

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUNDACIÓN H.A. BARCELÓ
MAESTRÍA EN NEUROPSICOFARMACOLOGÍA CLÍNICA
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Respuestas en el tratamiento de la esquizofrenia. Análisis de dos cohortes clínicas en 2013 y 2023 en el Hospital Evita Perón de Lanús, provincia de Buenos Aires.

Alumno: Jimena González

Año: 2024

Buenos Aires, noviembre de 2024

Índice

Resumen	5
Introducción	7
Problema y preguntas de la investigación	9
A) Pregunta principal	9
B) Preguntas secundarias	9
Justificación	10
Objetivos	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Hipótesis	15
Marco teórico	16
Prevalencia	18
Etiología	20
Factores genéticos	20
Factores Neurobiológicos	21
Factores Ambientales	22
Factores Socioeconómicos y Culturales	22
Consumo de sustancias	23
Esquizofrenia y factores sociodemográficos	24
Diagnóstico de la enfermedad	25
Tratamientos	31
Tratamientos Farmacológicos	31
Antipsicóticos (primera generación)	31
Antipsicóticos (segunda generación)	32
Terapias de acción prolongada	34
Tratamientos no farmacológicos	37
Terapia Cognitivo-Conductual para la Psicosis (TCCp)	37
Terapia Metacognitiva	38
Entrenamiento Metacognitivo (EMC)	38
Terapia de Reflexión e Introspección Metacognitiva (MERIT)	38
Entrenamiento en habilidades sociales (EHS)	39
Terapias familiares	39
Estimulación cerebral no invasiva	39
Material y métodos	41
Enfoque y tipo de investigación	41
Unidad de análisis	41

Universo.....	41
Muestra.....	41
Criterios de exclusión	41
Normas éticas	42
Instrumento de recolección de datos.....	43
- Instrumentos	43
- Software.....	43
- Procedimiento de Recolección	43
- Plan de análisis	43
Tabla de operacionalización de variables.....	44
Discusión	46
Conclusiones	63
Bibliografía.....	64

Índice de imágenes

Imagen 1. Modelo del concepto de síntomas básicos de Huber.....	28
Imagen 2. Evolución de los antipsicóticos de primera generación hasta los LAI	36

Índice de tablas

Tabla 1: Síntomas de la esquizofrenia	30
Tabla 2. Sexo de los pacientes de 2013.....	47
Tabla 3. Rangos de edad de los pacientes	47
Tabla 4. Nivel educativo de los pacientes	47
Tabla 5. Ocupación laboral	48
Tabla 6. Consumo de sustancias psicoactivas.....	48
Tabla 7. Motivo de la internación	48
Tabla 8. Antecedentes de internaciones anteriores.....	49
Tabla 9. Días de internación	49
Tabla 10. Fármacos prescritos.....	49
Tabla 11. Resistencia al tratamiento en pacientes del año 2013.....	50
Tabla 12. Sexo y resistencia al tratamiento.....	50
Tabla 13. Edad y resistencia al tratamiento.....	51
Tabla 14. Resistencia al tratamiento y consumo de sustancias psicoactivas	51
Tabla 15. Resistencia y tratamiento farmacológico	52
Tabla 16. Sexo de los pacientes año 2023.....	53
Tabla 17. Edad de los pacientes	53
Tabla 18. Nivel educativo de los pacientes	54
Tabla 19. Ocupación laboral	54
Tabla 20. Motivo de la internación.....	54
Tabla 21. Consumo de sustancias psicoactivas	55
Tabla 22. Antecedentes de internaciones anteriores.....	55
Tabla 23. Días de internación	55
Tabla 24. Tratamiento farmacológico	56
Tabla 25. Resistencia al tratamiento de pacientes del año 2023.....	56
Tabla 26. Resistencia al tratamiento y sexo	56
Tabla 27. Resistencia al tratamiento y edad.....	57
Tabla 28. Resistencia al tratamiento y consumo de sustancias.....	57
Tabla 29. Resistencia y tratamiento farmacológico	58

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo general comparar la respuesta al tratamiento en pacientes con esquizofrenia, atendidos en los años 2013 y 2023 en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón, Lanús, Provincia de Buenos Aires. Se buscó identificar la eficacia o el rechazo de las terapias, enfocándose en los cambios en las prácticas clínicas y en la disponibilidad de nuevas terapias y fármacos. También se evaluaron los efectos secundarios más frecuentes asociados a estos. Además, se examinó la relación entre la adherencia, resistencia o rechazo al tratamiento y factores sociodemográficos como la edad, el sexo, la edad, el consumo de sustancias y los fármacos prescritos.

La metodología consistió en un análisis observacional, descriptivo y transversal a una muestra de 65 pacientes diagnosticados con esquizofrenia en el período indicado. Se compararon las terapias farmacológicas y no farmacológicas aplicadas, el consumo de sustancias psicoactivas, el número de días internado, los antecedentes de internaciones anteriores además de datos sociodemográficos de sexo, edad, nivel educativo y ocupación.

Los resultados confirmaron la hipótesis de que, aunque los enfoques terapéuticos evolucionaron en la última década, una proporción de pacientes, aunque no significativa, continuó sin responder adecuadamente a los tratamientos. En 2023, en comparación con el año 2013, disminuyeron los pacientes que rechazaron la terapia y debieron tener administración con clozapina. En 2013, en un caso hubo agranulocitosis y el paciente seguía en internación. En estas cohortes analizadas, los factores vinculados con el sexo y la edad de la persona sugieren una tendencia de la presencia de esquizofrenia en hombres jóvenes. El rechazo al tratamiento es preponderante en en jóvenes de sexo masculino, con una leve tendencia a acentuarse la resistencia terapéutica en quienes tenían consumo de sustancias psicoactivas. Estos hallazgos subrayan la necesidad de enfoques más personalizados, ajustados a cada paciente, y una mejor integración de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la atención a pacientes con esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia, tratamientos farmacológicos, tratamientos no farmacológicos, evolución de tratamientos, resistencia al tratamiento.

Introducción

Entre los padecimientos mentales, uno que genera mayor inquietud es la esquizofrenia. No sólo porque no existe un estándar de oro en cuanto al abordaje clínico, sino porque desde el contexto biopsicosocial del paciente, los impactos son importantes para el bienestar físico y mental propio y de sus allegados. No es una patología de data reciente y tampoco extraña en cuanto a prevalencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, en adelante) y otros entes, se estima que al menos 1 de cada 300 personas en el mundo sufre la enfermedad (OMS, 2023).

Esta institución internacional caracteriza a la patología por un razonamiento desorganizado, lo que provoca que el discurso de la persona sea confuso o incoherente. Este pensamiento desorganizado suele acompañarse de comportamientos igualmente caóticos o sin un propósito claro, afectando la capacidad del individuo para gestionar su vida cotidiana (Ídem). Además, los llamados “síntomas negativos”, como la reducción significativa del habla, la limitación en la expresión emocional, la falta de interés o placer, y el retraimiento social, constituyen una parte importante de la sintomatología.

Otros estudios enfatizan sobre los impactos biopsicosociales, refiriendo la interferencia en la vida cotidiana desde las acciones más simples hasta las más complejas lo que refleja el severo impacto social, puesto que agrava la vida cotidiana (Malhi, Bell, Singh, et al., 2020). Se han dado muchos avances para comprender los orígenes neurobiológicos y también se han dado algunas alternativas de tratamientos, pero lo cierto es que la enfermedad sigue siendo muy compleja de abordar por parte de los especialistas (Correll, et al. 2021).

Como ya se indicó, no han un estándar de oro en cuanto a tratamientos. Los enfoques farmacológicos han avanzado mucho desde que fueron suministrados los primeros antipsicóticos, hasta los de última generación y han mostrado resultados mixtos en cuanto a alucinaciones y delirios específicamente como refieren investigaciones recientes (Siskind, et al. 2021).

Estos últimos estudios no concluyen de forma enfática sobre las alternativas farmacológicas, al contrario, invitan a futuros estudios comparativos entre diferentes fármacos para determinar las mejores respuestas clínicas. Por otra parte, también han sido probados tratamientos no farmacológicos como terapias psicológicas (existe preferencia por la de tipo cognitivo conductual), rehabilitaciones y el papel activo de las familias y círculo cercano como tratamientos para mejorar las condiciones de vida de los pacientes (Galletly, Castle, Dark, et al. 2016).

Tomando en cuenta la literatura citada que exhorta a realizar estudios comparativos de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (Siskind, et al. 2021), este estudio se propuso efectuar dicha comparativa de abordaje de la esquizofrenia, con el fin de determinar cuál de estos enfoques generó mejores resultados en términos de remisión de síntomas, mejora de la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes, específicamente durante los años 2013 y 2023 en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón, en Lanús, provincia de Buenos Aires. Se buscó también analizar las resistencias en función de factores sociodemográficos, antecedentes médicos, consumo de sustancias, tipo de fármacos suministrados, entre otras. Se prestó especial atención a relación con los efectos secundarios de los medicamentos o la adherencia a las terapias no farmacológicas.

Problema y preguntas de la investigación

Se mencionó que los impactos biopsicosociales y neurológicos de la esquizofrenia motivan esta investigación. También se toma en consideración la literatura consultada que insta a continuar investigaciones comparativas entre los distintos tipos de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, y la necesidad de encontrar respuestas a una patología que no deja de constituir un desafío médico. En concordancia con estas problemáticas, se desprenden las siguientes preguntas:

A) Pregunta principal

- ¿Cuáles enfoques farmacológicos y no farmacológicos fueron más exitosos para el abordaje de la esquizofrenia en dos cohortes, una de 2013 y otra de 2023, en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón, en Lanús, provincia de Buenos Aires?

B) Preguntas secundarias

- ¿Cómo han evolucionado los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en forma comparativa desde el 2013 hasta el 2023?
- ¿Qué tasa de resistencia al tratamiento se han obtenido en ambas cohortes?
- ¿Cómo incide el consumo de sustancias psicoactivas en la resistencia al tratamiento en estos pacientes?
- ¿Existe una diferencia significativa entre ambas cohortes en cuanto al tratamiento farmacológicos y no farmacológicos?
- ¿De cuáles otras variables depende la efectividad o no de los tratamientos terapéuticos aplicados?

Justificación

La necesidad de más investigaciones comparativas acerca de los estudios de la esquizofrenia motiva esta investigación. Se parte de un desafío clínico importante y una necesidad imperiosa de buscar respuestas avanzadas que permitan derribar barreras en cuanto al abordaje de la esquizofrenia. Esta enfermedad tiene impactos negativos en la vida de los pacientes y todo su entorno afectivo, por lo que su calidad de vida y la inversión en políticas públicas constituyen aspectos relevantes a la hora de justificar nuevos estudios (como el presente) sobre esta enfermedad.

Aproximadamente el 30% de las personas diagnosticadas con esquizofrenia no muestran una respuesta efectiva a los antipsicóticos convencionales. Para estos casos, se sugiere el uso de clozapina, aunque es importante destacar que solo alrededor del 40% de esta subpoblación responde favorablemente a dicho tratamiento. Esto da lugar a un grupo específico de pacientes que, a pesar de recibir clozapina, no experimentan mejoras, siendo clasificados como ultrarresistentes. Se estima que entre el 12% y el 20% de las personas con esquizofrenia encajan en esta categoría de ultraresistencia (Hönig, 2019).

Actualmente, existe una carencia de evidencia sólida sobre los enfoques terapéuticos para esta forma de esquizofrenia. La falta de estudios aleatorizados y controlados con una muestra significativa de pacientes limita la capacidad para tomar decisiones informadas sobre cómo tratar a este subgrupo con un grave deterioro en su funcionalidad y calidad de vida. Por lo tanto, se requiere con urgencia una investigación más robusta para abordar eficazmente los desafíos que enfrentan estos pacientes (Ídem).

Es precisamente esta investigación la que se alinea con la necesidad de evaluar la evolución y la efectividad de los distintos abordajes farmacológicos o no, en pacientes durante los años 2013 y 2023. Esto dará oportunidades para examinar cómo los tratamientos se han ajustado, cambiado o suprimido de acuerdo con el impacto sobre las personas estudiadas, cómo son los efectos secundarios negativos o incluso posible éxito vinculado a factores sociodemográficos, entre otras variables.

Por solo dar un ejemplo, la clozapina ya mencionada como el fármaco de primera elección para pacientes que han demostrado resistencia a los tratamientos convencionales debe ser administrada durante un período mínimo de seis meses. Además, para la mayoría de los pacientes, la dosis óptima de clozapina se encuentra en el rango de 300 a 600 mg por día. Sin embargo, hay casos en los que algunos pacientes no pueden recibir clozapina, ya sea por contraindicaciones específicas o por una respuesta insuficiente al medicamento. En tales situaciones, se recomienda la utilización de antipsicóticos convencionales junto con el complemento de benzodiazepinas, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo o, en algunos casos, tratamiento electroconvulsivo para gestionar la esquizofrenia de manera efectiva (Lublin, 1997).

De acuerdo con lo anterior, es crucial realizar un análisis comparativo detallado para comprender mejor cómo estas estrategias terapéuticas se han desarrollado y adaptado a lo largo de los años. La OMS ha dicho que a nivel mundial, la esquizofrenia afecta a cerca de 24 millones de personas, lo que equivale a aproximadamente 1 de cada 300 individuos (0,32%). En la población adulta, la prevalencia asciende a 1 de cada 222 personas (0,45%). Aunque no es tan común como otros trastornos mentales, tiende a manifestarse al final de la adolescencia o entre los 20 y 30 años, y generalmente se presenta antes en los hombres que en las mujeres (OMS, 2023). Esto enfatiza la importancia de mirar aspectos como los datos sociodemográficos: edad, sexo, estado civil, tipo de tratamiento (farmacológico o no), efectos secundarios, consumo problemático de sustancias, entre otros.

Otros datos aportados por la OMS que justifican esta investigación, es el hecho de que este trastorno se asocia frecuentemente con altos niveles de ansiedad y un deterioro significativo en múltiples áreas de la vida, incluyendo aspectos personales, familiares, sociales, educativos y ocupacionales (aspectos biopsicosociales ya mencionados). Además, las personas con la enfermedad tienen entre dos y tres veces más probabilidades de morir prematuramente en comparación con la población general. Las causas de esta mortalidad

aumentada suelen ser enfermedades físicas como las cardiovasculares, metabólicas o infecciosas (OMS, 2023).

Abordajes recientes han planteado la necesidad de que la atención a la enfermedad sea individualizada. En tanto trastorno complejo, se cita, no cuenta aún con una cura definitiva. No obstante, existen diversas terapias que, ya sea aplicadas de manera individual o combinada, han demostrado ser eficaces para mitigar los síntomas y mantener la enfermedad bajo cierto control (Escamilla-Orozco, et al. 2021). La elección del tratamiento, sin embargo, debe adaptarse de manera personalizada, tomando en cuenta tanto la presentación clínica particular del paciente como su estado general de salud. Además de la eficacia del tratamiento farmacológico, es fundamental sopesar factores como el costo, el acceso a los servicios y la disponibilidad de los fármacos, para garantizar un enfoque integral y viable señalan dentro de este estudio.

En esta misma línea, otros trabajos apuntan a la necesidad de un enfoque multidimensional que contemple tres aspectos clave: la eficacia, entendida como la capacidad de una intervención para lograr los resultados deseados en condiciones ideales; la efectividad, que mide hasta qué punto se obtienen esos resultados en entornos clínicos reales; y la eficiencia, que evalúa el valor de la intervención en relación con su costo, tanto para el individuo como para la sociedad (Crespo, Bernardo y Argimon, 2017).

Los autores del estudio junto con un panel de 90 expertos, provenientes de diversas áreas de la atención sanitaria y con una visión multidisciplinaria de la enfermedad, definió los conceptos de eficacia, efectividad y eficiencia en el contexto de 7 dimensiones cruciales: la sintomatología, la comorbilidad, la recaída y adherencia al tratamiento, el insight y la experiencia subjetiva del paciente, la cognición, la calidad de vida junto con la autonomía y la capacidad funcional, así como la inclusión social y los factores asociados (Ídem). Esto se alinea con la justificación de nuestro estudio, que busca evaluar comparativamente los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos al considerar no solo los resultados clínicos, sino también el impacto en la calidad de vida, adherencia y factores psicosociales.

Pero lo multidisciplinario genera dudas también. Investigaciones han apuntado a terapias con cannabidiol para atender esta patología. Aunque existen defensores, un estudio concluyó que el cannabidiol probablemente no mejora los síntomas de la esquizofrenia y provoca efectos secundarios frecuentes (Guinguis, Ruiz y Rada, 2017).

La atención de características sociodemográficas propuestas en este trabajo ha sido destacada como importante en otros estudios sobre todo para entender el incremento de los episodios psicóticos (Corrales, Comas y Cambindo, 2023). Las intervenciones destinadas a mejorar los déficits sociales, junto con enfoques integrales para tratar los síntomas psiquiátricos en individuos con esquizofrenia, no solo son prioritarias, sino fundamentales para elevar la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad. La complejidad del tratamiento exige una atención detallada a las circunstancias particulares de cada paciente, reconociendo que una estrategia eficaz debe entrelazar el manejo de los síntomas con el apoyo a los aspectos sociales que influyen en su bienestar general (Escamilla-Orozco, et al. 2021).

Tomando en consideración la revisión parcial de la literatura este estudio aspira buscará ofrecer una visión crítica y comprehensiva, que integre tanto el enfoque biopsicosocial como los modelos neurocognitivos, todo con el objeto de contribuir en la obtención de un tratamiento más eficaz, más humano y ajustado a las verdaderas necesidades de personal de la salud pero sobre todo, a pacientes y familiares.

Objetivos

Objetivo general

- Comparar los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para abordar la esquizofrenia administrados en dos cohortes de pacientes, una del año 2013 y otra de 2023, en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón, Lanús, provincia de Buenos Aires.

Objetivos específicos

- Identificar la evolución de los tratamientos en los años 2013 y 2023, con énfasis en los cambios en las prácticas clínicas y en la disponibilidad de nuevas terapias y fármacos.
- Evaluar la resistencia o efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia en los años señalados.
- Relacionar la efectividad y resistencia o rechazo a los tratamientos con factores sociodemográficos como edad, sexo, días de internación y consumo de sustancias.

Hipótesis

Aunque los enfoques para tratar la esquizofrenia han evolucionado en la última década, una proporción significativa de pacientes aún no responde adecuadamente a los tratamientos debido a factores asociados con tratamiento, los aspectos sociodemográficos y el consumo problemático de sustancias psicoactivas.

Marco teórico

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta a millones de personas en todo el mundo. Su complejidad radica en la diversidad de sus síntomas, su curso variable y la interacción de múltiples factores en su desarrollo (OMS, 2023). La esquizofrenia se caracteriza por un conjunto de síntomas que alteran la percepción de la realidad, el pensamiento, las emociones y el comportamiento.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2022) define la esquizofrenia como un trastorno que requiere la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas durante un período significativo de un mes: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento groseramente desorganizado o catatónico, y síntomas negativos.

Entre los llamados síntomas positivos están las alucinaciones. Algunos autores las definen como percepciones sensoriales falsas que ocurren en ausencia de un estímulo externo real. Pueden afectar a cualquier modalidad sensorial, siendo las alucinaciones auditivas las más comunes en la esquizofrenia (Escamilla-Orozco, et al. 2021). Las personas con alucinaciones auditivas a menudo escuchan voces que comentan sus acciones, les dan órdenes o conversan entre sí.

Por otra parte se registran los delirios que son creencias fijas, falsas e irracionales que no son congruentes con la cultura o la educación del individuo (Garety, et al. 2001). Los delirios pueden ser de varios tipos, como delirios de persecución (creer que se está siendo perseguido o vigilado), delirios de grandeza (creer que se tiene poderes especiales o una identidad importante), delirios de referencia (creer que eventos o mensajes triviales tienen un significado personal especial) y delirios de control (creer que los pensamientos o acciones están siendo controlados por una fuerza externa) (Escamilla-Orozco, et al. 2021).

En lo que refiere a los síntomas negativos en la esquizofrenia se caracterizan por una disminución o ausencia de funciones normales y se agrupan en dos dominios principales, según Blanchard y Cohen (2006). El primero, la experiencia disminuida, abarca la anhedonia, definida como la incapacidad para experimentar placer; la avolición, que se manifiesta como una falta de motivación y energía; y el afecto aplanado, que implica una reducción notable en la expresión emocional. El segundo dominio, la expresión disminuida, incluye la alogia, evidenciada por el empobrecimiento del habla, y la asocialidad, entendida como una falta de interés o participación en interacciones sociales. Estos síntomas tienen un impacto significativo en la funcionalidad diaria y la calidad de vida de los pacientes, representando uno de los principales desafíos terapéuticos en el manejo de la enfermedad (Escamilla-Orozco, et al. 2021).

Otro punto son los llamados déficits cognitivos, los cuales constituyen una característica central de la esquizofrenia y afectan múltiples dominios, impactando profundamente la funcionalidad del individuo. Entre las áreas más comprometidas se encuentra la atención, donde los pacientes enfrentan dificultades para concentrarse, mantener el foco y filtrar distracciones (Garety, et al. 2001).

Asimismo, la memoria de trabajo suele estar deteriorada, lo que limita su capacidad para retener y manipular información en el corto plazo. Las funciones ejecutivas, esenciales para planificar, organizar, tomar decisiones y resolver problemas, también presentan alteraciones significativas. Además, se observa una reducción en la velocidad de procesamiento, lo que implica una mayor lentitud en el manejo de la información, y problemas en la memoria verbal y visual, que dificultan el aprendizaje y la recuperación de datos (American Psychiatric Association, 2022).

Estas alteraciones cognitivas, menos visibles que los síntomas positivos pero igualmente discapacitantes, contribuyen al deterioro global en la calidad de vida de las personas con esquizofrenia y complican el logro de la independencia en la vida diaria (Blanchard y Cohen, 2006). Los déficits cognitivos pueden preceder al inicio de la psicosis y

persistir incluso cuando los síntomas positivos están controlados por la medicación (Howes y Murray, 2014). Tienen un impacto significativo en el funcionamiento diario, la capacidad de aprendizaje, el desempeño laboral y la calidad de vida de las personas con esquizofrenia (Escamilla-Orozco, et al. 2021).

Prevalencia

La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial en algún momento de la vida, una prevalencia que se mantiene relativamente constante entre diferentes culturas y regiones geográficas (OMS, 2023). La edad de inicio típica oscila entre finales de la adolescencia y principios de la treintena, siendo más temprana en hombres que en mujeres, quienes suelen presentar el inicio del trastorno en la segunda mitad de la tercera década de vida (Aleman et al. 2003).

Si bien la prevalencia global es uniforme, las manifestaciones clínicas, la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento varían considerablemente según factores individuales y contextuales. Por ejemplo, las mujeres tienden a experimentar síntomas menos graves y una mejor respuesta al tratamiento, lo que se ha atribuido parcialmente a la influencia moduladora de los estrógenos en los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos del cerebro (Abel, 2010).

Además, el curso y pronóstico de la esquizofrenia están influenciados por factores como el nivel socioeconómico, el origen étnico y el género. Individuos de contextos socioeconómicos desfavorecidos presentan mayores tasas de incidencia, posiblemente debido a la exposición a condiciones de vida estresantes, discriminación y menores recursos para el acceso al tratamiento (Torrey, 1997). Asimismo, se ha observado una mayor incidencia en áreas urbanas en comparación con áreas rurales, lo que sugiere que factores ambientales, como el estrés psicosocial asociado con la vida en la ciudad, desempeñan un papel en el riesgo de desarrollar el trastorno (Vassos et al. 2012).

La investigación más reciente de Solmi et al. (2023) plantea que la esquizofrenia contribuye de manera significativa a la carga de los trastornos mentales. Aunque se han publicado estimaciones sobre la carga y la epidemiología de la esquizofrenia en algunos países, aún faltan datos actualizados sobre la prevalencia, incidencia y la discapacidad relacionada con la esquizofrenia a nivel global.

Los investigadores presentaron los datos del Estudio Global de Carga de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo, y discutieron críticamente los cambios temporales en la prevalencia, incidencia y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de la esquizofrenia a nivel global. Entre 1990 y 2019, la prevalencia bruta de la esquizofrenia (de 14.2 a 23.6 millones), la incidencia (de 941,000 a 1.3 millones) y los AVAD (de 9.1 a 15.1 millones) aumentaron más del 65%, 37% y 65%, respectivamente, mientras que las estimaciones ajustadas por edad permanecieron estables a nivel global.

En los países con un índice socio-demográfico alto (ISD), tanto la prevalencia como los AVAD aumentaron, mientras que en los países con ISD bajo, la incidencia ajustada por edad disminuyó y los AVAD se mantuvieron estables. La relación de carga entre hombres y mujeres ha permanecido estable en la población general durante los últimos 30 años (es decir, M/H = 1.1), aunque ha disminuido en los grupos de edad más jóvenes y ha mostrado una inversión en las edades más avanzadas (la prevalencia bruta en mujeres es mayor que en los hombres después de los 65 años, con los hombres presentando una edad de inicio más temprana y las mujeres una mayor esperanza de vida) (Solmi et al. 2023).

Los resultados de este trabajo sugieren que la prevalencia bruta, la incidencia y la carga de la esquizofrenia han aumentado desde 1990, aunque las estimaciones ajustadas por edad no han mostrado una reducción. La detección de la esquizofrenia en países con bajo ISD es subóptima, mientras que en los países con alto ISD, debería mejorarse la prevención y tratamiento, considerando su creciente prevalencia. La relación de sexo en la esquizofrenia se invierte a lo largo de la vida, lo que sugiere diferencias en la edad de inicio y la supervivencia según el sexo. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia y carga de la

esquizofrenia probablemente están subestimadas, ya que el Estudio Global de Carga de Enfermedades no considera la mortalidad asociada a la esquizofrenia (ni a otros trastornos mentales, excepto la anorexia nerviosa) (Ídem).

Etiología

Este trastorno es complejo y multifactorial, y su origen se ha asociado a la interacción de diversos factores biológicos, genéticos, psicológicos y ambientales (OMS, 2023). Si bien aún no se comprende completamente la etiología de la esquizofrenia, diversos estudios apuntan a que esta condición no puede explicarse por un solo factor, sino por una combinación de influencias que afectan el desarrollo del cerebro y las funciones cognitivas (Solmi et al. 2023).

Factores genéticos

La genética desempeña un papel crucial en la esquizofrenia, aunque no explica de manera exclusiva su aparición. Investigaciones recientes continúan mostrando que el riesgo genético es alto, con una heredabilidad estimada de aproximadamente el 80% en estudios de gemelos. A pesar de que la esquizofrenia no sigue un patrón mendeliano simple, las investigaciones han identificado múltiples loci genéticos que están relacionados con un mayor riesgo, muchos de los cuales afectan los sistemas de neurotransmisores, como la dopamina y el glutamato, que son fundamentales para el funcionamiento cerebral (Pardiñas, Holmans, Pocklington, et al., 2018). Estas investigaciones se han centrado en el análisis de variantes genéticas específicas que influyen en la conectividad neuronal y la plasticidad cerebral, procesos clave en el desarrollo de la esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Este panel de expertos es claro: “La esquizofrenia es un trastorno altamente hereditario” (p. 421). El riesgo genético es conferido por un gran número de alelos, incluidos alelos comunes de pequeño efecto que podrían detectarse mediante estudios de asociación de todo el genoma. Los investigadores aseguran que identificaron 128 asociaciones

independientes que abarcan 108 loci definidos de forma conservadora que cumplen con la significación de todo el genoma, 83 de los cuales no se habían informado anteriormente.

Las asociaciones se enriquecieron entre los genes expresados en el cerebro, lo que proporcionó plausibilidad biológica para los hallazgos. Muchos hallazgos tienen el potencial de proporcionar conocimientos completamente nuevos sobre la etiología, pero las asociaciones en DRD2 y varios genes involucrados en la neurotransmisión glutamatérgica destacan moléculas de relevancia terapéutica conocida y potencial para la esquizofrenia, y son consistentes con las principales hipótesis fisiopatológicas. Independientemente de los genes expresados en el cerebro, las asociaciones se enriquecieron entre los genes expresados en tejidos que tienen papeles importantes en la inmunidad, lo que respalda el vínculo especulativo entre el sistema inmunológico y la esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Factores Neurobiológicos

El desarrollo de la patología también está relacionado con alteraciones neurobiológicas, particularmente en la estructura cerebral y los sistemas de neurotransmisores. En los últimos años, los avances en neuroimagen han permitido observar anomalías en áreas clave del cerebro, como el lóbulo temporal y la corteza prefrontal, las cuales se asocian con los déficits cognitivos y los síntomas negativos de la esquizofrenia (Keshavan, Collin, Guimond, et al. 2020).

La disfunción dopaminérgica sigue siendo central en la comprensión de los síntomas positivos, tales como las alucinaciones y los delirios, con investigaciones que sugieren que un exceso de dopamina en regiones específicas del cerebro, como el sistema mesolímbico, está vinculado a la aparición de estos síntomas (Howes y Murray 2014). Además, se ha documentado que otros neurotransmisores como el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) también juegan roles importantes en la etiología de la esquizofrenia,

alterando la comunicación neuronal entre diferentes regiones del cerebro (Mäki-Marttunen, Andreassen, Espeseth, 2020).

Factores Ambientales

Los factores ambientales, como las infecciones prenatales, el consumo de sustancias psicoactivas y el estrés social, son factores importantes que interactúan con la predisposición genética y que aumentan el riesgo de desarrollar esquizofrenia (Corrales et al. 2023). La exposición a infecciones virales, en particular durante el embarazo, ha sido identificada como un factor de riesgo clave. Recientes estudios han demostrado que la exposición a infecciones virales, como la gripe, incrementa el riesgo de esquizofrenia en la descendencia, especialmente cuando ocurre en el primer trimestre del embarazo (Brown, 2021).

Además, el consumo temprano de sustancias, especialmente el cannabis, sigue siendo un factor de riesgo en individuos genéticamente predispuestos, aumentando significativamente las probabilidades de desarrollar esquizofrenia en la adolescencia (Guinguis, Ruiz, y Rada, 2017). De manera similar, el estrés prenatal y las adversidades tempranas también han sido asociados con un mayor riesgo de esquizofrenia, influenciando el desarrollo cerebral y aumentando la vulnerabilidad al trastorno en individuos con una predisposición genética (Malaspina, Corcoran, Kleinhaus, et al., 2019).

Factores Socioeconómicos y Culturales

Los factores socioeconómicos continúan demostrando un impacto significativo en la prevalencia y el curso de la esquizofrenia. Estudios recientes indican que las personas de menor nivel socioeconómico y las que viven en áreas urbanas tienen un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, debido a factores como la exposición a mayores niveles de estrés y la falta de acceso adecuado a recursos de salud (Brown, 2011).

Estos factores estresantes, como la pobreza y la discriminación social, pueden desencadenar o agravar los síntomas de la esquizofrenia (OMS, 2023). Además, investigaciones recientes sugieren que el contexto cultural influye en la forma en que los

síntomas se expresan y son percibidos, lo que impacta el diagnóstico y el tratamiento. Por ejemplo, en algunas culturas, los síntomas psicóticos pueden ser interpretados como experiencias espirituales, lo que puede llevar a diferencias en la forma en que se gestionan los pacientes con esquizofrenia (Viswanath y Chaturvedi, 2012).

Consumo de sustancias

El consumo de sustancias psicoactivas tiene influencia en la aparición de la esquizofrenia, en la exacerbación y también en el tratamiento de la enfermedad. Como afirman Radhakrishnan, R., et al. (2020), la evidencia científica ha demostrado una fuerte asociación entre el uso de sustancias como el cannabis, los estimulantes, el alcohol y la nicotina con esta patología, lo cual afecta tanto su inicio como su progresión.

En particular, el cannabis se ha identificado como un factor de riesgo importante, especialmente durante la adolescencia. Según Patel, Khan y Hamid (2020), su consumo en esta etapa incrementa el riesgo de desarrollar esquizofrenia en individuos con vulnerabilidad genética, ya que altera sistemas neurobiológicos clave implicados en la enfermedad, como el sistema dopaminérgico y los receptores cannabinoideos CB1 en el cerebro, lo que puede perturbar el desarrollo neuronal y aumentar la susceptibilidad a la psicosis.

A partir de los datos actuales, estos autores concluyeron que el componente tetrahidrocannabinol (THC) del cannabis puede ser el principal culpable de causar psicosis y esquizofrenia en la población de riesgo. El THC también puede ser el que exacerbe los síntomas y provoque un pronóstico adverso en pacientes ya diagnosticados. Sin embargo, acotan que el CBD muestra efectos terapéuticos y el THC efectos opuestos, aunque los datos son mínimos y la baja seguridad y eficacia justifican más investigación. Estos autores concluyen que la relación entre el cannabis y la esquizofrenia necesita más investigación.

Por otro lado, el uso de estimulantes como la cocaína y las anfetaminas puede desencadenar psicosis inducida por sustancias, con síntomas que mimetizan la esquizofrenia. McKetin, et al. (2019) explican que estas sustancias aumentan la liberación de

dopamina en el cerebro, generando un estado de hiperestimulación neural similar al observado en episodios psicóticos.

En personas con esquizofrenia, advierten que el consumo de estimulantes puede exacerbar los síntomas psicóticos y aumentar el riesgo de recaídas. Asimismo, Healey, et al. (2023) señalan que el consumo de alcohol y otras drogas depresoras del sistema nervioso central puede intensificar los síntomas negativos de la esquizofrenia, como la apatía, el aislamiento social y la anhedonia, dificultando la recuperación y la reintegración social del paciente.

Un aspecto importante del consumo de sustancias en esquizofrenia es la alta prevalencia de tabaquismo, que oscila entre el 60% y el 90%, como indican Dickerson et al. (2019). Estos autores destacan la influencia de factores genéticos, ambientales y sociales, así como la automedicación para aliviar los síntomas de la enfermedad o los efectos secundarios de los antipsicóticos, en esta alta prevalencia. Aunque la nicotina puede mejorar temporalmente algunos déficits cognitivos, advierten que su consumo a largo plazo plantea graves riesgos para la salud física, incluyendo enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer. Además, el tabaquismo puede interactuar con los antipsicóticos, afectando su metabolismo y eficacia.

Esquizofrenia y factores sociodemográficos

Los factores sociodemográficos influyen significativamente en la incidencia y evolución de la esquizofrenia. La edad de inicio, generalmente entre los 15 y 35 años, afecta directamente las oportunidades educativas y laborales, siendo más temprana en los hombres, quienes suelen presentar síntomas más graves, mientras que las mujeres muestran una mejor respuesta al tratamiento, posiblemente por diferencias hormonales y sociales (Caqueo, et al. 2016). Además, el nivel socioeconómico bajo se asocia con un mayor riesgo de esquizofrenia, posiblemente debido al estrés crónico y la exposición a traumas, lo que

respalda la hipótesis de la deriva social, donde el trastorno contribuye a la caída en el estatus socioeconómico del individuo (Aleman, Kahn y Selten, 2003).

El entorno urbano también está vinculado con mayores tasas de esquizofrenia, asociado al aislamiento social y el estrés ambiental, mientras que las áreas rurales presentan una incidencia menor (Ídem). Asimismo, las diferencias culturales y étnicas pueden influir en la percepción y manejo del trastorno, afectando tanto el diagnóstico como el tratamiento (Brown, 2011). Estos hallazgos destacan la necesidad de intervenciones sensibles al contexto social y cultural para mejorar el pronóstico y la atención en esquizofrenia.

Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico de la enfermedad es un proceso complejo y multifacético, que requiere una evaluación integral de los síntomas clínicos, el historial médico y social del paciente, así como el uso de herramientas estandarizadas para asegurar la precisión y la diferenciación de otros trastornos psiquiátricos según se desprende de la literatura consultada (American Psychiatric Association, 2022; Galletly, et al., 2016; OMS, 2023).

Debido a la diversidad de su presentación clínica, el diagnóstico no resulta sencillo. La posible comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y la ausencia de biomarcadores definitivos que puedan confirmar la enfermedad son algunas de las dificultades a tomar en cuenta. Sin embargo, el diagnóstico temprano es fundamental para mejorar los resultados del tratamiento, ya que la intervención temprana se asocia con un mejor pronóstico y menor discapacidad a largo plazo (Kulhara, Banerjee, y Dutt, 2008).

Según se especificó supra, los criterios de diagnóstico establecidos por el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2022) y la CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª edición) de la OMS. Según el DSM-5, para establecer un diagnóstico de esquizofrenia es necesario que el paciente presente al menos dos de los siguientes síntomas durante un período mínimo de un mes, con al menos uno de ellos siendo uno de los tres primeros.

Los “síntomas básicos”, también conocidos como experiencias subjetivas anómalas, son alteraciones no psicóticas de la experiencia que no son observables externamente. Se refieren principalmente a molestias sutiles en áreas como la volición, afectividad, pensamiento, lenguaje, percepción corporal, memoria, psicomotricidad, funciones vegetativas centrales, control de procesos cognitivos automáticos y tolerancia al estrés (Miret et al., 2016).

Aunque difíciles de describir, son reconocidas como anómalas por el propio paciente, lo que las distingue de los síntomas positivos y negativos. Estos síntomas suelen manifestarse en las etapas iniciales de la esquizofrenia, pero pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad, desde los estadios prodrómicos y las recaídas hasta los estados residuales o durante el mismo episodio psicótico, aunque en este último caso su evaluación puede verse dificultada por la prominencia de otros síntomas psicóticos (Blanchard y Cohen, 2006). Aunque en muchos casos son reversibles, los síntomas básicos son cruciales en las fases prodrómicas y residuales, y se consideran una expresión temprana del substrato neurobiológico de la esquizofrenia. Se ha propuesto que estos síntomas evolucionan en tres niveles de desarrollo:

- Nivel 1 o “inespecíficos”. Molestias principalmente de la volición, del afecto y de la concentración y la memoria.
- Nivel 2 o “específicos”. Molestias cualitativamente diferentes, particularmente referidas al área del pensamiento, el lenguaje, la percepción corporal y la acción motora.
- Nivel 3. Síntomas psicóticos como tales, incluyendo síntomas de primer rango schneiderianos (Miret et al., 2016).

Estos niveles de desarrollo, que se muestran potencialmente reversibles, evidencian a nivel psicopatológico la existencia de un continuum. Así, una determinada alucinación somática (nivel 3) podría revertir a una sensación cenestésica (nivel 2) y esta, a su vez, a una sensación somática inespecífica (nivel 1). Miret et al. (2016) también explican que los

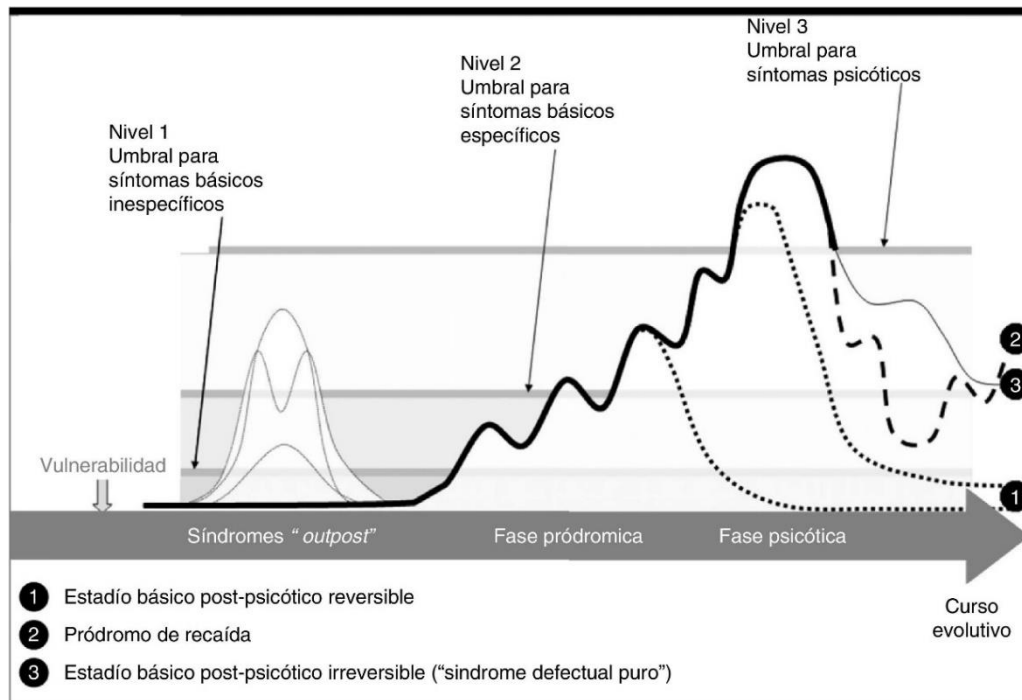
“síntomas básicos”, también conocidos como experiencias subjetivas anómalas, son alteraciones no psicóticas de la experiencia que no son observables externamente. Se refieren principalmente a molestias sutiles en áreas como la volición, afectividad, pensamiento, lenguaje, percepción corporal, memoria, psicomotricidad, funciones vegetativas centrales, control de procesos cognitivos automáticos y tolerancia al estrés.

También agrega que aunque difíciles de describir, son reconocidas como anómalas por el propio paciente, lo que las distingue de los síntomas positivos y negativos. Estos síntomas suelen manifestarse en las etapas iniciales de la esquizofrenia, pero pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad, desde los estadios prodrómicos y las recaídas hasta los estados residuales o durante el mismo episodio psicótico, aunque en este último caso su evaluación puede verse dificultada por la prominencia de otros síntomas psicóticos. Aunque en muchos casos son reversibles, los síntomas básicos son cruciales en las fases prodrómicas y residuales, y se consideran una expresión temprana del substrato neurobiológico de la esquizofrenia. Se ha propuesto que estos síntomas evolucionan en tres niveles de desarrollo (Ver Imagen 1).

Tras el primer episodio franco, los síntomas básicos podrían evolucionar en forma de 3 modalidades o *estadios básicos* postsintomáticos, los cuales explica el autor:

- Un estadio básico postsintomático reversible, caracterizado por una completa remisión de los síntomas básicos.
- Un estadio prodrómico de recaída, que podría evolucionar a un segundo episodio desde un estadio asintomático o paucisintomático.
- Un estadio básico postsintomático irreversible o síndrome defectual puro, con presencia de síntomas básicos de nivel 1 y 2, principalmente volitivos, afectivos, cognitivos y de tolerancia al estrés, con repercusión funcional.

Imagen 1: Modelo del concepto de síntomas básicos de Huber



Fuente: Miret et al. (2016). La secuencia evolutiva global de los síntomas básicos es variable

El solapamiento entre los distintos estadios de la esquizofrenia (síndromes precursores, pródromos, estadio básico postsintomático reversible y síndrome defectual puro) es difícil de distinguir claramente desde el punto de vista fenomenológico (Blanchard y Cohen, 2006). Por esta razón, algunos autores utilizan el término “estadios básicos” en un sentido amplio, en contraste con los “síntomas básicos” estrictamente definidos, que son aquellos presentes después de una fase aguda y que remiten en semanas o meses. Los síntomas básicos son una parte integral de la esquizofrenia y pueden manifestarse a lo largo de diversas fases de la enfermedad, con una considerable prevalencia en la población (Miret et al. 2016).

Su relación con diversos aspectos psicopatológicos, como las tipologías schneideriana y bleuleriana, las dimensiones positiva y negativa de la esquizofrenia, los déficits neuropsicológicos, y la sintomatología psicótica en distintas etapas, ha sido

ampliamente estudiada. Aunque los síntomas básicos no son exclusivos de la esquizofrenia y también pueden aparecer en otros trastornos, especialmente en cuadros afectivos, algunos de estos síntomas, particularmente los cognitivos y perceptuales, muestran una mayor especificidad para el desarrollo de psicosis, aunque estudios posteriores han matizado esta relación (Ídem).

Con base en la literatura, se asegura que para que se haga un diagnóstico definitivo, estos síntomas deben haber persistido durante al menos seis meses, afectando significativamente la capacidad del paciente para funcionar en su vida social, laboral y familiar (APA, 2022). Además, es esencial excluir otras condiciones médicas que puedan imitar los síntomas psicóticos, como trastornos neurológicos, endocrinológicos o el consumo de sustancias (Guinguis, Ruiz y Rada, 2017).

Tabla 1: Síntomas de la esquizofrenia

Tipo de Síntoma	Síntoma	Descripción
Síntomas Positivos	Alucinaciones	Percepciones sensoriales falsas, como oír voces, ver cosas, oler o sentir cosas que no existen.
	Delirios	Creencias falsas que la persona mantiene con firmeza a pesar de la evidencia en contra.
	Pensamiento desorganizado	Dificultad para pensar con claridad y lógica, lo que puede resultar en un habla incoherente.
	Comportamiento desorganizado	Comportamiento inusual e impredecible, como vestirse de manera extraña o tener movimientos repetitivos sin propósito.
Síntomas Negativos	Abulia	Falta de motivación e iniciativa para realizar actividades.
	Anhedonia	Incapacidad para experimentar placer.
	Alogia	Pobreza del habla y falta de contenido en la comunicación.
	Afecto aplanado	Reducción en la expresión emocional.
	Asocialidad	Aislamiento social y falta de interés en las relaciones interpersonales.
Síntomas Cognitivos	Déficits de atención	Dificultad para concentrarse y mantener la atención.
	Problemas de memoria	Dificultad para aprender nueva información o recordar información previamente aprendida.
	Dificultades en las funciones ejecutivas	Problemas para planificar, organizar, tomar decisiones y resolver problemas.

Fuente: Elaboración propia a partir de APA (2022); CIE-11; OMS (2023).

Tratamientos

Tratamientos Farmacológicos

Los antipsicóticos, introducidos en la década de 1950, son el tratamiento principal para la esquizofrenia. Si bien son efectivos para reducir los síntomas psicóticos agudos y disminuir el riesgo de recaídas, su eficacia a largo plazo ha sido cuestionada. Estudios recientes indican que un tercio de los pacientes no responden al tratamiento con antipsicóticos (Harrow y Jobe, 2013). Además, los efectos secundarios, que pueden ser graves e incómodos, han llevado a algunos investigadores a sugerir que, en ciertos casos, suspender la medicación y evitar o minimizar su uso a largo plazo podría resultar en mejores resultados a largo plazo. Las decisiones sobre el tratamiento con antipsicóticos deben tomarse de forma individualizada, considerando la gravedad de los síntomas, la respuesta al tratamiento, los efectos secundarios y las preferencias del paciente.

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia ha experimentado avances significativos en las últimas décadas, ampliando las alternativas terapéuticas disponibles con el fin de optimizar la calidad de vida de los pacientes. Tradicionalmente, el tratamiento se ha basado en el uso de antipsicóticos, pero en años recientes se han desarrollado nuevas estrategias farmacológicas que incluyen opciones con perfiles de acción más específicos y una reducción de los efectos adversos (Correll, Rubio y Kane, 2021).

Antipsicóticos (primera generación)

Los antipsicóticos típicos, también conocidos como antipsicóticos de primera generación, fueron los primeros medicamentos desarrollados para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. La clorpromazina, desarrollada en la década de 1950, fue uno de los primeros fármacos antipsicóticos, marcando el comienzo de la era de la psicofarmacología moderna. Estos medicamentos actúan principalmente como antagonistas del receptor de dopamina D2, bloqueando la acción excesiva de la dopamina en el cerebro, lo que se asocia con la mejora de los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios

(Chokhawala y Stevens, 2023). Sin embargo, su uso ha estado marcado por una serie de efectos secundarios importantes, lo que ha limitado su uso en la práctica clínica.

Los autores señalan que los antipsicóticos de primera generación, actúan principalmente como antagonistas de los receptores de dopamina (ARD). Este grupo incluye diversas clases de fármacos, como las fenotiazinas (trifluoperazina, perfenazina, proclorperazina, acetofenazina, triflupromazina, mesoridazina), las butirofenonas (haloperidol), los tioxantenos (tiotixeno, clorprotixeno), las dibenzoxazepinas (loxapina), los dihidroindoles (molindona) y las difenilbutilpiperidinas (pimozida).

Los beneficios de los antipsicóticos típicos incluyen la eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y los delirios, y su disponibilidad a bajo costo. Sin embargo, los efectos adversos más comunes incluyen los efectos extrapiramidales (EPS), que son disfunciones motoras como temblores, rigidez, acatisia (inquietud) y distonía (movimientos anormales), causados por el bloqueo de la dopamina en los ganglios basales, una parte del cerebro involucrada en el control del movimiento (Ceraso, et al., 2020). Estos efectos son una de las principales limitaciones en el uso de los antipsicóticos típicos, ya que pueden ser debilitantes y empeorar la calidad de vida de los pacientes.

Antipsicóticos (segunda generación)

Los antipsicóticos atípicos, también conocidos como antipsicóticos de segunda generación, fueron introducidos en la práctica clínica en la década de 1990 como una alternativa a los antipsicóticos típicos. Los antipsicóticos atípicos tienen una mayor afinidad por los receptores de serotonina (5-HT_{2A}) además de los receptores D₂ de dopamina, lo que les permite controlar no solo los síntomas positivos de la esquizofrenia, sino también algunos síntomas negativos, como la anhedonia (falta de placer) y la disminución de la motivación (Muench y Hamer, 2010).

A lo largo de los últimos 10 años, ha habido avances significativos en la investigación y desarrollo de estos fármacos. Los antipsicóticos de segunda generación son antagonistas de la serotonina y la dopamina y también se conocen como antipsicóticos atípicos. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado 12 antipsicóticos atípicos hasta el año 2016. Son risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona, asenapina, lurasidona, iloperidona, cariprazina, brexpiprazol y clozapina. Los más comunes para el tratamiento de la esquizofrenia son: La cariprazina, brexpiprazol y lumateperona:

- Cariprazina: Es un antipsicótico atípico de acción parcial, que se ha mostrado eficaz en la mejora de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia, y con una menor incidencia de efectos extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos (Schneider, Chalkou, Dörries, et al. 2022).
- Brexpiprazol: es otro antipsicótico atípico aprobado en los últimos años, que tiene un perfil de efectos secundarios relativamente favorable, mostrando una mejora en la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia (Kane y Correll, 2018).
- Lumateperona: es un medicamento más reciente, aprobado en 2019, que tiene una acción dual sobre los receptores de serotonina y dopamina, lo que ayuda a mejorar los síntomas positivos, negativos y la cognición, con un perfil de efectos secundarios más tolerable en comparación con otros antipsicóticos atípicos (Muench y Hamer, 2010).

Los antipsicóticos atípicos, en general, han mostrado ser más eficaces que los típicos en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos, con menos efectos extrapiramidales. Sin embargo, uno de los efectos secundarios más preocupantes de los antipsicóticos atípicos es su impacto sobre el metabolismo, lo que puede llevar a un aumento de peso significativo, diabetes tipo 2, y dislipidemia. Por ejemplo, medicamentos como la clozapina y la olanzapina se asocian con un riesgo elevado de efectos metabólicos adversos, lo que ha motivado la búsqueda de opciones con un perfil más seguro desde el punto de vista metabólico (Akinola,

Tardif y Leclerc, 2023). En esta investigación la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos varió del 37% al 63%. Los efectos iatrogénicos de los antipsicóticos incluyeron aumento de peso/aumento de la circunferencia de la cintura, dislipidemia, resistencia a la insulina/diabetes tipo 2 e hipertensión.

Se ha informado que la clozapina y la olanzapina precipitan la aparición de las características del síndrome metabólico. En pacientes con síndrome metabólico, se debe priorizar un antipsicótico con menos efectos secundarios metabólicos, como lurasidona, lumateperona, ziprasidona y aripiprazol. A diferencia de los medicamentos, se ha demostrado que el ejercicio aeróbico y el asesoramiento dietético son eficaces como tratamiento no farmacológico del síndrome metabólico inducido por antipsicóticos (Ídem).

Pocos tratamientos farmacológicos han demostrado ser eficaces contra el aumento de peso en esta población de pacientes. El riesgo de síndrome metabólico inducido por antipsicóticos debe reconocerse de forma temprana y controlarse de cerca. La prevención primaria y secundaria del síndrome metabólico o la aparición de sus características podría ayudar a reducir el riesgo de muerte de los pacientes que utilizan antipsicóticos (Ídem).

El aripiprazol, uno de los antipsicóticos atípicos más utilizados, tiene un perfil metabólico más favorable, pero puede causar efectos adversos como ansiedad y agitación (Qian, Xuemei, Jitao, et al. 2021). En cuanto a los efectos cardiovasculares, los antipsicóticos atípicos pueden estar asociados con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, especialmente con fármacos como la ziprasidona y la clozapina. Sin embargo, la incidencia de estos efectos varía dependiendo del medicamento, lo que hace necesario un enfoque individualizado en su prescripción.

Terapias de acción prolongada

Los antipsicóticos de acción prolongada (LAI) se han desarrollado para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con esquizofrenia, al permitir una dosificación menos frecuente. Fármacos como la paliperidona de acción prolongada y el aripiprazol inyectable

son ejemplos de estos tratamientos. Estos tratamientos son especialmente útiles para pacientes que tienen dificultades para tomar medicación oral regularmente. La administración de estos fármacos, generalmente una vez al mes o incluso cada tres meses, ayuda a mejorar la adherencia y a reducir el riesgo de recaídas (Citrome, Kahn y Fenton, 2017).

Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (PAI) mejoran el cumplimiento y mejoran los resultados clínicos y la calidad de vida en pacientes con esquizofrenia, por lo que puede ser aconsejable administrar dos PAI al mismo tiempo en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento. El régimen de tratamiento con dos LAI concurrentes ya se usa ampliamente en la práctica clínica y se reconoce que proporciona una estrategia terapéutica prometedora, efectiva y relativamente segura para tratar los trastornos del espectro de la esquizofrenia (Cipolla, Catapano, D'Amico, et al. 2024).

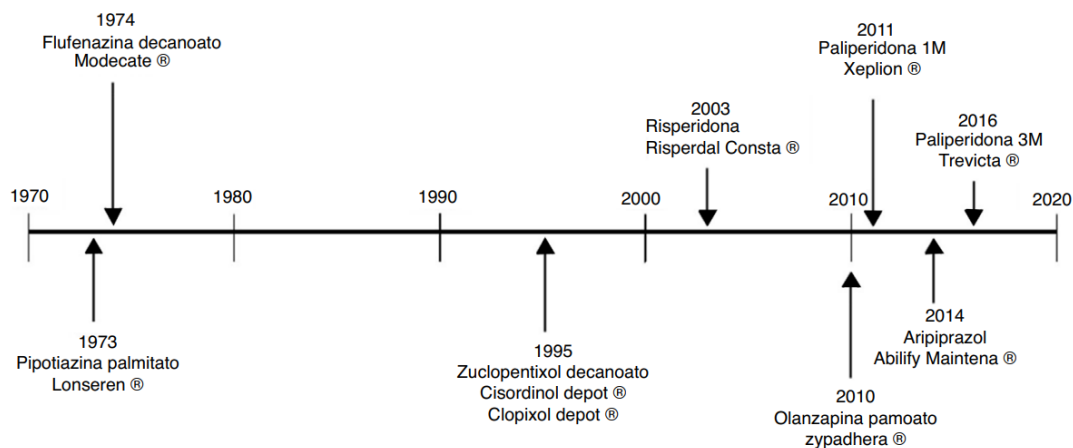
La utilización de LAI en el tratamiento de la esquizofrenia presenta una notable variabilidad transnacional. Diversos estudios epidemiológicos han evidenciado que la prescripción de estos fármacos se concentra predominantemente en pacientes con sintomatología grave o con historial de incumplimiento terapéutico (Arango, C. et al., 2019)

Esta heterogeneidad en la práctica clínica se atribuye a la confluencia de múltiples factores. En primer lugar, las actitudes y creencias de los profesionales de la salud mental, los pacientes y sus familiares respecto a los antipsicóticos LAI pueden modular la decisión terapéutica. La percepción de mayor invasividad o la asociación con efectos secundarios más pronunciados podrían generar reticencia hacia su uso (Ídem). En segundo lugar, las políticas sanitarias y los marcos económicos de cada país ejercen una influencia decisiva en la accesibilidad y disponibilidad de los antipsicóticos LAI. Variables como el coste de los medicamentos, la cobertura de los sistemas de salud y la estructura de los servicios de salud mental condicionan la prescripción de estos fármacos.

Es preciso subrayar que los antipsicóticos LAI ofrecen ventajas terapéuticas significativas en determinados subgrupos de pacientes con esquizofrenia, particularmente en

aquellos con dificultades para mantener la adherencia al tratamiento oral. Al garantizar una liberación sostenida del principio activo, estos fármacos pueden optimizar el control sintomático, disminuir la frecuencia de recaídas y mejorar la calidad de vida. Por consiguiente, se insta a los clínicos a realizar una evaluación individualizada de las necesidades de cada paciente, proporcionando información exhaustiva y objetiva sobre las diferentes opciones terapéuticas, incluyendo los antipsicóticos LAI (Arango, C. et al., 2019).

Imagen 2: Evolución de los antipsicóticos de primera generación hasta los LAI



Fuente: Arango (2019). Los primeros antipsicóticos LAI aparecieron en la década de los sesenta, siendo los pioneros el enantato de flufenazina en 1966 y el decanoato de flufenazina en 1968. El tiempo de la comercialización de los distintos LAI varía de país en país. Esta imagen muestra la evolución en el caso español.

Con la introducción de terapias farmacológicas más recientes, como los antipsicóticos de acción prolongada y las moléculas orientadas al tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos, se busca reducir los efectos adversos tradicionales. Sin embargo, incluso estos nuevos tratamientos no están exentos de complicaciones, como reacciones en el sitio de inyección, síntomas gastrointestinales y, en algunos casos, efectos sobre el sistema cardiovascular (Kane, Agid, Baldwin, et al., 2022).

Los efectos adversos de los antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, constituyen una de las principales barreras para la adherencia al tratamiento. La presencia de efectos secundarios severos, junto con la percepción negativa del paciente respecto al beneficio del tratamiento, puede llevar al abandono de la medicación, aumentando el riesgo de recaídas y hospitalizaciones (Correll et al. 2021).

Tratamientos no farmacológicos

Terapia Cognitivo-Conductual para la Psicosis (TCCp)

La TCCp es una intervención psicosocial basada en la evidencia que se centra en la modificación de cogniciones y comportamientos desadaptativos asociados con la psicosis. Se fundamenta en el modelo cognitivo de la psicosis, que propone que las experiencias psicóticas, como delirios y alucinaciones, son producto de la interpretación individual de experiencias anómalas (Turner et al. 2020). Identificar y evaluar críticamente los pensamientos y creencias disfuncionales que contribuyen a la formación y mantenimiento de los síntomas psicóticos (Freeman et al., 2020). Esto implica explorar la evidencia a favor y en contra de las creencias delirantes, considerar explicaciones alternativas y desarrollar pensamientos más realistas y adaptativos.

Este tipo de terapia ayuda al manejo de alucinaciones. Se enseñan técnicas para reducir la frecuencia, intensidad y malestar asociado a las alucinaciones. Estas estrategias pueden incluir la atención focalizada, la reinterpretación del significado de las alucinaciones, la aceptación y el desarrollo de estrategias de afrontamiento (Hazell et al. 2021). La TCCp se enfoca en la reducción del impacto de la psicosis en la vida diaria, promoviendo la participación en actividades significativas, el desarrollo de habilidades sociales y la mejora de la calidad de vida (van der Gaag, et al., 2018).

Un metaanálisis de Jauhar et al. (2020) que incluyó 39 estudios controlados aleatorios, demostró la eficacia de la TCCp en la reducción de síntomas positivos, negativos y depresión en personas con psicosis. Además, un estudio longitudinal de 2022 (Addington, et al.)

encontró que la TCCp se asocia con una mejoría a largo plazo en el funcionamiento social y la calidad de vida.

Terapia Metacognitiva

La terapia metacognitiva en el contexto de la psicosis se enfoca en identificar el Síndrome Cognitivo Atencional (SCA), un conjunto de procesos metacognitivos disfuncionales que contribuyen a la formación y mantenimiento de los síntomas psicóticos. El SCA se caracteriza por la rumiación, la preocupación, la fijación en los detalles, la dificultad para desengancharse de los pensamientos negativos y la creencia de que los pensamientos son incontrolables (Moritz, et al. 2018).

Se trabaja en identificar y desafiar las creencias disfuncionales sobre los propios pensamientos y la capacidad de cambiar la forma en que se piensa sobre las situaciones, considerar diferentes perspectivas y responder de manera más adaptativa a los desafíos. Semerari et al. (2021) encontraron que la terapia metacognitiva es eficaz en la reducción de delirios y alucinaciones en personas con esquizofrenia. Otro estudio mostró que la terapia metacognitiva puede mejorar la metacognición social en personas con psicosis, lo que a su vez se asocia con una mejoría en el funcionamiento social (de Haan, et al., 2023).

Entrenamiento Metacognitivo (EMC)

El EMC es un programa estructurado y con manual que se centra en la mejora de las habilidades metacognitivas a través de ejercicios y técnicas específicas. Se basa en la idea de que las dificultades metacognitivas, como la atención sesgada, la memoria de trabajo deficiente y la inflexibilidad cognitiva, contribuyen a la vulnerabilidad a la psicosis (Hooker, et al. 2016). Según este autor el EMC se asocia con una mejoría en el funcionamiento social y la calidad de vida.

Terapia de Reflexión e Introspección Metacognitiva (MERIT)

Es una terapia metacognitiva específica para la psicosis desarrollada por Paul Lysaker. Se centra en la promoción de la metacognición social, la autorreflexión y la construcción de una narrativa coherente sobre la propia vida. Un estudio de 2019 encontró que MERIT es eficaz en la reducción de síntomas negativos y la mejora del funcionamiento social en personas con esquizofrenia y se asocia con una mayor capacidad para la toma de perspectiva y la empatía (Rector, et al., 2021).

Entrenamiento en habilidades sociales (EHS)

Se enfoca en mejorar las competencias interpersonales y la interacción social de los pacientes, áreas deterioradas frecuentemente en la esquizofrenia. Estas intervenciones incluyen prácticas de comunicación, resolución de conflictos y establecimiento de relaciones. Según (Kurtz y Mueser, 2021), las pacientes que participan en programas de EHS experimentan una mejora significativa en la calidad de sus relaciones sociales, alcalde en actividades diarias y una reducción de los niveles de aislamiento. Estudios recientes también sugieren que esta intervención tiene efectos positivos en la adherencia al tratamiento y la prevención de recaídas (Pharoah, et al. 2020).

Terapias familiares

Las terapias familiares se centran en la educación sobre la enfermedad, la mejora de la comunicación intrafamiliar y la reducción de la crítica y el estrés. Según Pharoah et al. (2020), estas intervenciones reducen significativamente las tasas de recaídas y hospitalización. Además, recientes estudios han mostrado que las familiares de los pacientes que reciben este tipo de terapia reportan una mejor salud mental y menos carga emocional, lo que favorece un entorno más propicio para el manejo del trastorno (Jauhar, et al. 2020).

Estimulación cerebral no invasiva

La estimulación magnética transcraneal (TMS) está evolucionando hacia un procedimiento técnico cada vez más sofisticado. Se han identificado cerca de diez parámetros que requieren exploración para maximizar los efectos antidepresivos de la TMS. Entre los

avances técnicos, destaca la utilización de la neuronavegación asistida por imágenes de resonancia magnética y el posicionamiento estereotáctico de la bobina, lo que mejora la capacidad para replicar con precisión el posicionamiento sobre las áreas corticales específicas. Además, la determinación de la intensidad adecuada de la TMS, basada en la distancia entre el cuero cabelludo y la corteza cerebral, demanda una integración precisa de metodologías de resonancia magnética y psiquiatría clínica (Grunhaus, Dannon y Gershon, 2002).

Por otro lado, las técnicas de neuroimagen, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), están cobrando relevancia al proporcionar evidencia sobre estados hiper- o hipometabólicos en pacientes con depresión mayor. La optimización de los parámetros de TMS podría depender directamente de un conocimiento detallado del estado fisiológico subyacente del cerebro, lo que subraya la importancia de integrar métodos de neuroimagen en el diseño personalizado del tratamiento (Ídem).

Material y métodos

Enfoque y tipo de investigación

Este estudio es de tipo observacional, descriptivo, de cohortes y transversal. Se enfoca en analizar la eficacia de diferentes tratamientos para la esquizofrenia administrados en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón de Lánus, Provincia de Buenos Aires, en dos años específicos, el 2013 y el 2023.

Unidad de análisis

La unidad de análisis en esta investigación son los pacientes diagnosticados con esquizofrenia que han recibido tratamiento en el centro hospitalario ya mencionado, en los años 2013 y 2023. Estos pacientes constituyen el foco principal del estudio para evaluar la eficacia y efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos administrados.

Universo

El universo estuvo constituido por los pacientes adultos atendidos el área de salud mental del centro hospitalario indicado, en 2013 y 2023.

Muestra

La muestra se seleccionó mediante muestreo no representativo y por conveniencia de 60 pacientes, tomando en cuenta los dos años del estudio (2013 y 2023). En ese sentido, se consideró tomar un grupo de 30 pacientes para el año 2013 y otro grupo de 30 pacientes para el año 2023, a fin de comparar la respuesta de estos pacientes al tratamiento. Se establecieron para la muestra criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico confirmado de esquizofrenia y tratamiento activo durante el período de estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyen del estudio los pacientes que no tienen esquizofrenia, aquellos que han fallecido y los registros con historias clínicas incompletas.

Normas éticas

Para la ejecución de esta investigación, se realizó una solicitud formal de consentimiento a las autoridades del área de Salud Mental del Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón, con el objetivo de obtener acceso a las historias clínicas correspondientes. También, se realizó mediante una comunicación detallada en la que se expondrán los tipos específicos de datos que se pretenden recolectar, así como el propósito y los objetivos que guían el estudio. Se estableció como fundamental e imperativo que la investigación se adhiera rigurosamente a los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013).

Además, la confidencialidad de los datos es fundamental para los fines establecidos en el marco de esta investigación. Los datos de los pacientes serán manejados con discreción, y el acceso a esta información estará restringido únicamente al autor del estudio.

Variables

Las variables que se consideraron para el estudio son:

- Sexo de los pacientes (masculino- femenino).
- Edad informada.
- Nivel educativo.
- Ocupación laboral.
- Consumo de sustancias psicoactivas.
- Motivo de la internación.
- Antecedentes de internaciones anteriores y días de internación.
- Tratamiento farmacológico y no farmacológico.
- Resistencia al tratamiento. Se consideró al paciente resistente cuando se tuvo que recurrir a la clozapina.

Instrumento de recolección de datos

Se recopilaron datos sociodemográficos como edad, sexo, ocupación, motivo de la internación, días de internación, tipo de tratamiento recibido (farmacológico o no farmacológico), consumo problemático de sustancias y resistencia o efectividad del tratamiento. Los datos se categorizaron y organizaron en función de las características sociodemográficas y los detalles del tratamiento para facilitar el análisis comparativo entre los años y las intervenciones.

Instrumentos

Tabla de operacionalización de variables para la estructuración y organización de los datos.

Software

IBM SPSS v. 24.0 para la realización de análisis estadísticos, incluyendo la observación de frecuencias y significancias estadísticas, estableciendo un nivel de significancia de $p=0,005$.

Procedimiento de Recolección

Para el desarrollo del estudio se recurrió a la base de datos del área de salud mental en el Hospital Interzonal General de Agudos Evita Perón de Lánus, Provincia de Buenos Aires, durante los años 2013 y 2023.

Plan de análisis

Se aplicó un análisis diferencial para evaluar las diferencias en la eficacia de los tratamientos de los años 2013 y 2023. El análisis consideró tanto las características sociodemográficas como los detalles del tratamiento para proporcionar una visión clara de la evolución en el manejo de la esquizofrenia.

Tabla de operacionalización de variables

Tipo de variable	Variable	Dimensiones	Escala	Unidad de Medida
Variables Independientes	Datos sociodemográficos	- Edad	Adulto joven 18- 35 años Adulto medio 35-65 años Adulto mayor 65 años en adelante	Porcentaje
		- Sexo	- Femenino - Masculino	Porcentaje
		- Ocupación	- Trabaja - Desempleado	Porcentaje
Variables dependientes	Abuso de sustancias	Consumo de sustancias psicoactivas	-Sí -No	Porcentaje
	Internación	Motivo de la internación	-Descompensación psicótica. -Intento de suicidio -Ideación suicida -Episodio maníaco -Heteroagresividad -Consumo de sustancias	Porcentaje
		Días de internación	1- 5 días 10-20 días 30-60 días 60 días o más >180 días	Porcentaje
Tratamientos	Fármacos prescritos	-Antipsicóticos -Antidepresivos -Hipnóticos	Porcentaje	

	terapéuticos		-Otros	
		Tratamientos no farmacológicos	- TCC - Psicoterapia - Terapia familiar	
	Resistencia al tratamiento	Rechazo al tratamiento	- Sí - No	Porcentaje

Resultados

Cohorte año 2013

Respecto de la cohorte del año 2013, se analizaron un total de 29 pacientes. La mayoría de estos eran de sexo masculino (75,9%) y femenino (24,1%). Un 72,4% tenía 35 años o menos y el promedio de edad de la muestra fue de 31,34 años. La mayoría tenía el nivel secundario incompleto (34,5%) y estaba desempleado (72,4%). Un 27,6% tenía problemas por consumo de sustancias y en la mayoría de los casos el motivo de la internación fue por descompensación psicótica (82,8%). Una mayoría no tenía antecedentes de internaciones anteriores (51,7%), mientras que un 31% había tenido dos internaciones y el 10,3% una internación anteriormente (ver tablas 2-8).

El promedio de tiempo de internación de este grupo fue de 61,65 días. Todos tenían tratamiento con psiquiatría, psicoterapia, acompañamiento terapéutico, terapia ocupacional y familiar. El 44,8% de los pacientes tenía prescripción farmacológica con dos antipsicóticos y un 34,5% recibió una combinación más compleja de tratamiento farmacológico. En este grupo, el 24,1% rechazó el tratamiento y tuvo que recibir clozapina (ver tablas 9-11). Uno de los pacientes que tuvo administración de clozapina presentó como efecto secundario agranulocitosis y debido a que no mejoraba recibió terapia electroconvulsiva.

Los pacientes masculinos en este grupo son los que más evidencian resistencia al tratamiento (20.7%). La mayor concentración de pacientes con resistencia al tratamiento se encuentra en las franjas etarias de 18-25 años (10.3%) y 26-30 años (10,3%). Del total de la muestra, 8 pacientes presentaron consumo problemático de sustancias, pero de estos solo tres pacientes (10.3%) resistieron al tratamiento y los otros 5 (17.2%) no presentaron resistencia, si bien requirieron tratamiento farmacológico con dos antipsicóticos (ver tablas 12-15).

Tabla 2. Sexo de los pacientes de 2013

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Masculino	22	75,9	75,9
	Femenino	7	24,1	24,1
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 3. Rangos de edad de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	18-25 años	15	51,7	51,7
	26-30 años	4	13,8	13,8
	31-35 años	2	6,9	6,9
	36-40 años	3	10,3	10,3
	41-45 años	2	6,9	6,9
	46-50 años	1	3,4	3,4
	55-60 años	2	6,9	6,9
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 4. Nivel educativo de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Primaria	4	13,8	13,8
	Secundario	3	10,3	10,3
	Secundario incompleto	10	34,5	34,5
	Terciario incompleto	5	17,2	17,2
	Primaria incompleta	5	17,2	17,2
	Terciario	2	6,9	6,9
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 5. Ocupación laboral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Trabaja	8	27,6	27,6
	Desempleado/a	21	72,4	72,4
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 6. Consumo de sustancias psicoactivas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sí	8	27,6	27,6
	No	21	72,4	72,4
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 7. Motivo de la internación

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Excitación psicomotriz	2	6,9	6,9
	Descompensación psicótica	24	82,8	82,8
	Intento de suicidio	3	10,3	10,3
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 8. Antecedentes de internaciones anteriores

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Una internación	9	31,0	31,0
	Dos internaciones	3	10,3	10,3
	Tres o más internaciones	2	6,9	6,9
	Sin antecedentes	15	51,7	51,7
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 9. Días de internación

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	10-20 días	3	10,3	10,3
	30- 60 días	21	72,4	72,4
	60 días o más	4	13,8	13,8
	>180 días	1	3,4	3,4
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 10. Fármacos prescritos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No hay datos	1	3,4	3,4
	Dos antipsicóticos	13	44,8	44,8
	Un antipsicótico	5	17,2	17,2
	Dos antipsicóticos, ansiolíticos y antiepilépticos	10	34,5	34,5
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 11. Resistencia al tratamiento en pacientes del año 2013

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sí	7	24,1	24,1
	No	22	75,9	75,9
	Total	29	100,0	100,0

Tabla 12. Sexo y resistencia al tratamiento

		Sexo de los pacientes		Total
		Masculino	Femenino	
Resistencia al tratamiento	Sí	6 20,7%	1 3,4%	7 24,1%
	No	16 55,2%	6 20,7%	22 75,9%
Total		22 75,9%	7 24,1%	29 100,0%

Tabla 13. Edad y resistencia al tratamiento

		Resistencia al tratamiento		Total
		Sí	No	
Edad de los pacientes	18-25 años	3	12	15
		10,3%	41,4%	51,7%
	26-30 años	3	1	4
		10,3%	3,4%	13,8%
	31-35 años	0	2	2
		0,0%	6,9%	6,9%
	36-40 años	0	3	3
		0,0%	10,3%	10,3%
	41-45 años	0	2	2
		0,0%	6,9%	6,9%
	46-50 años	1	0	1
		3,4%	0,0%	3,4%
	55-60 años	0	2	2
		0,0%	6,9%	6,9%
Total		7	22	29
		24,1%	75,9%	100,0%

Tabla 14. Resistencia al tratamiento y consumo de sustancias psicoactivas

			Resistencia al tratamiento		Total
			Sí	No	
Consumo de sustancias psicoactivas	Sí	Recuento	3	5	8
		% del total	10,3%	17,2%	27,6%
	No	Recuento	4	17	21
		% del total	13,8%	58,6%	72,4%
Total			7	22	29
			24,1%	75,9%	100,0%

Tabla 15. Resistencia y tratamiento farmacológico

		Resistencia al tratamiento		Total
		Sí	No	
Fármacos prescritos	No hay datos	0	1	1
		0,0%	3,4%	3,4%
	Dos antipsicóticos	2	11	13
		6,9%	37,9%	44,8%
	Un antipsicótico	2	3	5
		6,9%	10,3%	17,2%
	Dos antipsicóticos, ansiolíticos y antiepilépticos	3	7	10
		10,3%	24,1%	34,5%
Total		7	22	29
		24,1%	75,9%	100,0%

Cohorte año 2023

En la cohorte del año 2023, se analizaron 36 pacientes, los cuales en su mayoría eran masculinos (61,1%) y en menor proporción femeninos (38,9%). Las edades se encontraron de modo predominante en el rango de 18-25 años (36,1%) y el segundo grupo más numeroso fue el de 36-40 años (19,4%). El promedio de edad de este grupo fue de 35.98 años. La mayoría tenía el nivel universitario incompleto (36,1%) y secundario incompleto (27,8%). En cuanto a la ocupación laboral, una gran mayoría estaba desempleado/a (91,7%), una proporción mucho menor era jubilado/a (5,6%) y otro porcentaje aún menor tenía trabajo (2,8%). El 47,2% había estado anteriormente internado en dos ocasiones y 22% tuvo una internación anterior. El promedio de tiempo de internación fue de 82,61 días. El motivo de la internación mayormente fue por descompensación psicótica (16,7%) e inhibición psicomotriz (16,7%). Tres pacientes (8,3%) presentaron resistencia al tratamiento. No se evidenciaron efectos secundarios en este grupo.

Todos los pacientes de este grupo tuvieron tratamiento con psiquiatría, psicoterapia, acompañamiento terapéutico, terapia ocupacional y familiar. Solo el 8,3% de los pacientes tenía problemas de consumo de sustancias. De estos pacientes con consumo de sustancias

ninguno tuvo resistencia al tratamiento que requiriese clozapina. Tres pacientes (8,3%) que recibieron una combinación de dos antipsicóticos, antiepilépticos y ansiolíticos tuvieron resistencia al tratamiento y tuvieron que recibir clozapina (ver tablas 16-29).

Tabla 16. Sexo de los pacientes año 2023

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Masculino	22	61,1	61,1
	Femenino	14	38,9	38,9
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 17. Edad de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	18-25 años	13	36,1	36,1
	26-30 años	4	11,1	11,1
	31-35 años	2	5,6	5,6
	36-40 años	7	19,4	19,4
	46-50 años	5	13,9	13,9
	51-55 años	2	5,6	5,6
	55-60 años	1	2,8	2,8
	61-65 años	2	5,6	5,6
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 18. Nivel educativo de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sin datos	1	2,8	2,8
	Primaria	1	2,8	2,8
	Secundario	4	11,1	11,1
	Secundario incompleto	10	27,8	27,8
	Universitario incompleto	13	36,1	36,1
	Primaria incompleta	7	19,4	19,4
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 19. Ocupación laboral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Trabaja	1	2,8	2,8
	Desempleado/a	33	91,7	91,7
	Jubilado/a	2	5,6	5,6
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 20. Motivo de la internación

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sin datos	18	50,0	50,0
	Excitación psicomotriz	4	11,1	11,1
	Descompensación psicótica	6	16,7	16,7
	Inhibición psicomotriz	6	16,7	16,7
	Intento de suicidio	1	2,8	2,8
	Descompensación psicótica y consumo problemático de sustancias	1	2,8	2,8
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 21. Consumo de sustancias psicoactivas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sí	3	8,3	8,3
	No	33	91,7	91,7
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 22. Antecedentes de internaciones anteriores

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No hay datos	11	30,6	30,6
	Una internación	8	22,2	22,2
	Dos internaciones	17	47,2	47,2
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 23. Días de internación

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	,00	7	19,4	19,4
	1-5 días	15	41,7	41,7
	10-20 días	3	8,3	8,3
	60 días o más	11	30,6	30,6
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 24. Tratamiento farmacológico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Dos antipsicóticos	16	44,4	44,4
	Un antipsicótico	4	11,1	11,1
	Dos antipsicóticos, ansiolíticos y antiepilépticos	16	44,4	44,4
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 25. Resistencia al tratamiento de pacientes del año 2023

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sí	3	8,3	8,3
	No	33	91,7	91,7
	Total	36	100,0	100,0

Tabla 26. Resistencia al tratamiento y sexo

		Resistencia al tratamiento		Total
		Sí	No	
Sexo de los pacientes	Masculino	3	19	22
		8,3%	52,8%	61,1%
	Femenino	1	13	14
		2,8%	36,1%	38,9%
Total		4	32	36
		11,1%	88,9%	100,0%

Tabla 27. Resistencia al tratamiento y edad

		Resistencia al tratamiento		Total
		Sí	No	
Edad de los pacientes	18-25 años	3	10	13
		8,3%	27,8%	36,1%
	26-30 años	1	3	4
		2,8%	8,3%	11,1%
	31-35 años	0	2	2
		0,0%	5,6%	5,6%
	36-40 años	0	7	7
		0,0%	19,4%	19,4%
	46-50 años	0	5	5
		0,0%	13,9%	13,9%
51-55 años	0	2	2	
	0,0%	5,6%	5,6%	
55-60 años	0	1	1	
	0,0%	2,8%	2,8%	
61-65 años	0	2	2	
	0,0%	5,6%	5,6%	
Total		4	32	36
		11,1%	88,9%	100,0%

Tabla 28. Resistencia al tratamiento y consumo de sustancias

		Resistencia al tratamiento		Total
		Sí	No	
Consumo de sustancias psicoactivas	Sí	0	3	3
		0,0%	8,3%	8,3%
	No	4	29	33
		11,1%	80,6%	91,7%
Total		4	32	36
		11,1%	88,9%	100,0%

Tabla 29. Resistencia y tratamiento farmacológico

		Resistencia al tratamiento		Total
		Sí	No	
Tratamiento farmacológico	Dos antipsicóticos	1	15	16
		2,8%	41,7%	44,4%
	Un antipsicótico	0	4	4
		0,0%	11,1%	11,1%
	Dos antipsicóticos, ansiolíticos y antiepilépticos	3	13	16
		8,3%	36,1%	44,4%
Total		4	32	36
		11,1%	88,9%	100,0%

Discusión

En la cohorte 2013, los hombres muestran una mayor proporción tanto de casos con resistencia y sin resistencia al tratamiento. Existe una marcada disparidad de género en los dos grupos analizados, con predominio de pacientes masculinos que sufren esquizofrenia. Estos datos sugieren que el sexo masculino podría estar asociado con una mayor prevalencia de la patología y también por ello son el grupo con más frecuencia de resistencia al tratamiento. Sin embargo, es preciso realizar estudios con más casos para confirmar esta tendencia.

De igual modo, se pudo observar que la resistencia al tratamiento parece estar más concentrada en pacientes jóvenes, específicamente en los rangos de 18-30 años. En el grupo del año 2023 de igual modo la población se concentró predominantemente en edades tempranas y de transición a la edad adulta (18-40 años). Esta evidencia puede sugerir que la edad temprana de inicio de esquizofrenia puede estar asociada con mayores desafíos en el tratamiento y por ende mayor probabilidad de resistencia.

De igual modo, se observó como predominante en este grupo la baja escolarización, especialmente en la cohorte de 2013, además de que una gran mayoría de los pacientes estaba sin ocupación o empleo. Estos factores pueden incidir en los cuadros graves de la esquizofrenia y en la resistencia al tratamiento.

A su vez, el consumo de sustancias psicoactivas parece estar asociado con una mayor probabilidad de resistencia al tratamiento en pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa con los datos proporcionados, cuestión en la que pudo incidir el reducido número de la muestra abordada.

Fue común el uso de dos antipsicóticos para tratar estos casos. La mayoría de los pacientes en el año 2013 (44.8%) que recibieron tratamiento con dos antipsicóticos y un tercio de los pacientes (34.5%) que tuvieron una combinación más compleja de medicamentos, evidencian una leve tendencia a resistir al tratamiento. Lo mismo sucedió en el grupo del año

2013, donde la mayor concentración de resistencia se observó en el grupo con tratamiento más complejo (dos antipsicóticos, ansiolíticos y antiepilépticos).

Puede decirse que la combinación de múltiples medicamentos no garantiza necesariamente una mejor respuesta terapéutica. En efecto, la diversidad en los esquemas farmacológicos que se observaron en estos grupos sugiere la necesidad de enfoques personalizados o particulares, de acuerdo con la naturaleza de cada caso. Por ello, resulta necesario considerar realizar ajustes en la farmacología a partir de la respuesta individual del paciente.

Pese a ser un trastorno estudiado desde hace décadas, la esquizofrenia sigue siendo un trastorno mental complejo. Por ejemplo, el tratamiento de la esquizofrenia ha avanzado considerablemente en las últimas décadas, con avances tanto en terapias farmacológicas como no farmacológicas (Cleary et al., 2021; Dickerson et al., 2019; Healey et al., 2023; Radhakrishnan et al., 2020; Parakh et al., 2022; Hooker et al., 2016). Sin embargo, a pesar de estos avances, una proporción significativa de pacientes sigue mostrando una respuesta insuficiente al tratamiento, lo que subraya la importancia de abordar tanto los aspectos clínicos como los factores sociodemográficos y contextuales en el tratamiento de esta enfermedad (Aleman, et al. 2003; Abel, et al. 2010; Brown, 2021).

A lo largo de los años, los antipsicóticos han sido la piedra angular del tratamiento farmacológico, y aunque los antipsicóticos atípicos han mostrado ventajas en términos de efectos secundarios en comparación con los antipsicóticos típicos, los efectos adversos como el aumento de peso, la diabetes, y los trastornos metabólicos siguen siendo problemas significativos que afectan la adherencia al tratamiento (Ceraso, et al. 2020; Chokhawala y Stevens, 2023; Cipolla, Catapano, et al. 2024; Lublin,1997). Aunque estos efectos no se observaron en los grupos analizados, sí se observó la presencia de uno de los efectos adversos más temidos con el uso de la clozapina, la agranulocitosis, lo cual afecta el sistema inmunológico y puede desencadenar cuadros graves.

A pesar de que los tratamientos con antipsicóticos atípicos son efectivos en la reducción de los síntomas psicóticos positivos, la dificultad de tratar los síntomas negativos y cognitivos persiste, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias y la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

Los tratamientos no farmacológicos, especialmente la terapia cognitivo conductual (TCC), han mostrado ser complementarios y efectivos en el manejo de la esquizofrenia. Otras terapias de importancia que tuvieron los pacientes abordados fueron terapia ocupacional, psicoterapia individual y terapia familiar. Estas terapias psicosociales contribuyen a la reducción de los síntomas residuales y la mejora del funcionamiento social y laboral, lo que subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario (Freeman, et al. 2020; (Grunhaus, et al. 2002; Kulhara, et al. 2008; Jauhar, et al. 2020).

Sin embargo, la integración de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos sigue siendo un desafío en muchos contextos debido a la falta de recursos, la accesibilidad a servicios continuos de salud mental y la variabilidad en la respuesta de los pacientes (Turner, et al. 2020). En particular, el tratamiento psicosocial requiere un enfoque personalizado y adaptado a las necesidades individuales de cada paciente, considerando factores como el apoyo social, el estigma y la percepción de la enfermedad (OMS, 2023).

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio es el papel crucial de los factores sociodemográficos en la adherencia y eficacia de los tratamientos. La edad, el sexo y el consumo de sustancias son determinantes clave que influyen significativamente en la respuesta al tratamiento (Corrales, et al. 2023; Guinguis, et al. 2017). Los pacientes jóvenes, aquellos con comorbilidades de abuso de sustancias y los que cuentan con un apoyo social limitado son menos propensos a seguir el tratamiento y, por lo tanto, experimentan una mayor probabilidad de recaídas y un peor pronóstico a largo plazo (López-Muñoz et al., 2017). De hecho, el consumo de sustancias, especialmente el abuso de alcohol y drogas es un factor agravante común en los pacientes con esquizofrenia, ya que puede interferir con la efectividad de los tratamientos farmacológicos y aumentar la frecuencia de los episodios psicóticos.

Además, los estudios han demostrado que el consumo de sustancias puede estar asociado con una mayor resistencia al tratamiento y con una disminución de la adherencia a los regímenes terapéuticos (López-Muñoz et al. 2017). Otro factor relevante es el impacto del sexo y la edad en la respuesta al tratamiento. Si bien la esquizofrenia afecta a hombres y mujeres de manera similar en cuanto a la prevalencia, las mujeres tienden a tener un inicio más tardío de la enfermedad y una mejor respuesta a los tratamientos, lo que podría estar relacionado con diferencias hormonales y genéticas (Kane et al., 2019). Además, la adherencia al tratamiento también varía según el grupo etario, siendo los pacientes jóvenes más susceptibles a la deserción del tratamiento, mientras que los pacientes de mayor edad, aunque a menudo experimentan un inicio más tardío de la enfermedad, pueden beneficiarse de enfoques terapéuticos integrales y un mayor apoyo social (McGuire et al., 2019).

Los resultados de este estudio subrayan que, a pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para la esquizofrenia, una proporción significativa de pacientes sigue sin responder adecuadamente a los tratamientos. Esto resalta la necesidad de enfoques más personalizados, centrados en las necesidades del paciente y que no solo incluyan el tratamiento de los síntomas psicóticos, sino también la atención a los factores sociodemográficos y el consumo de sustancias, los cuales pueden influir considerablemente en la efectividad del tratamiento y la adherencia.

Para mejorar los resultados a largo plazo, es esencial seguir investigando nuevas terapias farmacológicas y psicosociales (Grunhaus, et al. 2002), así como desarrollar estrategias de intervención que tengan en cuenta las características individuales de los pacientes, sus contextos sociales y su historial de consumo de sustancias (OMS), 2023).

Conclusiones

El rechazo de las terapias en pacientes esquizofrénicos suele ser un problema común al momento de afrontar clínicamente esta patología psiquiátrica. Mediante este estudio se intentaron abordar los factores que inciden en la falta de respuesta al tratamiento y la necesidad de recurrir a la clozapina en casos en que las terapias no resulten efectivas.

Se encontró una correspondencia de pacientes masculinos jóvenes con diagnóstico de esquizofrenia, quienes también constituyeron los pacientes con mayor rechazo al tratamiento de la enfermedad. Se pudo determinar que factores como la edad, el sexo, la desocupación o desempleo y la baja escolarización pueden favorecer la presencia de la patología e incidir además en el rechazo de una proporción de estos pacientes a las terapias farmacológicas y no farmacológicas.

Hubo una ligera tendencia al consumo de sustancias psicoactivas como otro factor preponderante en la falta de respuesta al tratamiento. También se confirmó que los pacientes que reciben esquemas más complejos de tratamiento de igual modo pueden resistir al mismo y para ello se recurre a la clozapina. Los efectos adversos más graves de este fármaco son la agranulocitosis, la cual se presentó en un paciente en el año 2013.

Finalmente, puede decirse que la esquizofrenia todavía constituye un desafío en el campo de la psiquiatría. Resulta necesario seguir investigando en la etiología de esta enfermedad, así como también en los factores que inciden en la falta de respuesta al tratamiento. Se sugiere también centrar los tratamientos terapéuticos en los aspectos particulares y necesidades de cada paciente, además de sostener un esquema de abordaje integral.

Bibliografía

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. . (2010). Sex differences in schizophrenia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 22(5), 417–428.
- Addington, J., et al. (2022). Long-term outcomes of cognitive-behavioral therapy for early psychosis: A 10-year follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 48(1), 180-189.
- Akinola, P. S., Tardif, I., & Leclerc, J. (2023). Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metabolic syndrome and related disorders*, 21(6), 294–305.
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 60(6), 565–571.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. APA.
- Arango, C. et al. (2019). Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(2), 92-105.
- Asociación Médica Mundial. (23 de 05 de 2013). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, Brasil. Retrieved 09 de 09 de 2024, from <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia bulletin*, 32(2), 238–245.
- Brown A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in neurobiology*, 93(1), 23–58.
- Brown A. S. (2021). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 32(2), 200-202.
- Caqueo, A. et al. (2016). Adherencia a la medicación antipsicótica en pacientes indígenas con esquizofrenia. *Salud mental*, 39(6), 303-310.
- Ceraso, A., Lin, J. J., Schneider-Thoma, J. et al. (2020). Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD008016.

- Chokhawala K, Stevens L. (2023). Antipsychotic Medications. *StatPearls [Internet]*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
- Cipolla, S., Catapano, P., D'Amico, D. et al. (2024). Combination of Two Long-Acting Antipsychotics in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Brain sciences*, 14(5), 433.
- Citrome, L., Kahn, R. S., & Fenton, W. S. (2017). The role of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*, 40(4), 667-679.
- Corrales Estrada , M. M., Guerrero Comas , K. M., & Cambindo Micolta , J. I. (2023). Esquizofrenia y consumo de sustancias: características sociodemográficas asociadas. *Dominio De Las Ciencias*, 9(4), 1198–1216.
- Correll, C. U., Rubio, J. M., & Kane, J. M. (2021). What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *The Lancet Psychiatry*, 8(9), 821-833.
- Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimon, J. M. (2017). Effectiveness, efficiency and efficacy in the multidimensional treatment of schizophrenia: Rethinking project. Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: proyecto Rethinking. *Revista de psiquiatria y salud mental*, 10(1), 4–20.
- de Haan, L., et al. (2023). Metacognitive therapy for psychosis: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 91(1), 68-80.
- Dickerson, F. B., et al. (2019). Cigarette smoking among individuals with schizophrenia: Prevalence, health consequences, and treatment strategies. *Current Psychiatry Reports*, 21(12), 127.
- Escamilla-Orozco, R. I., Becerra-Palars, C., Armendáriz-Vázquez, Y. et al. (2021). Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. Treatment of schizophrenia in Mexico: recommendations from an expert panel. *Gaceta medica de Mexico*, 157(Supl 4), S1–S12.
- Escamilla-Orozco, Raúl I., Becerra-Palars, C. et al. (2021). Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gac. Medicina. Méx [revista en Internet]*, 157(4), S1-S12.
- Freeman, D., et al. (2020). Cognitive behavior therapy for psychosis. *The Lancet Psychiatry*, 7(3), 263-271.

- Galletly, C., Castle, D., Dark, F. et al. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 50(5), 410–472.
- Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., Freeman, D., & Bebbington, P. E. (2001). A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological medicine*, 31(2), 189–195.
- Grunhaus, L., Dannon, P. N., & Gershon, A. A. (2002). Transcranial magnetic stimulation: a new tool in the fight against depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(1), 93–103.
- Guinguis, R., Ruiz, M. I., & Rada, G. (2017). Is cannabidiol an effective treatment for schizophrenia? ¿Es el cannabidiol un tratamiento efectivo para la esquizofrenia? *Medwave*, 17(7), e7010.
- Harrow, M., & Jobe, T. H. (2013). Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: A 15-year multifollow-up study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(11), 985-994.
- Hazell, P., et al. (2021). Psychological interventions for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 218(2), 92-100.
- Healey, K. A., et al. (2023). Alcohol use and negative symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 49(1), 178-190.
- Hönig G. (2019). Abordajes para el tratamiento de la esquizofrenia que no responde a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente: revisión de la evidencia [Approaches for the treatment of people with schizophrenia that do not respond to clozapine or ultra-resistant schi. *Vertex*, 36–45.
- Hooker, C., et al. (2016). Metacognitive training for psychosis: A theoretical update. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1103-1112.
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England)*, 383(9929), 1677–1687.
- Jauhar, S., et al. . (2020). Cognitive-behavioral therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(3), 272-284.

- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2018). Brexpiprazol: A novel antipsychotic in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports*, 20(8), 49.
- Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., et al. (2022). Estrategias clínicas para el uso de inyectables de acción prolongada en esquizofrenia: Resultados del paciente y economía. *Drogas del SNC*, 36(2), 117-134.
- Keshavan, M. S., Collin, G., Guimond, S. et al. (2020). Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging clinics of North America*, 30(1), 73–83.
- Kulhara, P., Banerjee, A., & Dutt, A. (2008). Early intervention in schizophrenia. *Indian journal of psychiatry*, 50(2), 128–134.
- Kurtz, M. M., & Mueser, K. T. (2021). Un metaanálisis de los resultados de entrenamiento de habilidades sociales en la esquizofrenia: Intervenciones eficaces para la recuperación funcional. *Boletín de Esquizofrenia*, 47(2), 310-322.
- Lublin H. K. (1997). Psykofarmakologisk behandling af behandlingsresistent skizofreni [Psychopharmacological treatment of treatment-resistant schizophrenia]. *Ugeskrift for laeger*, 159(48), 7128–7133.
- Mäki-Marttunen, V.; Andreassen, O.; Espeseth, T. (2020). The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 298-314.
- Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K. R. et al. (2019). Prenatal stress and its impact on the development of schizophrenia: A review of recent findings. *Schizophrenia Research*, 212, 116-124.
- Malhi, G. S., Bell, E., Singh, A. B., et al. (2020). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 54(11), 1035-1042.
- McKetin, R., et al. (2019). Stimulant-induced psychosis: Epidemiology, clinical features, and management. *CNS Drugs*, 33(9), 865-881.
- Miret, S. et al. (2016). Síntomas básicos en la esquizofrenia, su estudio clínico y relevancia en investigación. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(2), 111-122.
- Moritz, S., et al. (2018). The cognitive-attentional syndrome (CAS) in psychosis: A transdiagnostic construct and treatment target. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 544-554.
- Muench, J., & Hamer, A. M. (2010). Adverse effects of antipsychotic medications. *American family physician*, 81(5), 617–622.

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2022 de 01 de 2023). Esquizofrenia. Ginebra, Suiza. https://www.googleadservices.com/pagead/aclk?sa=L&ai=DChcSEwi79ID-3aylAxWfX0gAHdi4E0kYABAAGgJjZQ&co=1&ase=2&gclid=CjwKCAjwreW2BhBhEiwAavLwfAsc2Gsprlj1hA12cY49Fbf5U7CRcs7jS4BoaVHZbgone6FN3GzBfBoC68MQAvD_BwE&ei=2SDaZoLHHeLf1sQP5f7xqAU&ohost=www.google.com&c
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J. et al. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature genetics*, 50(3), 381–389.
- Patel, S., Khan, S., M, S., & Hamid, P. (2020). The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review. *Cureus*, 12(7), e9309.
- Pharoah, F., Mari, J. J., Rathbone, J., & Wong, W. (2020). Intervención familiar para la esquizofrenia. *Base de datos de Cochrane de Reseñas Sistemáticas*, 8, CD000088.
- Qian, L., Xuemei, L., Jitao, L. et al. (2021). Dose-Dependent Efficacy of Aripiprazole in Treating Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 12, 717715.
- Radhakrishnan, R., et al. . (2020). Impact of cannabis use on functional outcomes in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 133-144.
- Rector, N. A., et al. (2021). Metacognitive reflection and insight therapy (MERIT) and social cognition in schizophrenia: A randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, 295, 113610.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427.
- Schneider-Thoma, J., Chalkou, K., Dörries, C., et al. (2022). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 399(10327), 824–836.
- Semerari, A., et al. (2021). Metacognitive interpersonal therapy for schizophrenia: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(1), 43-52.
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2021). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 209(5), 385-392.

- Solmi, M. et al. (2023). Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Molecular psychiatry*, 28(12), 5319–5327.
- Torrey, E. F., Miller, J., Rawlings, R., & Yolken, R. H. (1997). Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia research*, 28(1), 1-38.
- Turner, D. T., van der Gaag, M., Karyotaki, E., & Cuijpers, P. (2020). Intervenciones psicológicas para la psicosis: Metaanálisis de evidencia para la eficacia y especificidad. *World Psychiatry*, 19(3), 360-374.
- van der Gaag, M., et al. (2018). Cognitive behavioral therapy for psychosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, 17(1), 49-57.
- Vassos, E., Pedersen, C. B., Murray, R. M., et al. (2012). Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1118–1123.
- Viswanath, B., & Chaturvedi, S. K. (2012). Cultural aspects of major mental disorders: a critical review from an Indian perspective. *Indian journal of psychological medicine*, 34(4), 306–312.