

CARTA DE LECTORES

Claritatis principium: ne lectorem confundas

Respuesta a la carta al Director: “A propósito del Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia: considerando los disensos en relación al tratamiento farmacológico de mantenimiento”

Alejo Corrales¹, Eduardo Leiderman², Tomas Maresca³, Federico Rebok⁴

Señor Director:

En la carta de referencia, los autores abordan dos escenarios clínicos que corresponden a decisiones terapéuticas claramente diferentes. Asimismo, como se expondrá más adelante, citan de manera incompleta la recomendación formulada en nuestro consenso. Ambos aspectos pueden conducir a una interpretación que no refleja adecuadamente el alcance ni la naturaleza de la recomendación original.

El primer escenario está enfocado en la estrategia farmacológica de reducción de dosis en el tratamiento de la esquizofrenia. En este primer punto, los mismos autores parecerían no tener discrepancias sobre lo postulado por el presente consenso. De todas formas es importante ampliar la discusión ya que la reducción de dosis de antipsicóticos en esquizofrenia estable conlleva un riesgo aumentado de recaída sin beneficios consistentes en funcionalidad o calidad de vida, aspectos que los autores no hacen referencia en su carta al editor. Sin embargo, la evidencia revela matices importantes respecto al momento, la selección de pacientes y los resultados a largo plazo. Por ejemplo, un estudio reportó que la reducción de dosis aproximadamente **duplica el riesgo de recaída** comparado con la continuación de dosis (razón de riesgo: 1,96; IC 95 %: 1,23–3,12) (Tani et al., 2020). Una revisión sistemática que evaluó la reducción de la dosis de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia clínicamente estables no encontró diferencias significativas entre las estrategias de reducción y de mantenimiento del tratamiento en términos de calidad de vida, funcionamiento global o incidencia de efectos adversos. Sin embargo, la reducción de la dosis se asoció con un incremento del riesgo de recaída y de abandono del tratamiento, así como con una posible mayor tasa de rehospitalización. Asimismo, en varios estudios la reducción de la dosis fue rápida y de considerable magnitud, lo que podría haber influido en los resultados observados (Rodolico et al., 2022). Un metaanálisis de 24 ensayos clínicos aleatorizados (n = 3.282) evaluó la eficacia y seguridad de la reducción de la dosis de antipsicóticos durante el tratamiento de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia con múltiples episodios. En comparación con las dosis estándar, las dosis bajas (50–99 % de la dosis estándar) incrementaron el riesgo de recaída en un 44 % (RR = 1,44; IC 95 %: 1,10–1,87), mientras que las dosis muy bajas (<50 % de la dosis estándar) aumentaron dicho riesgo en un 72 % (RR = 1,72; IC 95 %: 1,29–2,29). Asimismo, ambas estrategias se asociaron con un mayor riesgo de discontinuación del tratamiento por cualquier causa, sin evidenciar beneficios en términos de tolerabilidad. Los autores concluyen que, en pacientes con esquizofrenia estabilizados, la reducción de la dosis por debajo del rango estándar de mantenimiento no debería recomendarse de forma rutinaria, ya que incrementa el riesgo de recaída y de interrupción del tratamiento, sin demostrar ventajas clínicas consistentes (Højlund et al., 2021).

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.

²Universidad de Palermo.

³Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

⁴Jefe del Servicio de Emergencia, Hospital Dr. Braulio A. Moyano.

Autor de correspondencia:

alejocorrales@hotmail.com

Los autores de la carta, además, hacen referencia al estudio RADAR. Este ensayo, dirigido por Joanna Moncrieff y colaboradores (2023), comparó mediante un diseño aleatorizado una estrategia de reducción gradual de la dosis de antipsicóticos frente al tratamiento de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, con el objetivo de minimizar el sesgo derivado de reducciones excesivamente rápidas observado en estudios previos, como el de Rodolico y colaboradores, mencionado anteriormente (Moncrieff et al., 2023). Sin embargo, el estudio RADAR ha sido objeto de importantes cuestionamientos metodológicos. Ese mismo año, Stefan Leucht y colaboradores publicaron un comentario crítico en el que señalaron varias limitaciones que consideramos relevantes y con las que coincidimos. En primer lugar, de los **4.157 pacientes evaluados para su inclusión, únicamente 253 fueron finalmente aleatorizados**, lo que plantea la posibilidad de un importante sesgo de selección hacia pacientes con una enfermedad relativamente estable o de menor gravedad clínica. Esta interpretación se ve reforzada por **la mediana de la puntuación basal de la PANSS (48 puntos)**, compatible con una población poco sintomática. Asimismo, **la dosis mediana de antipsicóticos al inicio del estudio fue equivalente a 300 mg de clorpromazina**, correspondiente a una dosis estándar de mantenimiento, y la carga de efectos adversos reportada fue, en general, leve.

Los principales resultados del estudio a los **24 meses de seguimiento** fueron los siguientes:

- Recaída grave (hospitalización): 25 % en el grupo de reducción vs. 13 % en mantenimiento (OR = 2,20; IC 95 %: 1,15–4,22).
- Cualquier recaída: 41 % vs. 22 %.
- Reducción mediana de dosis: 33 % respecto al basal; solo el 10 % de los pacientes había suspendido el antipsicótico al final del estudio.
- **No se confirmó** la hipótesis de mejoría del funcionamiento social ni cognitivo con la reducción de dosis, aunque tampoco hubo empeoramiento social pese al aumento de recaídas.

Un subestudio cualitativo (Morant y colaboradores, n = 26) mostró que varios pacientes percibieron alivio de la sedación, embotamiento emocional y enturbiamiento mental, aunque 9 de 26 sufrieron una recaída psicótica (Morant et al., 2023). Es decir que el estudio RADAR de Moncrieff y de Morant (ambos del mismo grupo) son claros en dos puntos, la funcionalidad no está modificada en ninguno de los dos grupos y el riesgo de recaída es claro en el grupo de pacientes a quienes se les redujo la dosis de antipsicóticos. Sin embargo, algunos se podrían beneficiar con la reducción de dosis. La hipótesis original de que la reducción de la dosis mejoraría el funcionamiento social sin incrementar significativamente el riesgo de recaídas no fue confirmada. Asimismo, tampoco se observó una mejoría en el rendimiento cognitivo (Leucht et al., 2023).

El desafío ético es que los intentos de identificar a los pocos que pueden beneficiarse de la reducción sistemática de dosis pueden comprometer la salud y estabilidad de los muchos que requieren tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Dicho esto, nuestro consenso no descarta la posibilidad de realizar ajustes de dosis durante el tratamiento de mantenimiento cuando existan razones clínicas que lo justifiquen. Dichas modificaciones deben llevarse a cabo de manera individualizada, gradual y bajo un adecuado seguimiento. Sin embargo, consideramos que los autores en su carta fusionan conceptualmente dos aspectos del tratamiento que son claramente diferentes desde el punto de vista clínico y terapéutico: **la reducción de la dosis y la discontinuación del tratamiento**. En este sentido, nuestra posición es clara con respecto a lo segundo. El consenso sostiene que, una vez confirmado el diagnóstico de esquizofrenia, **el tratamiento antipsicótico no debería interrumpirse**, debido al elevado riesgo de recaída y a las importantes consecuencias clínicas, funcionales y psicosociales asociadas a las descompensaciones psicóticas. Esta constituye una de las principales recomendaciones del consenso y representa, hasta donde conocemos, la primera declaración explícita en un consenso sobre la interrupción del tratamiento de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia.

A continuación, presentamos algunos de los datos que sustentan esta recomendación.

En una revisión narrativa ampliamente citada, Robin Emsley y colaboradores (2013), analizaron la evidencia sobre la recaída tras la reducción o suspensión de los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. Los autores concluyeron que la interrupción del tratamiento se asocia con un riesgo elevado de recaída, incluso después de un único episodio psicótico y tras períodos prolongados de remisión clínica. La mayoría de las recaídas ocurre durante el primer año después de la reducción o suspensión del tratamiento y suele presentarse de forma abrupta, con escasos síntomas prodrómicos. Además, aunque la mayoría de los pacientes recupera la respuesta clínica al reiniciar el tratamiento antipsicótico, aproximadamente uno de cada seis presenta una respuesta incompleta.

Estos hallazgos respaldan la importancia del tratamiento antipsicótico de mantenimiento como estrategia fundamental para prevenir recaídas y preservar la estabilidad clínica a largo plazo. (Emsley et al., 2013)

El ensayo HAMLETT evaluó la reducción o discontinuación temprana frente al mantenimiento en 347 personas con primer episodio de psicosis seguidas durante cuatro años. Durante el primer año, la estrategia de reducción o discontinuación se asoció con mayor riesgo de recaída (OR = 2,84; IC del 95 %: 1,08–7,66) y menor calidad de vida, sin diferencias en el funcionamiento informado por los pacientes. A los tres y cuatro años, el grupo de reducción o discontinuación presentó mejor funcionamiento global evaluado por investigadores y una tendencia a menor gravedad sintomática. Dado que las dosis fueron similares en ambos grupos a partir del primer año, los autores plantearon que esta diferencia podría reflejar el aprendizaje adquirido durante una reducción gradual supervisada, más que un efecto directo de una menor exposición farmacológica (Sommer et al., 2026). Estos posibles beneficios a largo plazo deben ponderarse frente al riesgo de recaída a corto plazo.

Un metaanálisis reciente que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados (n = 1.133) evaluó los efectos de la suspensión de los antipsicóticos en pacientes con primer episodio de psicosis no afectiva que habían alcanzado la estabilidad clínica. Los resultados demostraron que la continuación del tratamiento antipsicótico redujo significativamente el riesgo de recaída en comparación con la suspensión, observándose diferencias desde el segundo mes de seguimiento que persistieron hasta los 24 meses. Al año de seguimiento, la tasa de recaída fue del 21,0 % en el grupo de mantenimiento frente al 53,3 % en el grupo de suspensión (RR = 0,45; IC 95 %: 0,35–0,57), lo que representa una reducción absoluta del riesgo del 32 % y un número necesario a tratar (NNT) de aproximadamente 3 para prevenir una recaída. (Kishi et al., 2026)

El tratamiento farmacológico de mantenimiento constituye también un pilar terapéutico en otros trastornos psiquiátricos de curso crónico y recurrente, como el trastorno depresivo mayor recurrente y el trastorno bipolar. En estas condiciones, los antidepresivos, los estabilizadores del estado de ánimo, los antipsicóticos atípicos y otros psicofármacos utilizados de forma prolongada pueden asociarse con efectos adversos tanto tempranos como tardíos, algunos de ellos clínicamente relevantes. Sin embargo, ha sido la **esquizofrenia** el principal foco de la investigación sobre la reducción gradual de la dosis y la suspensión de la medicación.

Siguiendo el razonamiento planteado por Andrade, si aceptamos que, en el trastorno depresivo mayor recurrente y en el trastorno bipolar, los beneficios potenciales del tratamiento de mantenimiento superan sus riesgos potenciales, resulta razonable considerar que este mismo principio también puede aplicarse a la esquizofrenia. Desde esta perspectiva, las ganancias funcionales transitorias que podrían obtenerse mediante la suspensión de los antipsicóticos en la esquizofrenia no deberían priorizarse por encima de las dos principales ventajas del tratamiento de mantenimiento a largo plazo: por un lado, **la preservación de la estabilidad clínica** y, por el otro, **la reducción del riesgo de suicidio, de enfermedad cardiovascular y de mortalidad prematura** (Andrade, 2024).

La evidencia proveniente de estudios poblacionales de gran escala también respalda el beneficio del tratamiento antipsicótico de mantenimiento sobre la supervivencia a largo plazo. En el estudio FIN20, una cohorte nacional finlandesa que incluyó 62.250 pacientes con esquizofrenia seguidos durante un máximo de 20 años, el tratamiento con antipsicóticos se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas en comparación con la ausencia de tratamiento. La mortalidad acumulada a los 20 años fue del 46,2 % en los pacientes que no recibieron antipsicóticos, del 25,7 % en aquellos tratados con cualquier antipsicótico y del 15,6 % en los pacientes tratados con clozapina. Asimismo, la exposición a cualquier antipsicótico redujo aproximadamente un 52 % el riesgo de mortalidad por todas las causas (aHR = 0,48; IC 95 %: 0,46–0,51), mientras que la clozapina mostró el perfil más favorable, asociándose con la mayor reducción de la mortalidad global, cardiovascular y por suicidio (aHR = 0,39; IC 95 %: 0,36–0,43). Estos hallazgos proporcionan una sólida evidencia de que la continuidad del tratamiento antipsicótico no solo reduce el riesgo de recaída, sino que también se asocia con una mejor supervivencia a largo plazo, reforzando el papel del tratamiento de mantenimiento como un componente esencial en el manejo integral de la esquizofrenia (Taipale et al., 2020).

Además, la evidencia sugiere que la **prevención de la primera recaída es crítica**, ya que cada recaída subsecuente se asocia con respuesta reducida o retardada al tratamiento antipsicótico. Esto subraya la importancia de estrategias para optimizar la adherencia y prevenir discontinuaciones prematuras del tratamiento en el primer episodio (Takeuchi et al., 2019).

Desde estas perspectivas, la salud y la estabilidad de la mayoría de los pacientes no deberían sacrificarse en el intento de identificar a la minoría para la cual una dosis más baja o incluso la suspensión del tratamiento podría ser una opción viable (Andrade, 2024).

La recaída tiene un impacto psicológico devastador que afecta múltiples dimensiones del bienestar emocional, social y funcional de los pacientes con esquizofrenia. La evidencia demuestra que las consecuencias psicológicas empeoran progresivamente con cada recaída adicional (Lin et al., 2021).

Finalmente, agradecemos a los autores de la carta al editor por el interés demostrado en nuestro consenso y por contribuir al intercambio de ideas mediante un debate científico constructivo. La elaboración de un consenso de expertos no se sustenta únicamente en una revisión exhaustiva y crítica de la evidencia científica disponible, sino también en la amplia experiencia clínica de los especialistas que participaron en su desarrollo, integrando ambos elementos para formular recomendaciones aplicables a la práctica clínica.

No obstante, lamentamos que, en su análisis, los autores de la carta al editor hayan omitido, por algún motivo, citar la recomendación sobre el tratamiento de mantenimiento en su totalidad. En el documento original se expresa textualmente:

"Si bien no existe una definición concluyente respecto a la duración óptima del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia —y las guías clínicas disponibles no establecen recomendaciones taxativas en este sentido—, el presente consenso de expertos sostiene que, una vez confirmado el diagnóstico de esquizofrenia, el tratamiento antipsicótico no debería interrumpirse, dado el elevado riesgo de recaída y el impacto funcional asociado a las descompensaciones psicóticas. Asimismo, el tratamiento farmacológico debe integrarse en el marco de un abordaje terapéutico integral que incluya intervenciones psicosociales, estrategias sistemáticas de monitoreo de la adherencia, vigilancia periódica de los efectos adversos y de las comorbilidades médicas, así como la promoción activa de un estilo de vida saludable. Este enfoque multimodal resulta esencial para optimizar los resultados clínicos, mejorar el funcionamiento psicosocial y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad" (Corrales et al., 2026a).

Consideramos que esta segunda parte del texto de la recomendación reviste una importancia fundamental, ya que evita interpretar el tratamiento de mantenimiento como una conducta terapéutica pasiva o basada en la inercia terapéutica. Por el contrario, enfatiza que, como ocurre en todas las enfermedades crónicas, el seguimiento clínico continuo, la evaluación sistemática de la adherencia, el monitoreo de la eficacia y la seguridad del tratamiento, el abordaje de las comorbilidades y la implementación de intervenciones psicosociales constituyen componentes indispensables de una estrategia terapéutica integral, dinámica y centrada en la persona.

Asimismo, coincidimos plenamente con los autores de la carta en que la toma de decisiones compartidas representa un principio fundamental en el manejo de enfermedades crónicas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión recurrente. Sostenemos que las recomendaciones brindadas dentro de este contexto, relativas al incremento, la reducción, el mantenimiento o la suspensión de un tratamiento farmacológico, no son excluyentes del modelo de toma de decisiones compartidas. Escuchar las preferencias, expectativas y valores de las personas con estas enfermedades, así como incorporar activamente a sus familias y cuidadores cuando ello resulta apropiado, constituye un aspecto esencial de una atención de calidad. En este sentido, nuestro consenso no ha sido ajeno a esta perspectiva. De hecho, invitamos a los autores de la carta al Director a revisar la cuarta parte del "Primer Consenso Argentino sobre el Manejo de la Esquizofrenia", donde, por primera vez en un consenso nacional, se dedica un apartado específico al papel de los familiares en el proceso terapéutico, reconociendo su participación como un componente central del abordaje integral de la enfermedad (Corrales et al., 2026b).

Referencias bibliográficas

- Andrade, C. (2024). Antipsychotic medication continuation vs Taper and discontinuation in patients with schizophrenia and other nonaffective psychotic disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 85(2), 24f15363. <https://doi.org/10.4088/JCP.24f15363>
- Corrales, A., Abadi, A., Bartoli, G., Benavente Pinto, C., Cabrera, A., Camino, S., Corral, R., Delmonte, G., García Bonetto, G., Garay, C. J., Gargoloff, D., Gargoloff, P., Goldchuk, A., Iveli, M. F., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E., López Mato, A., Marengo, E., ... Cetkovich-Bakmas, M. (2026a). Primer Consenso Argentino en Esquizofrenia: Tercera parte. Lineamientos para el abordaje integral del tratamiento. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 37(171), 72–126. <https://doi.org/10.53680/vertex.v37i171.979>
- Corrales, A., Abadi, A., Bartoli, G., Benavente Pinto, C., Cabrera, A., Camino, S., Corral, R., Delmonte, G., García Bonetto, G., Garay, C. J., Gargoloff, D., Gargoloff, P., Goldchuk, A., Iveli, M. F., Jufe, G., Lamaison, F., Leiderman, E., López Mato, A., Marengo, E., ... Cetkovich-Bakmas, M. (2026b). Primer Consenso Argentino en Esquizofrenia: Cuarta parte. Lineamientos para el abordaje integral del tratamiento. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 37(172), 82–147. <https://doi.org/10.53680/vertex.v37i172.1019>

- Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., & Harvey, B. H. (2013). The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 13, Article 50. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-50>
- Højlund, M., Kemp, A. F., Haddad, P. M., Neill, J. C., & Correll, C. U. (2021). Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Psychiatry*, 8(6), 471–486. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00078-X)
- Kishi, T., Citrome, L., Sakuma, K., Hatano, M., & Iwata, N. (2026). Relapse and its modifiers after antipsychotic discontinuation in first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 109, Article 112828. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2026.112828>
- Leucht, S., Bighelli, I., Siasis, S., Schneider-Thoma, J., & Davis, J. M. (2023). Antipsychotic dose reduction: Unclear benefits but certain risks. *The Lancet Psychiatry*, 10(11), 819–821. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00308-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00308-5)
- Lin, D., Joshi, K., Keenan, A., Shepherd, J., Bailey, H., Berry, M., Wright, J., Meakin, S., Benson, C., & Kim, E. (2021). Associations between relapses and psychosocial outcomes in patients with schizophrenia in real-world settings in the United States. *Frontiers in Psychiatry*, 12, Article 695672. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.695672>
- Moncrieff, J., Crellin, N., Stansfeld, J., Cooper, R., Marston, L., Freemantle, N., Lewis, G., Hunter, R., Johnson, S., Barnes, T., Morant, N., Pinfold, V., Smith, R., Kent, L., Darton, K., Long, M., Horowitz, M., Horne, R., Vickerstaff, V., ... Priebe, S. (2023). Antipsychotic dose reduction and discontinuation versus maintenance treatment in people with schizophrenia and other recurrent psychotic disorders in England (the RADAR trial): An open, parallel-group, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 10(11), 848–859. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00258-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00258-4)
- Morant, N., Long, M., Jayacodi, S., Cooper, R., Akther-Robertson, J., Stansfeld, J., Horowitz, M., Priebe, S., & Moncrieff, J. (2023). Experiences of reduction and discontinuation of antipsychotics: A qualitative investigation within the RADAR trial. *eClinicalMedicine*, 64, Article 102135. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102135>
- Rodolico, A., Siasis, S., Bighelli, I., Samara, M. T., Hansen, W.-P., Salomone, S., Aguglia, E., Cutrufelli, P., Bauer, I., Baeckers, L., & Leucht, S. (2022). Antipsychotic dose reduction compared to dose continuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(11), Article CD014384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014384.pub2>
- Sommer, I. E., de Beer, F., Gangadin, S., de Haan, L., Veling, W., van Beveren, N., Boonstra, N., Rosema, B.-S., van Os, J., Kikkert, M., Koops, S., Noorman, J., Thielen, F., Wijnen, B., Begemann, M., & HAMLETT-OPHELIA Consortium. (2026). Early dose reduction or discontinuation vs maintenance antipsychotics after first psychotic episode remission: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 83(1), 68–73. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.2525>
- Taipale, H., Tanskanen, A., Mehtälä, J., Vattulainen, P., Correll, C. U., & Tiihonen, J. (2020). 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*, 19(1), 61–68. <https://doi.org/10.1002/wps.20699>
- Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R. B., Foussias, G., & Agid, O. (2019). Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1036–1042. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>
- Tani, H., Takasu, S., Uchida, H., Suzuki, T., Mimura, M., & Takeuchi, H. (2020). Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: A systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 45(5), 887–901. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0573-7>