., Elliott R., French P., Yung A.R. (2015) A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychological Medicine* 45(7), 1343-1361. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003110>
- Food and Drug Administration, HHS. (2018). Neurological devices; reclassification of electroconvulsive therapy devices; effective date of requirement for premarket approval for electroconvulsive therapy devices for certain specified intended uses. Final order. *Federal Register*, 83(246), 66103-66124.
- Fox, A. B., Earnshaw, V. A., Taverna, E. C., Vogt, D. (2018). Conceptualizing and measuring mental illness stigma: The mental illness stigma framework and critical review of measures. *Stigma and Health*, 3(4), 348-376. <https://doi.org/10.1037/sah0000104>
- Frieder, A., Dunlop, A., Culpepper, L., Bernstein, P. (2008). The clinical content of preconception care: women with psychiatric conditions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(Issue 6, Supplement B), S328-S332. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.001>
- Friedman, S. H., Herrman, H., Chaudhuri, A. (2021). A global perspective on perinatal mental health and criminal justice. *International Journal of Law and Psychiatry*, 74, 101691. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2021.101691>
- Fulone, I., Silva, M. T., Lopes, L. C. (2021). Gender differences in the use of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Brazil. *BMC Psychiatry*, 21(1), 320. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03327-7>
- Fulwiler, C., Grossman, H., Forbes, C., Ruthazer, R. (1997). Early-onset substance abuse and community violence by outpatients with chronic mental illness. *Psychiatric Services*, 48(9), 1181-5. <https://doi.org/10.1176/ps.48.9.1181>
- Funkhouser, C. J., Anzai, K., Kato, S. (2023). Addressing the reproductive health needs of women with schizophrenia. *World Psychiatry*, 22(1), 99-100. <https://doi.org/10.1002/wps.21010>
- Furuya-Kanamori, L., Barendregt, J. J., Doi, S. A. R. (2018). A new improved graphical and quantitative method for detecting bias in meta-analysis. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 16(4), 195-203. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000141>
- Gallardo Gomez, D., Noetel, M., Alvarez-Barbosa, F., Alfonso-Roca, R.M., Ramos Munell, J., del Pozo Cruz, B., del Pozo Cruz, J. (2023). Exercise to treat psychopathology and other clinical outcomes in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*, 66(1), e40, 1-12. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.24>
- Georgieva, I., Wikman, A., Magnusson, C., Dalman, C. (2019). Prematurity and intrauterine growth restriction in women with schizophrenia and other psychoses—A cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(4), 468-476. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15513>
- Gerra, G., Di Petta, G., D'Amore, A., Iannotta, P., Bardicchia, F., Falorni, F. et al. (2006). Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(7):1291-8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.04.023>
- Gerra, G., Leonardi, C., D'Amore, A., Strepparola, G., Fagetti, R., Assi, C. et al. (2006). Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: a retrospective study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(2):265-72. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.10.007>
- Gibbons, R. D., Mann, J. J. (2013). Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *American Journal of Psychiatry*, 170(12):1460-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121599>
- Gil, P. (2010). *Tratado de Neuropsicogeriatría*. 1ª edición. Madrid: Ergon.
- Gillham, R., Wittkowski, A. (2015). Outcomes for women admitted to a mother and baby unit: a systematic review. *International Journal of Women's Health*, 7, 459-476. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S69472>
- Gimelfarb, Y., Shamir, E. Z., Ness Dabush, K., Ben, T. M. (2020). Methadone maintenance treatment and survival of schizophrenic patients with a lifetime comorbid substance use disorders: a long-term follow-up study. *Journal of Addictive Diseases*, 38(4), 458-64. <https://doi.org/10.1080/10550887.2020.1782558>
- Gittis, A. H., Kreitzer, A. C. (2012). Striatal microcircuitry and movement disorders. *Trends in Neurosciences*, 35:557-64. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.06.008>
- Goffman, E. (1963). *Stigma: notes on the management of spoiled identity*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall. <https://search.library.wisc.edu/catalog/999472649302121>
- Goldchuk, A. (2010). *Clozapina, su eficacia clínica*. Conferencia dictada en Ciudad de Panamá, julio de 2010.
- Gray, R., Wykes, T., Gournay, K. (2002). From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. *Journal of Psychiatry and Mental Health Nursing*, 9(3), 277-84. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2850.2002.00474.x>
- Green, A. I., Salomon, M. S., Brenner, M. J., Rawlins, K. (2002). Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, 1(2), 129-39. <https://doi.org/10.2174/1568007024606230>
- Green, A. I., Zimmet, S. V., Strous, R. D., Schildkraut, J. J. (1999). Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Review of Psychiatry*, 6(6):287-96. <https://doi.org/10.3109/10673229909017206>
- Grover, S., Sahoo, S., Rabha, A., Koirala, R. (2018). ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatrica*, 31(3):115-127. <https://doi.org/10.1017/neu.2018.32> [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501675>
- Guo J., Liu K., Liao Y., Qin Y., Yue W. (2024) Efficacy and feasibility of aerobic exercise interventions as an adjunctive treatment for patients with schizophrenia: a meta-Analysis. *Schizophrenia* 10:2. <http://doi.org/10.1038/s41537-023-00426-0>
- Gupta, N., Gupta, M., Esang, M. (2023). Lost in translation: Challenges in the diagnosis and treatment of early-onset schizophrenia. *Cureus*, 15(5): e39488. <https://doi.org/10.7759/cureus.39488>
- Guy, W. (Ed.) (1976). Clinical global impression. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised. Rockville, MD, U.S.: Department of Health, Education, and Welfare; p. 217-221.
- Häfner, H. (2014). The Concept of Schizophrenia: From Unity to Diversity. *Advances in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1155/2014/929434>

- Haldol® Food and Drug Administration. Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate, and Haldol Lactate) Information. Content current as of: 07/15/2015. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/haloperidol-marketed-haldol-haldol-decanoate-and-haldol-lactate-information>
- Hamm, J. A., Renard, S. B., Fogley, R. L., Leonhardt, B. L., Dimaggio, G., Buck, K. D., Lysaker, P. H. (2012). Metacognition and social cognition in schizophrenia: stability and relationship to concurrent and prospective symptom assessments. *Journal of Clinical Psychology*, 68(12), 1303-12. <https://doi.org/10.1002/jclp.21906>
- Handest, R., Mølstrøm, I. M., Henriksen, M. G., y Nordgaard, J. (2025). Duration of untreated psychosis and diagnostic delay in homeless patients with schizophrenia- a Copenhagen based clinical study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 60(12), 2747-2757. <https://doi.org/10.1007/s00127-025-02957-6>
- Harris, D., Batki, S. L. (2000). Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *American Journal on Addictions*, 9(1):28-37. <https://doi.org/10.1080/10550490050172209>
- Hartz, S. M., Horton, A. C., Oehlert, M. et al. (2017). Asociación entre el trastorno por consumo de sustancias y la propensión poligénica a la esquizofrenia. *Biological Psychiatry*, 82(10), 709-715. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.020>
- Hartz, S. M., Pato, C. N., Medeiros, H., Cavazos-Rehg, P., Sobell, J. L., Knowles, J. A., Bierut, L. J., Pato, M. T., Genomic Psychiatry Cohort Consortium. (2014). Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 248-54. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3726>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 187, 9-20. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.1.9>
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Wateraux, C., Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a metanalysis of outcome literature. *American Journal of Psychiatry*, 151(10):1409-16. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.10.1409>
- Heijnders, M., Van Der Meij, S. (2006). The fight against stigma: An overview of stigma-reduction strategies and interventions. *Psychology, Health & Medicine*, 11(3), 353-363. <https://doi.org/10.1080/13548500600595327>
- Heinonen, E., Forsberg, L., Nörby, U. et al. (2022). Antipsychotic Use During Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes: A National Register-Based Cohort Study in Sweden. *CNS Drugs*; 36, 529-539. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00908-2>
- Heinrichs, D. W., Buchanan, R. W. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145(1), 11-8. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.1.11>
- Heinz, A., Voss, M., Lawrie, S. M., Mishara, A., Bauer, M., Gallinat, J., Jucel, G., Lang, U., Rapp, M., Falkai, P., Strik, W., Krystal, J., Abi-Dargham, A., Galderisi, S. (2016). Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 37, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.010>
- Henna Netto, J., Elkis, H. (2007). Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observacional study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29(3). <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000300007>
- Henna, J., Oliveira, J. R., Mello, M. F., Alves, T. M., Eizenman, I. B., Elkis, H. (1999). Predictors of response and outcome in treatment-resistant versus non-treatment-resistant schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 36(1-3), 281-282
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K. J., Diez, T., Granström, O., De Hert, M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(4):200-18. <https://doi.org/10.1177/2045125312474019>
- Hoffman, W., Kadri, N., Fenn, D., Tilane, A., Green, C., Lakkoumi, M., Bousaid, F., Bentoussi, B., Moussaoui, D., Casey, D. (1996). Choreo-athetoid movements occur spontaneously in never-medicated patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 123(2), 206-10. <https://doi.org/10.1007/BF02246179>
- Honer, W. G., Kopala, L. C., Rabinowitz, J. (2005). Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *Journal of Psychopharmacology*, 19(3), 277-85. <https://doi.org/10.1177/0269881105051539>
- Hor, K., Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 81-90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Horowitz, M. A., Murray, R. M., Taylor, D. (2021). Tapering antipsychotic treatment. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 125-126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2166>
- Horwitz, A. V. (2014). DSM-I and DSM-II. In A. C. Michalos (Ed.), *Encyclopedia of Clinical Psychology* (pp. 1-6). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp243>
- Howard, L. M. (2005). Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology*, 119(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.06.026>
- Howard, L. M., Pearson, R. M., Rochat, T. J. (2024). Maternal mental health and infant development. *The Lancet Psychiatry*, 11(1), 5-6. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00428-9)
- Howard, L. M., Trevillion, K., Khalifeh, H. (2021). Perinatal mental health and child protection: A public health priority. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(3), 378-380. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16458>
- Howard, L. M., Khalifeh, H. (2020). Perinatal mental health: A review of progress and challenges. *World Psychiatry*, 19(3), 313-327. <https://doi.org/10.1002/wps.20769>
- Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., Jeste, D. V. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 172-178. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.172>
- Howes, O. D., Thase, M. E., Pillinger, T. (2022). Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, 27, 58-72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
- Howes, O. D., Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III--The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549-62. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., Kapur, S. (2014). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British Journal of Psychiatry*, 205:1-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
- Hua, L., Alderman, E. M., Chung, R. J., Grubb, L. K., Lee, J., Poers, M. E., et al. (2021). Collaborative care in the identification and management of psychosis in adolescents and young adults. *Pediatrics*, 147(6):e2021051486 <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051486>
- Huang, Y., Britton, J., Hubbard, R., Lewis, S. (2013). Who receives prescriptions for smoking cessation medications? An association rule mining analysis using a large primary care database. *Tobacco Control*, 22(4), 274-9. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050124>
- Huber, C. G., Naber, D., Lambert, M. (2008). Incomplete remission and treatment resistance in first episode psychosis: definition, prevalence, predictors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(12):2027-38. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.12.2027>
- Hughes, J. M., Mather, P. B. (1986). Evidence for predation as a factor in determining shell color frequencies in a mangrove snail *Littorina* sp. (probranchia: littorinidae). *Evolution*, 40(1), 68-77. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1986.tb05718.x>
- Hunter, R. H., Joy, C. B., Kennedy, E., Gilbody, S. M., Song, F. (2003). Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue no. 2. Art. no. CD000440. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000440>

- Hustig, H., Onilov, R. (2009). ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *European Psychiatry*, 24(8):521-5. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.04.005>
- Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Paterno, E., Desai, R. J., Mogun, H., Dejene, S. Z., Cohen, J. M., Panchaud, A., Cohen, L., Bateman, B. T. (2016). Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 938-946. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1520>
- Huybrechts, K. F., Straub, L., Karlsson, P., Pazzagli, L., Furu, K., Gissler, M., Hernandez-Diaz, S., Nørgaard, M., Zoega, H., Bateman, B. T., Cesta, C. E., Cohen, J. M., Leinonen, M. K., Reutfors, J., Selmer, R. M., Suarez, E. A., Ulrichsen, S. P., Kieler, H. (2023). Association of in utero antipsychotic medication exposure with risk of congenital malformations in Nordic countries and the US. *JAMA Psychiatry*, 80(2), 156-166. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4109>
- Iasevoli, F., Razzino, E., Altavilla, B., Avagliano, C., Barone, A., Ciccarelli, M., ... de Bartolomeis, A. (2022). Relationships between early age at onset of psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 16(4), 352-362. <https://doi.org/10.1111/eip.13174>
- Ishikawa, T., Sakai, T., Iwama, N., Obara, R., Morishita, K., Adomi, M., Noda, A., Ishikuro, M., Kikuchi, S., Kobayashi, N., Tomita, H., Saito, M., Nishigori, H., Kuriyama, S., Mano, N., Obara, T. (2024). Association between exposure to atypical antipsychotics during pregnancy and risk of miscarriage. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 150(6), 562-572. <https://doi.org/10.1111/acps.13755>
- Itil, T., Keskiner, A., Fink, M. (1966). Therapeutic studies in therapy resistant schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 7(6):488-93. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(66\)80028-7](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(66)80028-7)
- Iveli, M. F. (2024). Tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia en la población infantojuvenil: estado del arte. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 35(163, ene.-mar.), 51-62. <https://doi.org/10.53680/vertex.v35i163.527>
- Iveli, M. F., Brandi, M. J., Molinari, M. J. (2023). Esquizofrenia Infantil. Clínica y Tratamiento. *Ludovica Pediátrica*, 51-59. ID: biblio-1511046
- Iveli, M. F., Monti, M., Benito, M. E., Iveli, P. (2022). Prescripciones off-label en psiquiatría infanto-juvenil. ¿Por qué, cuándo y cómo? *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(158, oct.-dic.), 89-97. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.320>
- Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., Caravaggio, F., Kim, J., Shah, P., Mar, W., Chavez, S., De Luca, V., Mimura, M., Remington, G., Gerretsen, P., Graff-Guerrero, A. (2019). Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients With Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia: A Cross-Sectional 3T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biological Psychiatry*, 85(7), 596-605. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.009>
- Janssen, B., Gaebel, W., Haerter, M., Komaharadi, F., Lindel, B., Weinmann, S. (2006). Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology*, 187(2), 229-36. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0413-4>
- Jensen, K. G., Juul, K., Fink-Jensen, A., Correll, C. U., Pagsberg, A. K. (2015). Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(1), 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.002>
- Jeste, D. V., Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 8(1), 29-34. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>
- Jian, C. R., Wang, P. W., Lin, H. C., Huang, M. F., Yeh, Y. C., Liu, T. L., Chen, C. S., Lin, Y. P., Lee, S. Y., Chen, C. H., Wang, Y. C., Chang, Y. P., Chen, Y. L., Yen, C. F. (2022). Association between Self-Stigma and Suicide Risk in Individuals with Schizophrenia: Moderating Effects of Self-Esteem and Perceived Support from Friends. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22) 15071. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215071>
- Johnstone, S., Sorkhou, M., Al-Saghir, N., Lowe, D. J. E., Steele, V. R., Pearson, G. D. et al. (2022). Neuromodulation to treat substance use disorders in people with schizophrenia and other psychoses: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13793938. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.793938>
- Jones, E. E. (1984). *Social stigma: The psychology of marked relationships*. New York: Freeman.
- Joshi, Y. B., Thomas, M. L., Braff, D. L., Green, M. F., Gur, R. C., Gur, R. E. et al. (2021). Anticholinergic medication burden-associated cognitive impairment in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 178(9), 838-847. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081212>
- Kaguelidou, F., Valtuille, Z., Durrieu, G., Delorme, R., Peyre, H., Treluyer, J. M., ... Chouchana, L. (2023). Weight Gain During Antipsychotic Treatment in Children, Adolescents, and Adults: A Disproportionality Analysis in the Global Pharmacovigilance Database, Vigibase®. *Drug Safety*, 46(1), 77-85. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01252-6>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kahn, R. S., Keefe, R. S. (2013). Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107-12. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kalniunas, A., James, K., Pappa, S. (2024). Prevalence of spontaneous movement disorders (dyskinesia, parkinsonism, akathisia and dystonia) in never-treated patients with chronic and first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Mental Health*, 27(1), e301184. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2024-301184>
- Kane, J. M. (2004). Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (Suppl. 9), 16-20. PMID: 15189107
- Kane, J. M., Aguglia, E., Altamura, A. C., Ayuso Gutierrez, J. L. et al. (1998). Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *European Neuropsychopharmacology*, 8(1):55-66. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(97\)00045-x](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(97)00045-x)
- Kane, J. M., Smith, J. M. (1982). Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Archives of General Psychiatry*, 39(4), 473-81. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040069010>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9):789-96. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kasoff, L. I., Ahn, K., Gochman, P., Broadnax, D. D., Rapoport, J. L. (2016). Strong treatment response and high maintenance rates of clozapine in childhood-onset schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(5), 428-435. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0103>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2):261-76. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe, R. S., Lobel, D. S., Mohs, R. C. et al. (1991). Diagnostic issues in chronic schizophrenia: kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia, and state-independent negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 4(2):71-9. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90026-n](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90026-n)
- Kendhari, J., Shankar, R., Young-Walker, L. (2016). A review of childhood-onset schizophrenia. *Focus*, 14(3), 328-332. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160007>
- Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5):231-44. <https://doi.org/10.3109/10673229709030550>
- Khokhar, J., Dwiell, L., Henricks, A., Doucette, W., Green, A. (2018). The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophrenia Research*, 194:78-85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>

- Kim H-J., Song B-K., So B., Lee O., Song W., Kim Y (2014) Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research* 220(3),792-796. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.020>
- Kim, K., Jeon, H. J., Myung, W., Suh, S. W., Seong, S. J., Hwang, J. Y., Ryu, J. I., Park, S. C. (2022). Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 381. <https://doi.org/10.3390/jpm12030381>
- Kimhy, D., Vakhrusheva, J., IBartels, M. N., Armstrong, H. F., Ballon, J. S., Khan S., Chang, R. C., Hansen, M. C., Ayanruoh, L., Lister A., Casttrén, E., Smith, E. E., Sloan, R. P. (2015). The impact of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and neurocognition in individuals with schizophrenia: A single-blind, randomized clinical trial. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 859-868. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
- Kindler, J., Michel, C., Schultze-Lutter, F. et al. (2019). Functional and structural correlates of abnormal involuntary movements in psychosis risk and first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 212, 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.032>
- Kindler, J., Schultze-Lutter, F., Michel, C. et al. (2016). Abnormal involuntary movements are linked to psychosis-risk in children and adolescents: results of a population-based study. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.032>
- Kinon, B. J. (2019). The Group of Treatment Resistant Schizophrenias. Heterogeneity in Treatment Resistant Schizophrenia (TRS). *Frontiers in Psychiatry*, 9, 757. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00757>
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., Fryer, T. D., Nestor, P. J. (2009). Combined 13 Reinhardt, M. M., y Cohen, C. I. (2015). Late-life psychosis: diagnosis and treatment. *Current Psychiatry Reports*, 17(2), 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0542-0>
- Kivimies, K., Repo-Tiihonen, E., Kautiainen, H., Tiihonen, J. (2018). Comorbid opioid use is undertreated among forensic patients with schizophrenia. *Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy*, 13(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13011-018-0177-y>
- Klawans, H. L., Barr, A. (1982). Prevalence of spontaneous lingual-facial-buccal dyskinesias in the elderly. *Neurology*, 32(5), 558-9. <https://doi.org/10.1212/wnl.32.5.558>
- Kochański, A., Cechnicki, A. (2017). The attitudes of psychiatrists toward people suffering from mental illnesses. *Psychiatria Polska*, 51(1), 29-44. <https://doi.org/10.12740/PP/62400>
- Konishi, T., Kitahiro, Y., Fujiwara, N., Yamamoto, K., Hashimoto, M., Ito, T., Itohara, K., Fujioka, K., Imafuku, H., Otsuka, I., Omura, T., Yano, I. (2024). Pharmacokinetics of brexpiprazole, quetiapine, risperidone, and its active metabolite paliperidone in a postpartum woman and her baby. *Therapeutic Drug Monitoring*, 46(5), 687-691. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001197>
- Kopala, L. C., Good, K. P., Milliken, H. et al. (2006). Treatment of a first episode of psychotic illness with quetiapine: an análisis of 2 year outcomes. *Schizophrenia Research*, 81(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.009>
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox*. Livingstone: Edinburgh.
- Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Chaimani, A., Leucht, S. (2018). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 659-674. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>
- Kumar, A., Datta, S. S., Wright, S. D., Furtado, V. A., y Russell, P. S. (2013). Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10):CD009582. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009582.pub2>
- Kupchik, M., Spivak, B., Mester, R., Reznik, I., Gonen, N., Weizman, A. K. M. (2000). Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clinical Neuropharmacology*, 23(1):14-6. <https://doi.org/10.1097/00002826-200001000-00003>
- Kurtz, M. M., Mueser, K. T. (2008). A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 491–504. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.3.491>
- Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., Trotta, A., Demjaha, A., Kolliakou, A., Mondelli, V., Reis Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Shergil, S. S., Howes, O. D., David, A. S., MacCabe, J. H., Gaughran, F., Murray, R. M. (2016). Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine*, 46(15), 3231–3240. <https://doi.org/10.1017/S00332917160002014>
- Lamont, R., Rosic, T., Sanger, N., Samaan, Z. (2020). Psychosis and comorbid opioid use disorder: characteristics and outcomes in opioid substitution therapy. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1):sgaa007. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa007>
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T., Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2):83-8. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035ca>
- Lecomte, T., Abidi, S., Garcia-Ortega, I., Mian, I., Jackson, K., Jackson, K., Norman, R. (2017). Canadian treatment guidelines on psychosocial treatment of schizophrenia in children and youth. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 648-655. <https://doi.org/10.1177/0706743717720195>
- Lee, B. J., Cotes, R. O., Mojtabei, R., Margolis, R. L., Nucifora, F. C., Nestadt, P. S. (2023). The Protective Effect of Clozapine on Suicide: A Population Mortality Study of Statewide Autopsy Records in Maryland. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84(3):22m14587. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14587>
- Lefebvre, S., Pavlidou, A., y Walther, S. (2020). What is the potential of neurostimulation in the treatment of motor symptoms in schizophrenia? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(7), 697–706. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1775586>
- Lehman, A. F., Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W. et al. (2003). The Schizophrenia Patient Outcome Research Team (PORT): update treatment recommendations. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2):193-217. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007071>
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B. et al. (2004). American Psychiatry Association, Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *American Journal of Psychiatry*, 161(suppl):1-56. PMID: 15000267
- Leucht, S., Kane, J. M. (2006). Measurement-based psychiatry: definitions of response, remission, stability and relapse in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11):1813-4. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1120>
- Lévesque, I. S., y Abdel-Baki, A. (2020). Homeless youth with first-episode psychosis: A 2-year outcome study. *Schizophrenia Research*, 216, 460–469. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.031>
- Lewczyk, J. (2025). Homelessness and First-Episode Psychosis: An Integrative Review. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 31(4), 349–361. <https://doi.org/10.1177/10783903251314873>
- Ley Nacional de Salud Mental (LSM) 26657/10. www.servicios.infoleg.gob.ar
- Liang, C. S., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Ko, N. Y., Chu, H. T., Yeh, T. C., Tsai, S. J., Chen, T. J., Chen, M. H. (2020). The risk of sexually transmitted infections following first-episode schizophrenia among adolescents and young adults: A cohort study of 220,545 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 795-803. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz126>
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S. et al. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50(5):369-76. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820170047006>
- Lin, C. H., Chen, Y. M., Lane, H. Y. (2020). Novel Treatment for the Most Resistant Schizophrenia: Dual Activation of NMDA Receptor and Antioxidant. *Current Drug Targets*, 21(6), 610–615. <https://doi.org/10.2174/1389450120666191011163539>
- Lin, H. C., Chen, Y. H., Lee, H. C. (2009). Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with schizophrenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(9), 1297-1303. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05087>

- Lincoln, T. M., Lüllmann, E., Rief, W. (2007). Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 33(6), 1324-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm002>
- Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Citrome, L., Sheitman, B., McEvoy, J. P., Cooper, T. B., Chakos, M., Lieberman, J. A. (2004). Treatment of ultra-resistant schizophrenia: A case series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(3), 283-290. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000125687.25473.6a>
- Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Lieberman, J. A., Citrome, L., Sheitman, B., Chakos, M., McEvoy, J. P. (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 931-5. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1011>
- Lindenmayer, J. P., Buckler, R. (2000). Clozapine treatment in patients with ultra-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 293-301. <https://doi.org/10.1097/00004714-200006000-00007>
- Link, B. C. F. T., Frank, J., Wozniak, J. F. (1987). The social rejection of former mental patients. Understanding why label matter. *American Sociological Review*, 54, 100-123. <https://doi.org/10.1086/228672>
- Link, B., Phelan, Jo C. (2001). Conceptualizing stigma. *Annual Review of Sociology*, 27(1):363-385. <https://doi.org/10.1146/annurev.soc.27.1.363>
- Littrell, K. H., Petty, R. G., Hilligoss, N. M., Peabody, C. D., Johnson, C. G. (2001). Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21(4), 217-21. [https://doi.org/10.1016/s0740-5472\(01\)00205-7](https://doi.org/10.1016/s0740-5472(01)00205-7)
- Liu, Y. C., Tang, C. C., Hung, T. T., Tsai, P. C., y Lin, M. F. (2018). The Efficacy of Metacognitive Training for Delusions in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Informs Evidence-Based Practice. *Worldviews on Evidence-based Nursing*, 15(2), 130-139. <https://doi.org/10.1111/wvn.12282>
- López-Morínigo, J. D., Ramos-Ríos, R., David, A. S., Dutta, R. (2012). Insight in schizophrenia and risk of suicide: a systematic update. *Comprehensive Psychiatry*, 53(4), 313-22. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.05.015>
- Lorenzetti, R. L. (Dir. Gral.). (2020). *Código Civil y Comercial explicado*. Buenos Aires: Rubinzal Culzoni.
- Lu, E. Y., Cheng, A. S. K., Tsang, H. W. H., Chen, J., Leung, S., Yip, A., Lin, J. J., Lam, Z. V., Zhang, W., Zhao, M., y Ma, N. (2022). Psychoeducation, motivational interviewing, cognitive remediation training, and/or social skills training in combination for psychosocial functioning of patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 899840. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.899840>
- Lungu, P. F., Lungu, C. M., Ciobică, A., Balmus, I. M., Boloş, A., Dobrin, R., Luca, A. C. (2023). Metacognition in Schizophrenia Spectrum Disorders-Current Methods and Approaches. *Brain Sciences*, 13(7), 1004. <https://doi.org/10.3390/brainsci13071004>
- Luoma, S., Hakko, H., Ollinen, T., Järvelin, M. R., Lindeman, S. (2008). Association between age at onset and clinical features of schizophrenia: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *European Psychiatry*, 23(5), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.005>
- Luykx, J. J., Gonzalez-Diaz, J. M., Guu, T. W., van der Horst, M. Z., van Dellen, E., Boks, M. P., Guloksuz, S., DeLisi, L. E., Sommer, I. E., Cummins, R., Shiers, D., Lee, J., Every-Palmer, S., Mhalla, A., Chadly, Z., Chan, S. K. W., Cotes, R. O., Takahashi, S., Benros, M. E., Wagner, E., ... Tiihonen, J. (2023). An international research agenda for clozapine-resistant schizophrenia. *The Lancet. Psychiatry*, 10(8), 644-652. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00109-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00109-8)
- Lysaker, P. H., Roe, D., Yanos, P. T. (2007). Toward understanding the insight paradox: internalized stigma moderates the association between insight and social functioning, hope, and self-esteem among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 192-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl016>
- Lysaker, P., Bell, M., Milstein, R., Bryson, G., Beam-Goulet, J. (1994). Insight and psychosocial treatment compliance in schizophrenia. *Psychiatry*, 57(4):307-15. <https://doi.org/10.1080/00332747.1994.11024695>
- Ma, Z., Zhou, H. X., Chen, D. C., Wang, D. M., Zhang, X. Y. (2024). Association between suicidal behavior and impaired glucose metabolism in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 129, 110900. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110900>
- Malchow, B., Keller, K., Alkomiet, H., Dorfler, S., Schneider-Axmann, T., Hillmer-Vogel, U., Honer, W. G., Schulze, T. G., Niklas, A., Wobrock, T., Schmitt, A., Falkai, P. (2015). Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms, and cognition in multipisode schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 847-858. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv020>
- Mancama, D., Arranz, M. J., Kerwin, R. W. (2002). Genetic predictors of therapeutics response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs*, 16(5):317-24. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216050-00004>
- Manseau, M., Bogenschutz, M. (2016). Substance use disorders and schizophrenia. *Focus*, 14(3), 333-342. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160008>
- Marcus, P., Snyder, R. (1995). Reduction of comorbid substance abuse with clozapine. *American Journal of Psychiatry*, 152(6), 959. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.959>
- Marder, S. (1995). Defining and characterising treatment-resistant schizophrenia. *European Psychiatry*, 10(Suppl 1),7s-10s. [https://doi.org/10.1016/0767-399x\(96\)80078-2](https://doi.org/10.1016/0767-399x(96)80078-2)
- Maremmani, I., Rolland, B., Somaini, L., Roncero, C., Reimer, J., Wright, N. et al. (2016). Buprenorphine dosing choices in specific populations: review of expert opinion. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(13), 1727-31. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1209486>
- Marková, I. S., Berrios, G. E. (1995). Insight in clinical psychiatry revisited. *Comprehensive Psychiatry*, 36(5), 367-76. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(95\)90118-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(95)90118-3)
- Martiadis, V., Pessina, E., Raffone, F., Inziato, V., Martini, A., Scognamiglio, P. (2023). Metacognition in schizophrenia: A practical overview of psychometric metacognition assessment tools for researchers and clinicians. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1155321. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1155321>
- Mascayano, F., Toso-Salman, J., Ho, Y. C. S., Dev, S., Tapia, T., Thornicroft, G., Cabassa, L. J., Khenti, A., Sapag, J., Bobbili, S. J., Alvarado, R., Yang, L. H., Susser, E. (2019). Including culture in programs to reduce stigma toward people with mental disorders in low- and middle-income countries. *Transcultural Psychiatry*, 57(1), 140-160. <https://doi.org/10.1177/1363461519890964>
- Masoudzadeh, A., Khalilian, A. R. (2007). Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(23):4287-90. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
- Matevosyan, N. R. (2011). Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: A meta-study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 283(2), 141-147. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1706-8>
- McClellan, J. (2018). Psychosis in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(5), 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.01.021>
- McClellan, J., Stock, S. (2013). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(9), 976-990. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.02.008>
- McCreadie, R. G., Ohaeri, J. U. (1994). Movement disorder in never and minimally treated Nigerian schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry*, 164(2), 84-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.164.2.184>
- McCreadie, R. G., Srinivasan, T. N., Padmavati, R., Thara, R. (2005). Extrapyramidal symptoms in unmedicated schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 39(3), 261-266. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.08.002>

- McCreadie, R. G., Thara, R., Kamath, S., Padmavathy, R., Latha, S., Mathrubootham, N., Menon, M. S. (1996). Abnormal movements in never-medicated Indian patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 168(2), 221-6. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.2.221>
- McGorry, P. D., McConville, S. B. (1999). Insight in psychosis: an elusive target. *Comprehensive Psychiatry*, 40(2), 131-42. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90117-7](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90117-7)
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30, 67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McMahon, R. P., Kelly, D. L., Kreyenbulh, J., Kirkpatrick, B., Love, R. C., Conley, R. R. (2002). Novel factor-based symptom score in treatment resistant schizophrenia: implications for Clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 6(4):537-45. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00387-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00387-6)
- Meade, C. S., Sikkema, K. J. (2007). Psychiatric and psychosocial correlates of sexual risk behavior among adults with severe mental illness. *Community Mental Health Journal*, 43(2), 153-169. <https://doi.org/10.1007/s10597-006-9071-6>
- Mehler-Wex, C., Riederer, P., Gerlach, M. (2006). Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotoxicity Research*, 10(3-4), 167-79. <https://doi.org/10.1007/BF03033354>
- Meltzer, H. Y. (1989). Duration of a clozapine trial in neuroleptic resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46(7):672. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810070098017>
- Meltzer, H. Y. y Kostakoglu, E. (2001). Treatment-resistant schizophrenia. In J. A. Lieberman y R. Murray (Eds.), *Comprehensive care of schizophrenia* (pp. 181-204). Martin Dunitz.
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., International Suicide Prevention Trial Study Group. (1997). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *American Journal of Psychiatry*, 154(4), 475-482. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.475>
- Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., International Suicide Prevention Trial Study Group. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 82-91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>. Erratum in: *Archives of General Psychiatry* (2003), 60(7), 735. PMID: 12511175
- Meszaros, Z. S., Abdul-Malak, Y., Dimmock, J. A., Wang, D., Ajagbe, T. O., Batki, S. L. (2013). Varenicline treatment of concurrent alcohol and nicotine dependence in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(2), 243-7. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182870551>
- Miller, A. L., Crismon, M. L., Rush, A. J., Chiles, J., Kasher, T. M., Toprac, M. et al. (2004). The Texas Medication Algorithm Project: Clinical results for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(3):627-47. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007111>
- Ministerio de Salud de la Nación. (2023). *Plan Nacional de Salud Mental 2023 - 2027*. <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/385000-389999/389694/res1997ms.pdf>
- Minor, K. S., Lysaker, P. H. (2014). Necessary, but not sufficient: links between neurocognition, social cognition, and metacognition in schizophrenia are moderated by disorganized symptoms. *Schizophrenia Research*, 159(1), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.005>
- Mintz, A. R., Dobson, K. S., Romney, D. M. (2003). Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 61(1), 75-88. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00316-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00316-x)
- Mittal, V.A., Vargas, T., Osborne, K. J., Dean, D., Gupta, T., Ristanovic, I., Hooker, C. I., Shankman, S. A. (2017). Exercise treatments for psychosis: a review. *Current Treatment Options in Psychiatry* 4 (2), 152-166. <http://doi.org/10.1007/s40501-017-0112-2>
- Moe, A. M., Llamocca, E., Wastler, H. M., Steelesmith, D. L., Brock, G., Bridge, J. A., Fontanella, C. A. (2022). Risk Factors for Deliberate Self-harm and Suicide among Adolescents and Young Adults with First-Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 48(2), 414-424. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab123>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montejo, Á. L., Arango, C., Bernardo, M., Carrasco, J. L., Crespo-Facorro, B., Cruz, J. J., ... Vieta, E. (2017). Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 45, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.003>
- Morin, L., Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Moritz, S., Klein, J. P., Lysaker, P. H., Mehl, S. (2019). Metacognitive and cognitive-behavioral interventions for psychosis: new developments. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), 309-317. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/smoritz>
- Morrato, E. H., Nicol, G. E., Maahs, D., Druss, B. G., Hartung, D. M., Valuck, R. J., ... Newcomer, J. W. (2010). Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(4), 344-351. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.48>
- Mouaffak, F., Tranulis, C., Gourevitch, R. et al. (2006). Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 29(1):28-33. <https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00009>
- Mueser, K. T., Noordsy, D. L., Fox, L., Wolfe, R. (2003). Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *American Journal on Addictions*, 12(3), 242-52. PMID: 12851020
- Mueser, K.T., Drake, R. E., Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717-34. PMID: 9801712
- Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Mendelson, T., Pedersen, C. B., Mors, O., Mortensen, P. B. (2009). Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Archives of General Psychiatry*, 66(2), 189-195. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.528>
- Munn, Z., Moola, S., Riitano, D. et al. (2014). The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *International Journal of Health Policy and Management*, 3(3), 123-8. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2014.71>
- Murray, R. M., Van Os, J. (1998). Predictors of outcome in schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology*, 18(2 suppl 1):2-4. <https://doi.org/10.1097/00004714-199804001-00002>
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 152(1), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.033>
- Nakajima, S., Takeuchi, H., Plitman, E., Fervaha, G., Gerretsen, P., Caravaggio, F., Chung, J. K., Iwata, Y., Remington, G., Graff-Guerrero, A. (2015). Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 164(1-3), 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043>
- National Collaborating Centre for Mental Health (Great Britain). (2013). Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>
- Navarro, G. R., Leo, R. (2005). *Circunvención de Incapaz. Abuso de necesidades, pasiones o inexperiencia del incapaz*. Buenos Aires: Hammurabi.
- Nguyen, T., Frayne, J., Watson, S., Lebedevs, T., Teoh, S., Galbally, M. (2022). Long-acting injectable antipsychotic treatment during pregnancy: Outcomes for women at a tertiary maternity hospital. *Psychiatry Research*, 313, 114614. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114614>

- Nilsson, F. M., Sørensen, T. N., Enggard, H. (2018). Diagnosis and treatment of paranoid and schizophrenia-like psychosis in elderly patients, (article in Danish: Diagnostik og behandling af paranoide tilstande og skizofrenispektrumlidelser hos ældre). *Ugeskrift for Læger*, 180(39):V03180179. PMID: 30274572.
- Notaras, M., Hill, R., van den Buuse, M. (2015). A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.016>
- Novick, D., Haro, J. M., Bertsch, J., Haddad, P. M. (2010). Incidence of extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia: thirty-six-month results from the European schizophrenia outpatient health outcomes study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 531–40. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181f14098>
- Ochi, R., Plitman, E., Patel, R., Tarumi, R., Iwata, Y., Tsugawa, S., Kim, J., Honda, S., Noda, Y., Uchida, H., Devenyi, G. A., Mimura, M., Graff-Guerrero, A., Chakravarty, M. M., Nakajima, S. (2022). Investigating structural subdivisions of the anterior cingulate cortex in schizophrenia, with implications for treatment resistance and glutamatergic levels. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 47(1), E1–E10. <https://doi.org/10.1503/jpn.210113>
- Ociskova, M., Prasko, J., Holubova, M., Latalova, K., Sollár, T., Zatkova, M., Slepecky, M., Bocek, J. (2023). Self-stigma in patients with schizophrenia: Impact and management. *Neuroendocrinology Letters*, 44, 368–383. PMID: 37776554
- Oertel Knochel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Tesky, V., Ademmer, K., Prvulovic, D., Banzer, W., Zopf, Y., Schmitt, A., Hansel, F. (2014). Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264 (7), 589–604. <http://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>
- Ofori, S., Lu, C. (2023). Olasupo O, Dennis B, et al. Cytisine for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 251, 110936. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.110936>
- Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., Stroup, T. S. (2015). Premature Mortality Among Adults with Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1172–81. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737>
- Orygen, Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program (2026). *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis*, 2nd edition update. Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne.
- Owens, D. G. (1999). *A Guide to the Extrapyramidal Side-effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Owens, D. G., Johnstone, E. C., Frith, C. D. (1982). Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Archives of General Psychiatry*, 39(4):452–61. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290040052008>
- Page, J. D. (1938). *Symptoms in schizophrenia*. Available: <https://www.youtube.com/watch?v=bBxjbi05YPA> [Accessed 10 Mar 2020].
- Page, J. D. (1938). *Symptoms in schizophrenia*. Bethlehem, Pa: Psychological Cinema Register.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M. et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372:n71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- PAHO. (2024, octubre). *Estrategias para luchar contra el estigma y la discriminación*. <https://www.paho.org/es/campanas/haz-tu-parte>
- Pai, N. B. y Vella, S. C. (2012). Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125: 39–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01776.x>
- Pajonk, F. G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., Kierer, A., Müller, S., Oest, M., Meyer, T., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Thornton, A. E., Honer, W.G., Falkai, P. (2010). Hippocampal Plasticity in Response to Exercise in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 67(2), 133–143. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>
- Pappa, S., Dazzan, P. (2009). Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychological Medicine*, 39(7), 1065–1076. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004716>
- Pelham, T. W. y Campagna, P. D. (1991). Benefits of exercise in psychiatric rehabilitation of persons with schizophrenia. *Canadian Journal of Rehabilitation*, 4(3), 159–168.
- Pencer, A., Addington, J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry & Neurosciences*, 28(1),48–54. PMID: 12587850
- Perju-Dumbrava, L., Kempster, P. (2020). Movement disorders in psychiatric patients. *BMJ Neurology Open*, 2(2), e000057. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2020-000057>
- Petkari, E., Nikolaou, E., Oberleiter, S., Priebe, S., y Pietschnig, J. (2024). Which psychological interventions improve quality of life in patients with schizophrenia-spectrum disorders? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychological Medicine*, 54(2), 221–244. <https://doi.org/10.1017/S0033291723003070>
- Petrakis, I. L., O'Malley, S., Rounsaville, B., Poling, J., McHugh-Strong, C., Krystal, J. H. et al. (2004). Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 172(3), 291–7. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1658-9>
- Petrić, D., Rački, V., Gačo, N., Kaštelan, A., Graovac, M. (2019). Retrospective analysis of the effectiveness and tolerability of long-acting paliperidone palmitate antipsychotic in adolescent first-episode schizophrenia patients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(3), 197–204. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0044>
- Pini, S., Cassano, G. B., Dell'Osso, L., Amador, X. F. (2001). Insight into illness in schizophrenia, schizoaffective disorder, and mood disorders with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 158(1), 122–5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.1.122>
- Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Lester, D., Shrivastava, A., Girardi, P., Nordentoft, M. (2011). Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophrenia Research*, 129(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.008>
- Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J. M., Goikolea, J. M., González-Pinto, A., Gutiérrez-Rojas, L., Montes, J. M., Vieta, E. (2014). Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 418–426. <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Potkin, S. G., Basile, V. S., Jin, Y., Masellis, M., Badri, F., Keator, D. et al. (2003). D1 receptor alleles predict PET metabolites correlates of clinical response of clozapine. *Molecular Psychiatry*, 8(1):109–13. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001191>
- Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Elie, R., Mancini-Marié, A., Demers, M. F., Roy, M. A., Bouchard, R. H., Gendron, A. (2006). Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Current Medical Research and Opinion*, 22(7), 1277–85. <https://doi.org/10.1185/030079906X112561>
- Povisen, U. J., Noring, U., Fog, R. et al. (1985). Tolerability and therapeutic effect of clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71(2):176–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1985.tb01268.x>
- Puffer, C. C., Wall, C. A., Huxsahl, J. E., Frye, M. A. (2016). A 20-year practice review of electroconvulsive therapy for adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(7), 632–636. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0139>
- Quinn, J., Meagher, D., Murphy, P. et al. (2001). Vulnerability to involuntary movements over a lifetime trajectory of schizophrenia approaches 100%, in association with executive (frontal) dysfunction. *Schizophrenia Research*, 49(1–2), 79–87. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00220-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00220-0)
- Quinn, M., McHugo, M., Armstrong, K., Woodward, N., Blackford, J., Heckers, S. (2018). Impacto del trastorno por consumo de sustancias en el volumen de materia gris en la esquizofrenia. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 280, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.08.002>

- Radua, J., Ramella-Cravarro, V., Ioannidis, J. P. A., Reichenberg, A., Phiphopthatsanee, N., Amir, T., et al. (2018). What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*, 17:49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
- Rajji, T. K., Ismail, Z., Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(4), 286–293. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060723>
- Ralevski, E., O'Brien, E., Jane, J. S., Dwan, R., Dean, E., Edens, E. et al. (2011). Treatment with acamprosate in patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence. *Journal of Dual Diagnosis*, 7(1–2), 64–73. <https://doi.org/10.1080/15504263.2011.569440>
- Rao, D., Elshafei, A., Nguyen, M., Hatzenbuehler, M. L., Frey, S., y Go, V. F. (2019). A systematic review of multi-level stigma interventions: State of the science and future directions. *BMC Medicine*, 17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1244-y>
- Rathod, B., Kaur, A., Basavanagowda, D. M., Mohan, D., Mishra, N., Fuad, S., Noshier, S., Alrashid, Z. A., Heindl, S. E. (2020). Neurological Soft Signs and Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus*, 12(10), e11050. <https://doi.org/10.7759/cureus.11050>
- Raudenbush, S. W. (2009). *Analyzing Effect Sizes: Random-Effects Models*. 2nd edn. New York, United States: Russell Sage Foundation, pp. 295–315.
- Rey, J. M., Walter, G. (1997). Half a century of ECT use in young people. *The American Journal of Psychiatry*, 154(5), 595–602. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.5.595>
- Rezansoff, S. N., Moniruzzaman, A., Somers, J. M. (2019). Temporal associations between medication adherence for patients with schizophrenia and opioid dependence: a 17-year Canadian Cohort Study. *Schizophrenia Research*, 210,157–63. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.031>
- Riecher-Rossler, A., Rossler, W., Forstl, H., Meise, U. (1995). Late-onset schizophrenia and late paraphrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), 345–356. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.3.345>
- Ringeisen, H., Langer Ellison, M., Ryder-Burge, A., Biebel, K., Alikhan, S., y Jones, E. (2017). Supported education for individuals with psychiatric disabilities: State of the practice and policy implications. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 40(2), 197–206. <https://doi.org/10.1037/prj0000233>
- Rochon-Terry, G., Gruneir, A., Seeman, M. V., Ray, J. G., Rochon, P., Dennis, C. L., Grigoriadis, S., Fung, K., Kurdyak, P. A., Vigod, S. N. (2016). Hospitalizations and emergency department visits for psychiatric illness during and after pregnancy among women with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77(4), 541–547. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09697>
- Roke, Y., Van Harten, P. N., Boot, A. M., Buitelaar, J. K. (2009). Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19(4):403–14. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0120>
- Roncero, C., Ros-Cucurull, E., Daigre, C., Casas, M. (2012). Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40(4), 187–97. PMID: 22851479
- Rosa, M. A., Gattaz, W. F., Rumi, D. O., Tavares, H. (2006). Treatment-resistant schizophrenia: Concepts and treatment strategies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(Suppl 2), S104–S110. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000600005>
- Rosa, M. O., Gattaz, W. F., Rosa, M. A., Rumi, D. O., Tavares, H., Myczkowski, M., Sartorelli, M. C., Rigonatti, S. P., Elkis, H., Cabral, S. B., Teixeira, M. J., Marcolin, M. A. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10):1528–32. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1009>
- Rosenbaum S., Lagopoulos J., Curtis L., Watkins A., Barry B.K., Ward P.B. (2015). Aerobic exercise intervention in young people with schizophrenia spectrum disorders; improved fitness with no change in hippocampal volume. *Psychiatry Research*, 232(2), 200–201. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.004>
- Roux, P., Faivre, N., Urbach, M., Aouizerate, B., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., Dubertret, C., Dubreucq, J., Fond, G., Lançon, C., Leignier, S., Mallet, J., Misdrachi, D., Pires, S., Schneider, P., Schurhoff, F., Yazbek, H., Zinetti-Bertschy, A., Passerieux, C., y Brunet-Gouet, E. (2023). Relationships between neuropsychological performance, insight, medication adherence, and social metacognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 252, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.12.037>
- Ruan, L., Hu, S., Huang, M., Hu, J., Cai, W. (2010). Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(5), 184–92. <https://doi.org/10.5897/AJPP9000132>
- Rubio, G., Martínez, I., Ponce, G., Jiménez-Arriero, M. A., López-Muñoz, F., Alamo, C. (2006). Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(8), 531–9. <https://doi.org/10.1177/070674370605100808>
- Rummel-Kluge, C., y Kissling, W. (2008). Psychoeducation in schizophrenia: new developments and approaches in the field. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(2), 168–172. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f4e574>
- Sabe, M., Kaiser, S., Sentissi, O. (2020). Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, 62, 13–20. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2019.11.002>
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry*, 64(10):1123–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>
- Salem, H., Nagpal, C., Pigott, T. et al. (2017). Revisiting Antipsychotic-induced Akathisia: current Issues and Prospective Challenges. *Current Neuropharmacology*, 15(5), 789–798. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161208153644>
- Samara, M., Alevizopoulos, G., Bozikas, V. P., Chatzimanolis, I., Dikeos, D., Mouggiakos, T., Nikolaou, A., Sakellariou, D., Touloumis, C., Tsopeles, C., Agid, O. (2025). Current perspectives on the recognition and management of treatment-resistant schizophrenia: challenges and opportunities. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 25(5), 505–519. <https://doi.org/10.1080/14737175.2025.2484434>
- Sánchez-Gutiérrez, T., Barbeito, S., Gómez-Juncal, R., Rodríguez-Ortega, E., Becerra-García, J. A., Calvo, A. (2022). Neuropsychological functioning and suicidal behaviours in patients with first-episode psychosis: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 146(6):515–528. <https://doi.org/10.1111/acps.13501>
- Sani, G., Callovi, T., Ferrara, O. M., Segatori, D., Margoni, S., Simonetti, A., Lisci, F. M., Marano, G., Fischetti, A., Kotzalidis, G. D., Di Segni, F., Fiaschè, F., Janiri, D., Moccia, L., Manfredi, G., Alcibiade, A., Brisi, C., Grisoni, F., Stella, G., Bernardi, E., Brugnam, A., Ciliberto, M., Spera, M. C., Caso, R., Rossi, S., Boggio, G., Mastroeni, G., Abate, F., Conte, E., Quintano, A., De Chiara, L., Monti, L., Camardese, G., Rinaldi, L., Koukopoulos, A. E., Chieffo, D. P. R., Angeletti, G., Mazza, M. (2024). Is antipsychotic drug use during pregnancy associated with increased malformation rates and worsening of maternal and infant outcomes? A systematic review. *Current Neuropharmacology*, 22(14), 2402–2421. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666240516151449>
- Sastre-Buades, A., Caro-Cañizares, I., Ochoa, S., Lorente-Rovira, E., Barajas, A., Gutiérrez-Zotes, A., Sánchez-Alonso, S., López-Carrilero, R., Grasa, E., Pousa, E., Pélaez, T., Cid, J., González-Higueras, F., Ruiz-Delgado, I., Baca-García, E., Spanish Metacognition Study Group, Barrigon, M. L. (2023). Relationship between cognition and suicidal behavior in recent-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 252:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.12.042>
- Sattar, S. P., Bhatia, S. C., Petty, F. (2004). Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *Journal of Psychiatry & Neurosciences*, 29(6), 452–457. PMID: 15644986
- Scheewe, T. W., van Haren, N. E. M., Sarkisyan, G., Schnack, H. G., Brouwer, R. M., de Gint, M., Pol, H. E. H., Backx, F. J. G., Kahn, R. S., Cahn, W. (2013). Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: A randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology*, 23(7): 675–685. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.008>

- Scheffer, R. E. (2004). Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, 70:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.007>
- Schroder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(1), 25-30. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90017-1](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90017-1)
- Schwaiger, R., Maurus, I., Lembeck, M., Papazova, I., Greska, D., Muenz, S., Sykorova, E., Thieme, C. E., Vogel, B. O., Mohnke, S., Huppertz, C., Roeh, A., Keller-Varady, K., Malchow, B., Walter, H., Wolfarth, B., Wölwer, W., Henkel, K., Hirjak, D. (...), Roell, L. (2024). Predictors of adherence to exercise interventions in people with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Online ahead of Print. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01789-w>
- Seeman, M. V. (2023). Grappling with issues of motherhood for women with schizophrenia. *Healthcare (Basel)*, 11(21), 2882. <https://doi.org/10.3390/healthcare11212882>
- Seeman, M. V. (2021). Sex differences in schizophrenia relevant to clinical care. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(4), 443-453. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1898947>
- Seeman, M. V. (2013). Clinical interventions for women with schizophrenia: Pregnancy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(1), 12-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01897.x>
- Seeman, M. V., y Ross, R. (2011). Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Practice*, 17(4), 258-269. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000400263.52913.dc>
- Seki, R., Hashimoto, T., Tanaka, M., Sato, A., Kimura, H., Kimura, A., Handa, S., Kanahara, N., Okayama, J., Omoto, A., Endo, M., Osone, Y., Watanabe, H., Tanaka, H., Nakazato, M., Shozu, M., Iyo, M. (2020). Relapse of psychiatric symptoms after discontinuation of antipsychotics in pregnant women with schizophrenia: A retrospective study. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*, 11, 61-66. https://www.jstage.jst.go.jp/article/cnpt/11/0/11_61/pdf-char/en
- Shrivastava, A., Johnston, M., Campbell, R., De Sousa, A., Shah, N. (2017). Serum cholesterol and Suicide in first episode psychosis: A preliminary study. *Indian Journal of Psychiatry*, 59(4), 478-482. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_185_17
- Shrivastava, A., Jadhav, V., Karia, S., Shah, N., De Sousa, A. (2016). Serum thyroid stimulating hormone levels and suicidal tendency in patients with first-episode schizophrenia: An exploratory study. *Thyroid Research and Practice*, 13(2), 63. <https://link.gale.com/apps/doc/A502955853/HR-CA?u=anon~61668dc&sid=googleScholar&xid=abe3dc3d>
- Siafis, S., Wu, H., Wang, D., Burschinski, A., Nomura, N., Takeuchi, H., Schneider-Thoma, J., Davis, J. M., Leucht, S. (2023). Antipsychotic dose, dopamine D2 receptor occupancy and extrapyramidal side-effects: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3267-3277. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02203-y>
- Sikich, L., Hamer, R. M., Bashford, R. A., Sheitman, B. B., Lieberman, J. A. (2004). A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29(1), 133-145. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300327>
- Silva, B., Cassilhas, R. C., Attux, C., Cordeiro, Q., Gadelha, A. L., Telles, B. A., Bressan, R. A., Ferreira, F. N., Rodstein, P. H., Daltio, C. S., Tufik, S., de Mello, M. T. (2015) A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 37(4), 271-279. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1595>
- Sim, K., Mahendran, R., Siris, S. G., Heckers, S., Chong, S. A. (2004). Subjective quality of life in first episode schizophrenia spectrum disorders with comorbid depression. *Psychiatry Research*, 129(2), 141-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.07.007>
- Singh, A., Mattoo, S. K., Grover, S. (2016). Stigma and its correlates among caregivers of schizophrenia: A study from North India. *Psychiatry Research*, 241, 302-308. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.108>
- Smith, T. E., Hull, J. W., Huppert, J. D., Silverstein, S. M., Anthony, D. T., McClough, J. F. (2004). Insight and recovery from psychosis in chronic schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *Journal of Psychiatric Research*, 38(2), 169-76. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(03\)00091-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(03)00091-8)
- Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., de Pablo, G. S. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 281-295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Sotelo, D., Grasso, V., Meloni, G. (2021). Características del insight en la esquizofrenia. Una revisión bibliográfica [The features of insight in schizophrenia, a bibliographic review]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 32(151), 71-78. <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i151.27>
- Spagna, A., Dong, Y., Mackie, M. A., Li, M., Harvey, P. D., Tian, Y., Wang, K., Fan, J. (2015). Clozapine improves the orienting of attention in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 285-91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.009>
- Spencer, E. K., Kafantaris, V., Padron-Gayol, M. V., Rosenberg, C. R., Campbell, M. (1992). Haloperidol in schizophrenic children: early finding from a study in progress. *Psychopharmacology Bulletin*, 28(2), 183-186. PMID: 1513922.
- Sporn, A. L., Vermani, A., Greenstein, D. K., Bobb, A. J., Spencer, E. P., Clasen, L. S., ... Gogtay, N. (2007). Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1349-1356. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31812eed10>
- Srinivasan, T. N., Thara, R., Padmavathi, R., McCreddie, R. G. (2001). Relationship of extrapyramidal symptoms to age at onset and drug treatment in middle-aged and elderly schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 47(1), 69-75. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00008-6)
- Stafford, J., Howard, R., Dalman, C., Kirkbride, J. B. (2019). The Incidence of Nonaffective, Nonorganic Psychotic Disorders in Older People: A Population-based Cohort Study of 3 Million People in Sweden. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1152-1160. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby147>
- Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press.
- Stahl, S. M., Sy, S., Maguire, G. A. (2021). How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: Expert review from research to clinical practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(2), 172-180. <https://doi.org/10.1111/acps.13266>
- Starling, J., Feijo, I. (2018). Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de inicio temprano. En: *Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP*, H2. <https://iacapap.org/Resources/Persistent/3a193e33111a-f06ea4574e77f7bf08295f7db8b/H.5-SCHIZOPHRENIA-Spanish-2018.pdf>
- Straub, L., Hernández-Díaz, S., Bateman, B. T., Wisner, K. L., Gray, K. J., Pennell, P. B., Lester, B., McDougle, C. J., Suarez, E. A., Zhu, Y., Zakouli, H., Mogun, H., Huybrechts, K. F. (2022). Association of antipsychotic drug exposure in pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders: A national birth cohort study. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 522-533. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0375>
- Suen, Y. N., Wong, S. M. Y., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., Chang, W. C., Chen, E. Y. H. (2019). Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like psychosis: an updated systematic review. *International Review of Psychiatry*, 31(5-6):523-542. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1670624>
- Swofford, C. D., Kascow, J. W., Scheller-Gilkey, G., Inderbitzin, L. B. (1996). Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 20(1-2), 145-51. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00068-2](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00068-2)
- Taipale, H., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Mittendorfer-Rutz, E., Tiihonen, J. (2021). Comparative Effectiveness of Antipsychotics for Risk of Attempted or Completed Suicide Among Persons with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 47(1), 23-30. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
- Tang, W. K., y Ungvari, G. S. (2003). Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27(3), 373-379. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(02\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00354-8)
- Tang, W., Zhou, L. J., Zhang, W. Q., Jia, Y. J., Hu, F. H., Chen, H. L. (2023). Adverse perinatal pregnancy outcomes in women with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 262(1-2):156-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.001>
- Tasa-Vinyals, E., Álvarez, M. J., Puigoriol-Juveny, E., Roura-Poch, P., García-Eslava, J. S., Escoté-Llobet, S. (2020). Intimate Partner Violence

- Among Patients Diagnosed with Severe Mental Disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 208(10), 749-754. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001207>
- Taylor, D. M., Smith, L. (2009). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(6):419-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01367.x>
- Tharyan, P. (2005). ACE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, 2005(2):CD000076. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000076.pub2>
- Thompson, K. N., McGorry, P. D., Harrigan, S. M. (2003). Recovery style and outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 31-6. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00428-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00428-0)
- Thornicroft, G., Tansella, M. (2013). The balanced care model for global mental health. *Psychological Medicine*, 43(4), 849–863. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001420>
- Thornicroft, G., Rose, D., Kassam, A., Sartorius, N. (2007). Stigma: Ignorance, prejudice or discrimination? *British Journal of Psychiatry*, 190, 192-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025791>
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., Tanskanen, A. (2019). Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76(5), 499-507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
- Toro Martínez, E. (2024). De la peligrosidad al riesgo (grave) cierto e inminente de daño para sí y/o terceros. El paradigma de la perspectiva de derechos aplicado a la Psiquiatría Forense en el Derecho Penal. *Cuadernos Argentinos de Ciencias Forenses*. Año 2. Número 2. Corte Suprema de Justicia de la Nación.
- Toro Martínez, E. (2015). El modelo social de la discapacidad: paradigma de la toma de decisiones con apoyos y salvaguardas en el nuevo Código Civil argentino. *Vertex Rev Arg de Psiquiatr.*, 122: 284-291. <https://www.revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/865>
- Toro Martínez, E. (2011). La noción de “situación de riesgo cierto e inminente en la Ley 26657/10: acerca de la diferencia entre “estar” y “ser” y sus consecuencias médico legales. *Revista Psiquiatría* N° 16. Ed. Scienis 2011, p: 19-26.
- Tosato, S., Albert, U., Tomassi, S., Iasevoli, F., Carmassi, C., Ferrari, S., Nanni, M. G., Nivoli, A., Volpe, U., Atti, A. R., Fiorillo, A. (2017). A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug-Related Adverse Effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(5), e477-e489. <https://doi.org/10.4088/JCP.15r10483>
- Toufeili, A., Cohen, E., Ray, J. G., Wilton, A. S., Brown, H. K., Saunders, N. R., Dennis, C. L., Holloway, A. C., Morrison, K. M., Hanley, G. E., Oberlander, T. F., Bérrard, A., Tu, K., Barker, L. C., Vigod, S. N. (2022). Complex chronic conditions among children born to women with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 241, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.018>
- Tsapakis, E. M., Mitkani, C. A., Fountoulakis, K. N. (2023). Neurological soft signs and schizophrenia. *CNS Spectrums*, 28(6), 657–661. <https://doi.org/10.1017/S1092852923001189>
- Tufanaru, C., Munn, Z., Aromataris, E. et al. (2020). *JBI manual for evidence synthesis*. Available: <https://synthesismanual.jbi.global>
- Turkington, D., Kingdon, D., Weiden, P. J. (2006). Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 365–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.365>
- Turner, T. (1989). Rich and mad in Victorian England. *Psychological Medicine*, 19(1), 29-44. <https://doi.org/10.1017/s0033291700011004>
- Umbricht, D., Kane, J. M. (2002). Clozapine treatment of ultra-resistant schizophrenia: A review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(3), 265–274. <https://doi.org/10.1097/00004714-200206000-00007>
- Uno, Y., Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(5), 204–215. <https://doi.org/10.1111/pcn.12823>
- Utter, A., Basso, M. (2008). The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 333-42. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.003>
- Valmaggia, L. R., van der Gaag, M., Tarrier, N., Pijnenborg, M., y Slooff, C. J. (2005). Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186, 324–330. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.4.324>
- Van der Esch, C. C., Kloosterboer, S. M., van der Ende, J., Reichart, C. G., Kouijzer, M. E., de Kroon, M. M., ... Dierckx, B. (2021). Risk factors and pattern of weight gain in youths using antipsychotic drugs. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30, 1263-1271. [doi:10.1007/s00787-020-01614-4](https://doi.org/10.1007/s00787-020-01614-4)
- van der Zalm, Y., Foldager, L., Termorshuizen, F., Sommer, I. E., Nielsen, J., Seltén, J. P. (2021). Clozapine and mortality: A comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(3), 216–226. <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
- Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Schuch, F. B., Ward, P. B., Probst, M., Stubbs, B. (2015). Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. *General Hospital Psychiatry* 39, 15-23. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.11.008>
- Vaz-Serra, A., Palha, A., Figueira, M. L., Bessa-Peixoto, A., Brissos, S., Casquinha, P., ... Marques-Teixeira, J. (2010). Cognição, cognição social e funcionalidade na esquizofrenia. *Acta Médica Portuguesa*, 23(6), 1043–1058. PMID: 21627882
- Viechtbauer, W. (2005). Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 30, 261–93. <https://doi.org/10.3102/10769986030003261>
- Vigod, S. N., Frey, B. N. (2024). Towards Better Perinatal Mental Health Care. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'Obstetrique et Gynecologie du Canada: JOGC*, 46(10), 102680. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102680>
- Vigod, S. N., Fung, K., Amartey, A., Bartsch, E., Felemban, R., Saunders, N., Guttman, A., Chiu, M., Barker, L. C., Kurdyak, P., Brown, H. K. (2020). Maternal schizophrenia and adverse birth outcomes: what mediates the risk? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55(5), 561-570. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01814-7>
- Vigod, S. N., Rochon-Terry, G., Fung, K., Gruneir, A., Dennis, C. L., Grigoriadis, S., Kurdyak, P. A., Ray, J. G., Rochon, P., Seeman, M. V. (2016). Factors associated with postpartum psychiatric admission in a population-based cohort of women with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(4), 305-313. <https://doi.org/10.1111/acps.12622>
- Vigod, S. N., Kurdyak, P. A., Dennis, C. L., Gruneir, A., Newman, A., Seeman, M. V., Rochon, P. A., Anderson, G. M., Grigoriadis, S., Ray, J. G. (2014). Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121(5), 566-574. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12567>
- Vigod, S. N., Seeman, M. V., Ray, J. G., Anderson, G. M., Dennis, C. L., Grigoriadis, S., Gruneir, A., Kurdyak, P. A., Rochon, P. A. (2012). Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): A population-based study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.010>
- Viguera, A. C., Freeman, M. P., Góez-Mogollón, L., Sosinsky, A. Z., McElheny, S. A., Church, T. R., Young, A. V., Caplin, P. S., Chitayat, D., Hernández-Díaz, S., Cohen, L. S. (2021). Reproductive Safety of Second-Generation Antipsychotics: Updated Data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 82(4), 20m13745. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13745>
- Villa, J., Choi, J., Kangas, J. L., Kaufmann, C. N., Harvey, P. D., Depp, C. A. (2018). Associations of suicidality with cognitive ability and cognitive insight in outpatients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 192:340-344. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.013>
- Villanueva Cañadas, E. (Ed.). (2018). Gisbert Calabuig: *Medicina legal y toxicológica* (7.ª ed.). Elsevier España.
- Vita, A., Barlati, S., Ceraso, A., Nibbio, G., Durante, F., Facchi, M., Deste, G., y Wykes, T. (2024). Durability of Effects of Cognitive Remediation on Cognition and Psychosocial Functioning in Schizophrenia: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *The American Journal of Psychiatry*, 181(6), 520–531. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230396>
- Vogel, J. S., van der Gaag, M., Slofstra, C., Knegtering, H., Bruins, J., Cas-telein, S. (2019). The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 279, 295–305. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.012>
- Waddington, J. L., Youssef, H. A., Dolphin, C., Kinsella, A. (1987). Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. Their association in relation to topography of involuntary movements and criterion of their abnormality. *Archives of General Psychiatry*, 44(10), 907–12. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800220077011>
- Wagner, E., Kane, J. M., Correll, C. U., Howes, O., Siskind, D., Honer, W. G., Lee, J., Falkai, P., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., TRRIP Working Group (2020). Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia. Recommendations from an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1459–1470. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa060>
- Waisman Campos, M., Benabarre, A. (2017). *Adicciones*. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Walther, S., Eisenhardt, S., Bohlhalter, S., et al. (2016). Gesture performance in schizophrenia predicts functional outcome after 6 months. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1326–1333. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw124>
- Walther, S., Strik, W. (2012). Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(2):77–92. <https://doi.org/10.1159/000339456>
- Ward, H. B., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Grzenda, A., McDonald, W. M., Rodriguez, C. I., Kraguljac, N. V. (2023). Substance Use Disorders in Schizophrenia: Prevalence, Etiology, Biomarkers, and Treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 39–40(100106). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pmp.2023.100106>
- Wastler, H. M., Mengda, Y., Pan, X., Bornheimer, L. A., Moe, A. M., Breitborde, N. J. K. (2024). Trajectories of suicidal risk among individuals with first-episode psychosis: Relationship to recovery and symptoms. *Psychiatry Research*, 338, 115978. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115978>
- Wells, A. (2009). *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. New York: The Guilford Press.
- Westin, A. A., Brekke, M., Molden, E., Skogvoll, E., Castberg, I., y Spigset, O. (2018). Treatment with antipsychotics in pregnancy: Changes in drug disposition. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(3), 477–484. <https://doi.org/10.1002/cpt.770>
- Whitty, P., Owoeye, O., Waddington, J. (2009). Neurological Signs and Involuntary Movements in Schizophrenia: Intrinsic to and Informative on *Systems Pathobiology*. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 415–24. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn126>
- Wiesepape, C. N., Smith, E. A., Hillis-Mascia, J. D., Queller Soza, S. E., Morris, M. M., James, A. V., Stokes, A. (2024). Metacognition as a transdiagnostic determinant of recovery in schizotypy and schizophrenia spectrum disorders. *Behavioral Sciences*, 14(4), 336. <https://doi.org/10.3390/bs14040336>
- Woodward, M. L., Gicas, K. M., Warburton, D. E., White, R. F., Rauscher, A., Leonova, O., Su, W., Smith, G. N., Thornton, A. E., Vertinsky, A. T., Phillips, A. A., Goghari, V. M., Honer, W. G., Lang, D. J. (2018). Hippocampal volume and vasculature before and after exercise in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 202, 158–162. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.054>
- World Health Organization (2024). *Rehabilitation*. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., y Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *The American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472–485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Xia, J., Merinder, L. B., y Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(6), CD002831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>
- Yakuwa, N., Takahashi, K., Anzai, T., Ito, N., Goto, M., Koinuma, S., Uno, C., Suzuki, T., Watanabe, O., Yamatani, A., Murashima, A. (2022). Pregnancy outcomes with exposure to second-generation antipsychotics during the first trimester. *Journal of Clinical Psychiatry*, 83(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14081>
- Yi Sum, M., Kit Wa Chan, S., Tse, S., Bola, J. R., Man Kin Ng, R., Lai Ming Hui, C., Ho Ming Lee, E., Chung Chang, W., Yu Hai Chen, E. (2020). Internalized stigma as a predictor of employment status in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 46(Supplement_1), S224–S225. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa030.543>
- Yovell, Y., Opler, L. A. (1994). Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(10), 591–2. <https://doi.org/10.1097/00005053-199410000-00017>
- Zaffaroni, E. R. (2011). *La palabra de los muertos. Conferencias de criminología cautelar*. 1ª ed. Buenos Aires: Ediar.
- Zaheer, J., Olsson, M., Mallia, E., Lam, J. S. H., de Oliveira, C., Rudoler, D., Carvalho, A. F., Jacob, B. J., Juda, A., Kurdyak, P. (2020). Predictors of suicide at time of diagnosis in schizophrenia spectrum disorder: A 20-year total population study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research*, 222, 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.025>
- Zisook, S., Domingues, I., y Compton, J. (2023). Pharmacologic Approaches to Suicide Prevention. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 21(2), 137–144. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20220076>

Los siguientes son documentos en los que la Asociación de Ayuda de Familiares de personas que padecen esquizofrenia (AAFE) ha estado involucrada en su redacción, cuyos enlaces son la fuente bibliográfica del acápite 46 de este Consenso: "Familiares de personas con esquizofrenia: un componente crítico en la prevención de recaídas".

- Vivir sin recaídas. <https://aafe.org.ar/wp-content/uploads/2022/10/Vivir-sin-recaidas-2022.pdf>
- Psicoeducación familiar en esquizofrenia <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/150081>
- Capítulo de Psicoeducación Familiar en esquizofrenia del manual de Psicoeducación familiar APAL. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/164113>
- Las palabras importan (versión regional para Latinoamérica): Recomendaciones sobre cómo comunicar los temas de Salud Mental en los medios. <https://aafe.org.ar/wp-content/uploads/2021/11/Las-Palabras-Importan.pdf>
- El estigma y la discriminación asociados a trastornos mentales. http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/150072/Documento_completo.pdf?sequence=1