

Instituto Universitario de Ciencias de la Salud.
Fundación Barceló.
Maestría en Psicofarmacología Clínica.

*«Tratamiento psicofarmacológico de la
Esquizofrenia» Una revisión sobre límites y
posibilidades.*

Autor: Perdomo Ariel de Jesús.

Directora de la tesina: Dra. María Cecilia García.

Carrera: Maestría en Psicofarmacología Clínica.

Cursada:2021-2023.

Año:2025

ÍNDICE GENERAL

	Pagina.
RESUMEN	1
CAPÍTULO PRIMERO. INTRODUCCIÓN.	5
Problema de investigación.	5
Justificación	6
Hipótesis y Objetivos	7
CAPÍTULO SEGUNDO. ESTADO DE LA CUESTIÓN.	9
Antecedentes	9
CAPÍTULO TERCERO. MARCO TEÓRICO.	12
Esquizofrenia	12
Fármacos Antipsicóticos.	15
Tratamiento general de la Esquizofrenia.	21
Esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT).	24
CAPÍTULO CUARTO. MATERIALES & MÉTODOS	29
Tipo de diseño	29
Universo y muestra	29
Formación de la muestra	30
Análisis de datos	31
CAPÍTULO QUINTO. RESULTADOS	33
Tablas de resultados	33
Descripción de los resultados	40
CAPÍTULO SEXTO. DISCUSIÓN & CONCLUSIONES	54
Discusión	54
Conclusiones	59
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	62

Índice de Tablas

	Pagina
Tabla 1. Cuadro comparativos criterios diagnósticos DSM 5 – CIE 10.	14
Tabla 2. Cuadro comparativo de antipsicóticos.	19
Tabla 3. Principales objetivos de cada fase del tratamiento de la enfermedad	22
Tabla 4. Características de las principales, guías, directrices y consensos incorporadas en la investigación.	33
Tabla 5. Características de los principales estudios incluidos en la investigación	36

Índice de gráficos.

	Pagina
Grafico 1 Tipos de estudios/documentos incluidos en la muestra.	38
Grafico 2 Año de publicación de guías de práctica clínicas, consensos y directrices.	39
Grafico 3 Año de publicación de revisiones y metaanálisis.	40

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, de etiología multifactorial y etiopatogenia desconocida, caracterizada por diversas formas de presentación clínica. El tratamiento farmacológico actualmente se fundamenta en el uso de antipsicóticos. En efecto, los antipsicóticos definen gran parte del abordaje terapéutico y las decisiones clínicas de los psiquiatras. Sin embargo, pese a realizarse un ensayo farmacológico adecuado, no todos los pacientes presentan la remisión sintomática esperada, lo que plantea una serie de problemáticas. La complejidad del tratamiento, hace imperativo tener que: definir fases de tratamiento y modalidades de abordaje farmacológico. Por estas razones, este trabajo persigue como principal objetivo, el explicitación basada en la evidencia de las estrategias farmacológicas. Para ello se realizó una revisión bibliográfica de las principales guías de práctica clínica, sin descuidar la incorporación de revisiones de autor. El rastreo de los documentos se llevó a cabo en bases de datos como PubMed, Embase, BVS, Cochrane, Radalyc, Scielo y se delimitó la muestra a partir de criterios de inclusión y exclusión. Entre los principales resultados, evidenciamos que el tratamiento se encuadra en tres periodos: etapa inicial, etapa de mantenimiento y esquizofrenia resistente (presentada por $\frac{3}{4}$ de los pacientes). En todos los casos, los antipsicóticos son las drogas de elección, siendo los FGA de igual eficacia que los SGA. En las primeras etapas, la elección del fármaco se encuentra guiada por el perfil de efectos adversos y el acuerdo con el paciente. Por otra parte, algunos investigadores han propuesto el uso de LAI en etapas iniciales. No existe evidencia, que delimite el tiempo de duración del tratamiento. En este sentido, el criterio de suspensión de la farmacoterapia no se encuentra consensuada y de hecho no se recomienda. En la esquizofrenia resistente, la clozapina es el fármaco de elección. Su uso está consensuado, aunque existe controversia sobre los criterios para evaluar su eficacia. Algunos pacientes presentan resistencia a la clozapina, ante esta

situación no se posee evidencia sólida de farmacoterapia. Investigadores han planteado la categoría esquizofrenia ultra resistente y otros abogan por investigaciones de fármacos que potencien los antipsicóticos a partir de la vía citocromo p450. En definitiva, la farmacoterapia de la esquizofrenia es problematizadora y desafiante. Algunos aspectos controversiales, como el tiempo de duración y las decisiones que se deben tomar en casos de resistencia, siguen siendo de difícil abordaje y plantean soluciones particulares que por el momento no pueden generalizarse.

Palabras Claves: Esquizofrenia, Farmacoterapia, Antipsicóticos, Fases de tratamiento, Esquizofrenia resistente.

SUMMARY.

Schizophrenia is a chronic disease with a multifactorial etiology and unknown etiopathogenesis, characterized by diverse clinical presentations. Pharmacological treatment is currently based on the use of antipsychotics. Indeed, antipsychotics largely define the therapeutic approach and clinical decisions of psychiatrists. However, despite an adequate pharmacological trial, not all patients experience the expected symptomatic remission, which poses a number of problems. The complexity of treatment makes it imperative to define treatment phases and pharmacological approach modalities. For these reasons, the main objective of this work is to provide evidence-based explanation of pharmacological strategies. To this end, a bibliographic review of the main clinical practice guidelines was conducted, while also incorporating author reviews. Document searches were conducted in databases such as PubMed, Embase, VHL, Cochrane, Radalyc, and Scielo and the sample was delimited based on inclusion and exclusion criteria. Among the main results, we found that treatment falls into three periods: initial stage, maintenance stage, and refractory schizophrenia (presented by three-quarters of patients). In all cases,

antipsychotics are the drugs of choice, with FGAs being equally effective as SGAs. In the early stages, the choice of drug is guided by the adverse effect profile and patient agreement. Furthermore, some researchers have proposed the use of LAIs in the early stages. There is no evidence to define the duration of treatment. In this regard, the criterion for discontinuing pharmacotherapy is not agreed upon and, in fact, is not recommended. In refractory schizophrenia, clozapine is the drug of choice. Its use is agreed upon, although there is controversy over the criteria for evaluating its efficacy. Some patients are resistant to clozapine, and there is no solid evidence for pharmacotherapy in this situation. Researchers have proposed the category of ultra-resistant schizophrenia, and others advocate for research into drugs that potentiate antipsychotics through the cytochrome P450 pathway. In short, pharmacotherapy for schizophrenia is problematic and challenging. Some controversial aspects, such as the duration of treatment and the decisions to be made in cases of resistance, remain difficult to address and require specific solutions that cannot be generalized at this time.

Keywords: Schizophrenia, Pharmacotherapy, Antipsychotics, Treatment phases, Resistant schizophrenia.

RESUMO.

A esquizofrenia é uma doença crônica com etiologia multifatorial e etiopatogenia desconhecida, caracterizada por diversas apresentações clínicas. O tratamento farmacológico atualmente é baseado no uso de antipsicóticos. De fato, os antipsicóticos definem em grande parte a abordagem terapêutica e as decisões clínicas dos psiquiatras. No entanto, apesar de um ensaio farmacológico adequado, nem todos os pacientes apresentam a remissão sintomática esperada, o que representa uma série de problemas.

A complexidade do tratamento torna imperativo definir fases de tratamento e modalidades de abordagem farmacológica. Por essas razões, o principal objetivo deste trabalho é fornecer uma explicação baseada em evidências das estratégias farmacológicas. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica das principais diretrizes de prática clínica, incorporando também revisões de autores. Buscas documentais foram realizadas em bases de dados como PubMed, Embase, BVS, Cochrane, Radalyc e Scielo e a amostra foi delimitada com base em critérios de inclusão e exclusão. Entre os principais resultados, encontramos que o tratamento se divide em três períodos: estágio inicial, estágio de manutenção e esquizofrenia refratária (apresentada por três quartos dos pacientes). Em todos os casos, os antipsicóticos são os medicamentos de escolha, sendo os APGs igualmente eficazes que os ASGs. Nos estágios iniciais, a escolha do medicamento é guiada pelo perfil de efeitos adversos e pela concordância do paciente. Além disso, alguns pesquisadores têm proposto o uso de IAPs nos estágios iniciais. Não há evidências que definam a duração do tratamento. Nesse sentido, o critério para a descontinuação da farmacoterapia não é consensual e, de fato, não é recomendado. Na esquizofrenia refratária, a clozapina é o medicamento de escolha. Seu uso é consensual, embora haja controvérsia sobre os critérios de avaliação de sua eficácia. Alguns pacientes são resistentes à clozapina e não há evidências sólidas para farmacoterapia nessa situação. Pesquisadores propuseram a categoria de esquizofrenia ultrarresistente e outros defendem a pesquisa de medicamentos que potencializem os antipsicóticos pela via do citocromo P450. Em suma, a farmacoterapia para esquizofrenia é problemática e desafiadora. Alguns aspectos controversos, como a duração do tratamento e as decisões a serem tomadas em casos de resistência, permanecem difíceis de abordar e exigem soluções específicas que não podem ser generalizadas neste momento.

Palavras-chave : Esquizofrenia, Farmacoterapia, Antipsicóticos, Fases do tratamento, Esquizofrenia resistente.

CAPÍTULO PRIMERO.

INTRODUCCIÓN.

Desde la segunda mitad del siglo XX la aparición de los primeros antipsicóticos significó un avance fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, con el correr de los años, se fueron documentando fenómenos de resistencia al tratamiento, que obligó a los/as psiquiatras a replantearse las estrategias farmacológicas de tratamiento (1-2). El mayor conocimiento de la enfermedad y las investigaciones sobre los casos de resistencia llevaron al planteamiento de la eficacia y respuesta antipsicótica, fases de tratamientos y al desarrollo del concepto de esquizofrenia refractaria. Si bien no es una categoría que cuente con unanimidad de criterios, si está claro que la resistencia se presenta de manera heterogénea afectando distintas dimensiones sintomatológicas (sintomatología positiva, negativa, conductual, afectiva, cognitiva) y la calidad de vida de los usuarios. (3-4) Ante este panorama, es menester contar con conceptos y estrategias farmacológicas claras, para actuar en la práctica clínica diaria. Es por esta razón que esta investigación propone realizar una revisión exhaustiva sobre el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y la esquizofrenia refractaria. Con la finalidad de poder determinar las estrategias farmacológicas, que poseen la mayor evidencia científica, acorde a cada una de las etapas de la enfermedad. Sin descuidar mencionar aspectos generales del tratamiento farmacológico, que aportan al debate sobre controversias que son de vital importancia en las decisiones clínicas de los/as psiquiatras en la actualidad.

Problema de investigación

¿Cuáles son las estrategias farmacológicas, de mayor evidencia científica, en el tratamiento de la esquizofrenia acorde a cada etapa de la enfermedad incluyendo la esquizofrenia resistente?

¿Cuáles son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la enfermedad y que opciones de segunda línea existen? ¿Cuánto tiempo debemos esperar para evaluar la eficacia farmacológica de cada ensayo? ¿Qué grado de remisión sintomática es esperable en un ensayo exitoso? ¿Cuánto tiempo debemos mantenernos con la dosis eficaz del fármaco y en qué momento debemos pasar a otra etapa de tratamiento? ¿Cuánto dura cada etapa del tratamiento farmacológico y en que situaciones es posible suspender en forma definitiva el tratamiento farmacológico? ¿Cuándo se considera que la esquizofrenia es refractaria al tratamiento y que opciones farmacoterapéuticas contamos ante esta situación clínica? ¿En qué momento evolutivo de la enfermedad, desde la evidencia científica, es más útil utilizar un antipsicótico de primera o segunda generación?

Justificación.

Si tenemos en cuenta los datos de la OMS, la esquizofrenia actualmente afecta a 24 millones de personas, es decir, a 1 de cada 300 personas, generando un importante deterioro de las esferas personales, familiares, sociales, educativas, ocupacionales y otras importantes esferas de la vida. En términos generales, las personas que padecen la enfermedad tienen una probabilidad de 2 a 3 veces mayor de morir prematuramente que la población general, a menudo por causa de enfermedades físicas tales como enfermedades cardiovasculares, metabólicas o infecciosa (5). Parece necesario y urgente, adoptar estrategias terapéuticas claras y fundadas en la evidencia científica actualizada, para hacer frente a esta problemática de salud, desde un punto de vista clínico farmacológico. Esta investigación, se encuadra dentro de esta problemática, y propone como principal aspiración, aportar una revisión actualizada, sistematizada, jerarquizada y basada en la evidencia científica, de las principales estrategias farmacológicas utilizadas en cada etapa de la enfermedad y en las situaciones de resistencia a los antipsicóticos convencionales. De modo que su realización, aporte al médico psiquiatría en particular y a la salud mental

en general, una guía tanto teórico como práctica, para abordar situaciones terapéuticas centradas en la farmacoterapia, acorde a cada etapa evolutiva de la enfermedad. Siguiendo esta dirección se pretende clarificar tipos de fármacos utilizados en cada una de las etapas de la enfermedad y el particular de la esquizofrenia resistente/refractaria. Creemos que, de esta manera, aportaremos un poco de luz, a diferentes controversias de la clínica-farmacológica como; dosis efectiva, tiempo de tratamiento en cada una de las etapas de la enfermedad, criterios de remisión sintomática, criterios de suspensión o continuación de tratamiento, y medidas farmacológicas ante fallos terapéuticos. De modo que, no solo permitirá a los médicos psiquiatras tomar decisiones más claras y consensuadas, sino que también ofrecerá a los pacientes tratamiento racionales basados en la evidencia científica y con expectativas realista. En este sentido creemos, que la mayoría de los pacientes resultaran beneficiados, si los médicos psiquiatras pueden ofrecer estrategia claras y consensuadas de cada una de sus intervenciones. De modo que, esperamos que la sistematización de los distintos abordajes racionales se refleje en tratamientos farmacológicos que mejoren la calidad de vida a los pacientes.

Hipótesis y Objetivos

Hipótesis de la Investigación.

El tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia se fundamenta en la terapia antipsicótica, para lograr una mayor eficacia, se tiene en cuenta las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad. Antes situaciones de falla terapéutica, el consenso actual implica considerar a la esquizofrenia como resistente e iniciar el tratamiento con clozapina como primera línea farmacológica y como segunda línea se aconseja la potenciación de la molécula.

Objetivo General.

Explicitar el tratamiento farmacológico, de mayor evidencia científica, en esquizofrenia y esquizofrenia resistente/refractaria al tratamiento acorde a cada etapa clínica de la enfermedad.

Objetivos Específicos.

- Determinar el tratamiento farmacológico en las primeras etapas de la enfermedad
- Describir el tratamiento farmacológico de mantenimiento.
- Detallar el tratamiento farmacológico en los casos de resistencia a los antipsicóticos convencionales.

CAPÍTULO SEGUNDO

ESTADO DE LA CUESTIÓN

Antecedentes

Entre los antecedentes, más significativos para este estudio, podemos encontrar guías de tratamiento y recomendaciones, tanto a nivel internacional como regional. En este aspecto, una de las guías más importante a nivel mundial, es la publicación de la asociación americana de psiquiatría (APA:2020) - “The Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia – Third Edition” (2020) (6). Este documento de casi 300 páginas publicado íntegramente en inglés, podemos encontrar una síntesis pormenorizada de una gran cantidad de estudios y opiniones de expertos, que reflejan propuesta de abordaje y tratamiento farmacológico de la enfermedad que cuenta con amplia evidencia científica. En el mismo nivel de evidencia, las recomendaciones canadienses para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en el adulto (Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults (2017) (7) es un artículo de referencia al considerar las modalidades de abordaje de la psicofarmacología de la esquizofrenia. El documento, divide el abordaje farmacológico de la enfermedad, en 6 areas a saber: first-episode schizophrenia b. acute exacerbation c. relapse prevention and maintenance treatment d. treatment-resistant schizophrenia e. clozapine-resistant schizophrenia f. specific symptom domains. Lo llamativo de este enfoque es la inclusión de la categoría esquizofrenia resistente a la clozapina, concepto relativamente nuevo que también es mencionado por el consenso argentino de esquizofrenia resistente al tratamiento (8). Por otra parte, en nuestra región, la Guía Clínicas AUGÉ del Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia (8) publicada en el año 2017, es un documento relevante que sintetiza la problemática de la esquizofrenia y su terapéutica, desde diferentes dimensiones, teniendo en cuenta aspectos conceptuales como epidemiológicas, hasta el abordaje de la enfermedad en cada una de sus etapas y sus recomendaciones clínicas y farmacológicas. En definitiva,

se trata de un documento de más de 150 páginas, que se subdivide en varias temáticas a saber: recomendaciones generales, situaciones especiales, fase aguda, fase de mantenimiento, resistencia al tratamiento, recomendaciones clínicas y farmacológicas, algoritmo diagnóstico, entre otros etc. Los aportes de esta guía, en los aspectos antes nombrados son antecedentes que no podemos dejar pasar por alto, dada la cercanía geográfica con el país vecino.

En cuanto a revisiones de autores podemos nombrar autores como Alejandro Barquero-Madrigal.(9) y Carlos Heimann Navarra (10). Este último publicó en el año 2015, una revisión bibliográfica titulada “Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales”. En esta investigación realiza un análisis comparativo sobre recomendaciones y modalidades de abordaje psicofarmacológica que propone diversos estudios (CATIE fase 1, CATIE fase 2, CUTLASS, EUFEST, TEOSS, Leucht, Tiihonen y CAFE) y guías internacionales (PORT:2009, NICE:2010, TMAP:2008 y BAP:2011) sobre las distintas etapas de la enfermedad. Entre sus conclusiones podemos nombrar las siguientes: la utilización de antipsicótico atípico o típico en fase agudo es indistinta, en el caso de tratarse de un primer episodio se prefiere usar un antipsicótico atípico y en caso de que se opte por un antipsicótico típico debe ser en dosis bajas. Parece haber consenso en recomendar como prevención de recaída, la continuidad del tratamiento en etapa de mantenimiento, con el mismo fármaco de la etapa aguda. En cuanto a situaciones de resistencia al tratamiento y el uso de clozapina, se recomienda el inicio de esta antipsicótico ante el fracaso del segundo ensayo con otros antipsicóticos, salvo situaciones de excepción como riesgo suicida o pacientes con síntomas de agresividad intensos asociados a otras conductas de riesgo como abuso de sustancia. Por otra parte, Barquero-Madrigal (9) realiza una revisión de diferentes guías clínicas sobre el tema (EMEA, SIGN, NICE, BPA, APA, CPA y WFSBP) centrándose en la definición y el abordaje de la esquizofrenia resistente al tratamiento. Llegando a las siguientes conclusiones; Las guías consultadas muestran

diferencias respecto al modo en que definen esquizofrenia refractaria, pero uniformidad en su planteamiento de manejo. De modo que parece no existir un consenso en la definición operacional de esquizofrenia resistente al tratamiento. Sobre este último aspecto es importante señalar el Consenso Argentino de Esquizofrenia Resistente al Tratamiento (11). Documento que sintetiza en forma sistemática conceptos fundamentales sobre la esquizofrenia resistente al tratamiento, su modalidad de abordaje tanto clínica como farmacológica y controversias sobre la temática, llega a la conclusión de que todavía existen limitaciones para llevar a cabo un consenso sobre la definición de ERT. En primer lugar, en lo relativo a la definición no están incluidos en ella ciertos especificadores clínicos (síntomas cognitivos y síntomas negativos) y no existen, hasta el momento, tratamientos efectivos para ellos. Una segunda limitación es la escasa evidencia científica sobre el tratamiento de los pacientes tratados con clozapina que presentan una respuesta parcial.

CAPÍTULO TERCERO.

MARCO TEÓRICO.

Esquizofrenia.

La esquizofrenia es uno de los trastornos mentales graves más comunes. En efecto, actualmente se piensa que afecta aproximadamente a 24 millones de personas, es decir 1 de cada 300 personas (0,32%). Lo más frecuente es que aparezca al final de la adolescencia o entre los 20 y los 30 años de edad, y en los hombres suele manifestarse antes que entre las mujeres (1). Según datos de la OMS es habitual que las personas que padecen esquizofrenia sean víctimas de estigma, discriminación y violación de sus derechos humanos. A escala mundial, dos de cada tres personas que padecen psicosis no reciben atención de salud mental especializada (5).

El cuadro clínico fue descrito por primera vez en el siglo XIX bajo la denominación de “*démencé précoce*” por Benedict Morel (1860), luego como “*dementia precox*” por Emil Kraepelin (1896) y finalmente fue denominada como esquizofrenia (escisión de los pensamientos, emociones y conductas) por Eugene Bleuler (1908) (12). Desde aquel entonces y con el correr de los años, se han suscitado diferentes conceptualizaciones a partir de encuadres interpretativos disímiles. Actualmente se cree que comprende un grupo de trastornos psicóticos de etiologías diversas y distintas modalidades de presentación. Esto último explicaría las diferencias que existen entre pacientes, en términos de respuestas terapéuticas y pronósticos. Por otra parte, si nos atenemos a la escasa comprensión de la esencia (etiología) de la enfermedad, es comprensible que actualmente la esquizofrenia sea definida de varias maneras, como un síndrome, un grupo de esquizofrenias o como un espectro (1).

En la presente investigación adherimos a la definición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta versión (13) el cual conceptualiza la psicosis esquizofrénicas como un síndrome psicótico caracterizado por uno o más de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, conducta desorganizada y síntomas negativos. Por consiguiente, al hablar de esquizofrenia debemos asumir un conjunto de trastornos cuyo denominador común es la psicosis, pero que se diferencian en presentación clínica, evolución y pronósticos. En este sentido, los signos y síntomas son variables e incluyen cambios en la percepción, la emoción, la cognición, el pensamiento y el comportamiento (1). Según Schatzberg Alan y Nemeroff Charles la expresión de estas manifestaciones son diferentes en cada paciente y varía con el tiempo, pero el efecto de la enfermedad siempre es grave y, normalmente, prolongado. La esquizofrenia es un trastorno de aparición en la adolescencia o al principio de la edad adulta, de curso crónico, caracterizado por periodos de recaídas y remisiones, que se superponen a características deficitarias persistentes, como disfunción cognitiva y síntomas negativos (14).

Desde el punto de vista sintomatológico, anteriormente el cuadro clínico se describía siguiendo una división dicotómica de síntomas, a saber; síntomas negativos y síntomas positivos (Andreasen y Olsen, 1982; Kulhara, Kota y Joseph, 1986) (12). Estos síntomas pueden ser desglosados de la siguiente manera: a) Síntomas Positivos: alucinaciones, ideas delirantes (persecución, culpa, somático, de referencia, etc.), trastornos del pensamiento (lectura, difusión, inserción, robo, etc.), trastornos formales del pensamiento (descarrilamiento, tangencialidad, incoherencia, distraibilidad, etc.) comportamientos extravagantes (vestido, agresividad, estereotipias etc.); b) Síntomas Negativos: alogia (pobreza de lenguaje y de su contenido, bloqueo, latencia de respuestas, etc.), pobreza afectiva (inmutabilidad, escaso contacto visual, ausencia respuesta afectiva, etc.), abulia –

apatía (aseo e higiene, falta de persistencia en actividades, anergia, etc.), anhedonia – insociabilidad (bajo interés social, sexual, etc., bajo nivel de relaciones sociales, etc.), atención (distracción social, falta de atención, etc.). Actualmente esta división sintomática ha sido cuestionada. De ahí que, el concepto de espectro o síndrome propuesto por el DSM 5 (13) caracteriza a la esquizofrenia como un conjunto de disfunciones cognitivas, conductuales y emocionales, aunque ningún síntoma concreto es patognomónico del trastorno. Por otra parte, Stahl (15) se refiere a 5 dimensiones sintomáticas (síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas afectivos, síntomas agresivos y síntomas cognitivos). Más allá de estas controversias, lo que está claro, es que los síntomas por si solos no puede fundamentar un diagnóstico del trastorno. En este sentido se debe tener en cuenta la evolución temporal de los síntomas y los antecedentes psiquiátricos del paciente (1,14). Es decir, se trata de un diagnóstico basado fundamentalmente en la evolución clínica. Por consiguiente, todo diagnóstico realizado a partir de un primer episodio psicótico es un diagnóstico presuntivo (12,15). A continuación, presentamos un cuadro comparativo de los principales criterios diagnóstico del DSM V (13) y el CIE 10 (16).

- **Tabla 1. Cuadro comparativos criterios diagnósticos DSM 5 – CIE 10.**

	CIE 10	DSM 5
Síntomas Claves	Eco, robo, inserción o difusión del pensamiento; ideas delirantes de ser controlado; voces alucinatorias que comentan o discuten, o que proceden de otra parte del cuerpo; ideas delirantes persistentes de otro tipo que son completamente imposibles; alucinaciones persistentes de cualquier modalidad; lenguaje desorganizado; catatonia; síntomas negativos (ej. apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional); cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal (ej. pérdida de interés).	Ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado. Comportamiento gravemente desorganizado o catatónico, síntomas negativos (ej. expresión emocional disminuido o abulia).
Numero de Síntomas	1 síntoma de los síntomas A ó 2 de síntomas B.	2 ó más, de los cuales 1 tiene que ser síntoma A.
Duración de los síntomas	1 mes o más.	1 mes (o menos si se ha tratado con éxito) de síntomas A y 6 meses o más de otros síntomas (ej. síntomas negativos, síntomas A leves

Otros Criterios		Una reducción en nivel de funcionamiento en los áreas de actividad (laboral, interpersonal o autocuidado) claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno, o no alcanza el nivel esperable (en caso de inicio en infancia o adolescencia).
Criterios de Exclusión	Síntomas depresivos o maníacos, a no ser que los síntomas esquizofrénicos antecederan claramente al trastorno del afectivo; una enfermedad cerebral manifiesta; intoxicación por sustancias psicotropas o una abstinencia a las mismas.	Trastorno esquizoafectivo, depresivo o bipolar; los síntomas no deben a uso de sustancias psicoactivas u otra condición médica.

Tabla 1. Fuente: Guías Clínicas AUGÉ (8,p.20) Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia.

Fármacos Antipsicóticos.

Desde el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la Clorpromazina en la década de 1950, las drogas antipsicóticas constituyen el tratamiento de elección en la esquizofrenia (2,4,15,17-18). Desde entonces y hasta la actualidad se han desarrollado muchos otros fármacos con propiedades antipsicóticas. Desde un punto de vista clínico y farmacológico, existe cierto consenso en clasificar a estos fármacos en antipsicóticos de primera generación (FGA) y antipsicóticos de segunda generación (SGA) (2, 18). Si bien esta clasificación está siendo revisada por algunos autores como Stahl (15), por cuestiones metodológicas seguiremos manteniendo las mismas categorías.

Antipsicóticos de primeras generaciones (FGA) o antipsicóticos típicos.

Los antipsicóticos de primera generación (FGA) como su nombre lo indica constituyen los primeros antipsicóticos desarrollados inmediatamente posterior al descubrimiento de la Clorpromazina. Todos estos fármacos comparten la propiedad farmacológica de bloquear los receptores dopaminérgicos D2 (15,18-19). Se cree que este farmacodinamismo es clave en la eficacia antipsicótica contra los síntomas psicóticos que anteriormente constituían la dimensión positiva. En este sentido, se creía que un bloque del 80 % de los receptores D2 se correlacionaban con eficacia antipsicótica. Sin embargo,

estudios recientes han cambiado este paradigma, dado que han demostrado que una ocupación cercana al 60-65 % ya evidencia una eficacia antipsicótica clínicamente significativa (15,18-19). Estas últimas revisiones han tenido consecuencias importantes, ya que actualmente se presume que niveles de ocupación mayores, cercanos al 70 % se correlacionan con efectos adversos molestos como la hiperprolactinemia (50-75%) y los síntomas extrapiramidales (78%) (15,18-19). Por otra parte, posiblemente la eficacia antipsicótica responda a otros mecanismos no del todo conocidos, dado que la mejoría de los síntomas tarda semanas y el bloqueo de los receptores demora horas (15,18-19). A partir de las características antes nombradas, los antipsicóticos de primera generación quedaron caracterizados como fármacos eficaces contra los síntomas positivos, pero con altas tasas de efectos adversos indeseables. Esta última característica poco a poco fue señalada como una de las causas más comunes de abandono de tratamiento. (9-10,15,18.)

Según la Guía AUGÉ (10) desde el punto de vista de la potencia farmacológica, los antipsicóticos de primera generación (APG) se dividen entre aquellos de alta potencia y los de baja potencia. Los de alta potencia, como la Flufenazina y el Haloperidol, se utilizan habitualmente en posologías inferiores a los 10 mg, se asocian con baja sedación, bajo aumento de peso y pocos efectos anticolinérgicos, pero con mayor riesgo de efectos extrapiramidales. Por su parte los de baja potencia, como la Clorpromazina, habitualmente utilizan posologías sobre los 100 mg., causan menos efectos extrapiramidales que los de alta potencia, pero mayor sedación y efectos anticolinérgicos. Otras características importantes de los FGA es que presenta una absorción oral errática y muchos de estos medicamentos tienen un primer paso hepático importante, lo que lleva a que su biodisponibilidad oral sea variable. Además, tienen una alta unión a proteínas plasmáticas y a tejidos, pero que varía de paciente en paciente, por lo que predecir los niveles

plasmáticos de estos antipsicóticos en un paciente particular, a una dosis dada, no es un proceso exacto.

Antipsicóticos de Segunda generación (SGA) antipsicóticos atípicos.

Durante los años en que los FGA eran los únicos recursos farmacológicos eficaces para la esquizofrenia, se fueron evidenciando tanto la ineficacia de estos fármacos contra los síntomas negativos de la enfermedad, como la alta incidencia de efectos adversos extrapiramidales.(2,16) Ante esta coyuntura, la industria farmacéutica invirtió en el desarrollo de fármacos antipsicóticos eficaces contra otras dimensiones sintomáticas de la enfermedad y con menor incidencia de efectos adversos. Estas investigaciones se materializaron en la década de 1990, cuando en los Estados Unidos se inicia la comercialización de los llamados antipsicóticos de segunda generación (SGA) (2).

La presentación en el mercado de los SGA trae consigo la esperanza de poder tratar otras dimensiones sintomáticas de la enfermedad (por aquel entonces los denominados síntomas negativos) y la menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales.(16) Estas dos características clínicas de los SGA, enfatizada por la industria farmacéutica, es fundamentada en nuevos principios de acción farmacológica. En efecto, desde un punto de vista farmacológico, si bien muchas de estas moléculas presentan mecanismos farmacológicos sobre los receptos de dopamina, son sus acciones sobre un grupo heterogéneo de receptores lo que le otorgan sus características distintivas. (2,14,16-19) Entre los principales mecanismos farmacológicos podemos nombrar a los siguiente farmacodinamismos: antagonismo 5HT2A y D2, Agonismo parcial D2 y Agonismo parcial 5HT1A y Antagonismo D2 con rápida disociación. (14,16-19).

A partir de lo anterior comienzan a llamarse a los SGA, antipsicóticos atípicos, definiendo la atipicidad por sus mecanismos de acciones sobre los receptores 5HT2A, la menor incidencia de efectos adversos y la posibilidad de ejercer efecto terapéutico sobre la

dimensión sintomatológica negativa de la enfermedad (15,18-19). Con el pasar de los años, muchos de estas características han sido refutadas, hoy se sabe que no presentan una gran eficacia sobre los síntomas negativos (19). Por otra parte, si bien mucho de los SGA presentan escasos síntomas extrapiramidales, lo cierto es que no están del todo exentos de otros síntomas no menos importantes. En este sentido hoy se sabe que los SGA presenta muchos efectos adversos metabólicos a corto y medio plazo como insulino resistencia, aumento ponderal, alteraciones cardíacas entre otros efectos metabólicos (15,18-19).

Según la Guía AUGÉ (8) se debe considerar siempre que la absorción y la biodisponibilidad de los SGA varían sustancialmente entre diferentes sujetos. Algunos de estos fármacos aumentan su biodisponibilidad en presencia de comida, como la Ziprasidona, lo que debe ser considerado al momento de indicar el fármaco. La mayoría de los SGA son metabolizados a nivel hepático vía citocromo P450, lo que implica que pueden tener interacciones con múltiples otros fármacos. La vida media de estos medicamentos también es muy variable, siendo la Quetiapina y la Ziprasidona las más rápidamente metabolizadas y el Aripiprazol contándose entre aquellos con una vida media más prolongada. Varios de estos antipsicóticos también cuentan con metabolitos activos, lo que debe ser considerado en pacientes que presentan cuadros en que disminuye la eliminación de ellos. También se diferencian en términos de costos, siendo los antipsicóticos de segunda generación más costosos que los de primera generación.

Antes de finalizar la tematización de los SGA, debemos hacer una breve mención al tema de la atipicidad. Durante la última década la atipicidad relacionada con el antagonismo del 5HT_{2A} ha sido revisada y ampliada, algunos investigadores como Kapur (2001) y Remington (2002) consideran que la rápida disociación (alta constante de disociación) de estos fármacos de los receptores D₂ puede ser otra propiedad farmacológica muy

importante que determinar la “atipicidad” (18). Sin embargo, esta última consideración es cuestionada por Stahl y Goldberg (20), quienes asumen que los trabajos realizados por Sahlholm et al 2016, cuestionaron esta hipótesis al sugerir que la acumulación de fármacos en el entorno lipofílico del interior celular puede subestimar la velocidad de disociación del receptor D2 mostrando una variación más amplia en la disociación.

A continuación, presentamos una breve descripción de algunos de los antipsicóticos más usados en la práctica clínica diaria.

CUADRO COMPARATIVO DE ANTIPSICÓTICOS.				
Fármaco	Dosis de inicio	Rango de dosis	Dosis Máxima	Comentario
ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN (FGA)				
Clorpromazina	25-100	20-800	1000-2000	- Iniciar con dosis bajas e ir titulando gradualmente. - Absorción oral es variable y el ajuste debe hacerse en relación a la respuesta clínica. - Evitar en adultos mayores por efectos anticolinérgicos, cardiovasculares y sedación.
Flufenazina	2.5-10	6-20	40. oral. 10 IM.	Iniciar con dosis bajas e ir titulando gradualmente. No disponible en Argentina.
Haloperidol	1-15	5-20	100. oral. 20.IM	- Iniciar con dosis bajas e ir titulando gradualmente. - Su uso iv requiere monitorización

				cardíaca por riesgo cardiovascular. - Contraindicado en pacientes con enfermedad cardíaca previa de cualquier tipo. - Considerar que la biodisponibilidad oral y parenteral son diferentes.
ANTIPSICOTICOS DE SEGUNDA GENERACION (SGA)				
Aripiprazol	10-15	10-15	30	Si se usa como potenciador de antidepresivos basta con dosis de 2 a 5 mg/día.
Olanzapina	10-20	5-10	30	Iniciar con 1,5 a 2,5 mg/día.
Paliperidona	6-12	6	12	Iniciar con dosis más baja en adultos mayores y falla renal.
Quetiapina	50	150 a 750 400 a 800 (liberación prolongada)	750 800 (liberación retardada)	Monitorear sedación excesiva e hipotensión ortostática.
Risperidona	2	2-8	8	- Inicial con 0,25 a 0,5 mg/día - Ajustar en daño hepático o renal.
Ziprasidona	40-160	40-80	320	Uso de dosis menores en pacientes con daño hepático.
Clozapina	12.5-25	300-450	900	- Titular lentamente. - Precaución en daño hepático o renal. - Monitorear hipotensión, agranulocitosis, sedación, sialorrea.

Paliperidona	6	3-12	12	Principal metabolito de la Risperidona. Existe una presentación de depósito.
lloperidona	2	12-24	24	
Asenapina	10	20	20	No disponible en Argentina.
Cariprazina	1.5	1.5-6	6	
Brexpiriprazol	3.8	3.8-7.6	7.6	
Lurasidona	40	40-120	160	Buen perfil metabólico.

Tabla 2. Cuadro comparativo de antipsicóticos. Dosis expresada en mg. Fuente: American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia.third edition. (2020).(5)

En definitiva, queda por preguntarnos ¿Que grupo es más efectivos? Después de varios años de uso clínico y a partir de diferentes estudios e incluso investigaciones del mundo real (CATIE, CUtLASS, CAFÉ, EUFEST,TEOSS) se ha llegado a la conclusión siguiendo con Gabriela Jufe (18) y Stahl (14) que en términos de eficacia no existen diferencias significativas entre ambos grupos de antipsicóticos. De hecho, la división original, entre FGA y SGA plantea varias controversias. Una de las principales problemáticas, es que da la impresión que ambos grupos representan un conjunto homogéneo de fármacos con características similares, cuando en realidad los antipsicóticos en términos generales platean más diferencias que similitudes (2). De hecho, la división dicotómica ha sido desestimada por Stahl (14) el cual opta por dividir a estos fármacos acorde a sus mecanismos de acción, siguiendo una fundamentación neurocientífica. En definitiva, la tradicional distinción entre SGA y FGA, actualmente quedo limitada a la mejor capacidad de los primeros para proveer un efecto antipsicótico con menor carga de efectos extrapiramidales, aunque aún con respecto a este punto existe una variación sustancial dentro de cada clase (18).

El tratamiento general de la esquizofrenia.

El tratamiento de la esquizofrenia se ha ido ampliando gradualmente más allá de la mera focalización de los síntomas psicóticos o positivos de la enfermedad. Algunos investigadores, han informado de que los agentes de segunda generación mejoran algunos aspectos de los síntomas negativos y el deterioro cognitivo (21). En los últimos años, la esquizofrenia se ha conceptualizado cada vez más como un trastorno del desarrollo neurológico. En este contexto, el campo ha desarrollado un interés centrado en el diagnóstico temprano y la intervención temprana durante la fase prodrómica antes del inicio de la psicosis manifiesta, en un intento de mejorar el curso general o tal vez incluso prevenir el inicio real de la enfermedad manifiesta en individuos que parecen propensos a desarrollar esquizofrenia. (14). Según Kaplan (1), en términos generales, el objetivo de todo tratamiento psicofarmacológico consiste en eliminar todas las manifestaciones del trastorno y permitir con ello que el paciente lleve una vida normal, como lo hacía antes de enfermar. Este grado de mejoría clínica hasta un nivel inferior al del umbral sintomatológico se denomina remisión. Sin embargo, debemos tener en cuenta que una remisión completa es una excepcionalidad en la esquizofrenia.

A continuación, presentamos un cuadro descriptivo de los objetivos propios de cada fase del tratamiento de la enfermedad.

Objetivos de la Fase	Intervención Psicosocial	Intervención Farmacológica
Agudo		
Desarrollar una relación de colaboración. Remisión de síntomas. Garantizar seguridad.	☐ Contención emocional a la persona. ☐ Intervención en crisis a la familia. ☐ Psicoeducación al usuario y su familia (información simple y clara sobre cómo enfrentar esta enfermedad y apoyo para continuar con sus proyectos de vida). ☐ Estructuración de rutinas saludables. ☐ Intervenciones socio-comunitarias.	☐ Iniciar tratamiento con un antipsicótico atípico. ☐ Tratamiento parenteral en caso de riesgo de seguridad.
Mantenimiento		

☐ Desarrollar alianza terapéutica (esencial para el pronóstico a largo plazo). ☐ Mantener libre de síntomas positivos. ☐ Mantener máximo funcionamiento posible. ☐ Evitar efectos colaterales. ☐ Analizar capacidades de afrontamiento. ☐ Favorecer relaciones e integración en la comunidad. ☐ Restablecer funcionamiento a nivel previo al episodio psicótico. ☐ Mejorar calidad de vida. ☐ Disminuir riesgo de recaída.	☐ Psicoeducación al usuario y a la familia. ☐ Terapia cognitivo conductual. ☐ Intervenciones familiares. ☐ Intervenciones psicosociales grupales. ☐ Apoyo para estudio, trabajo e integración social. ☐ Grupos de ayuda mutua de usuarios y familiares. ☐ Intervenciones socio-comunitarias. ☐ Psicoeducación al usuario y a la familia. ☐ Terapia cognitivo conductual. ☐ Intervenciones familiares. ☐ Intervenciones psicosociales grupales. ☐ Apoyo para estudio, trabajo e integración social. ☐ Grupos de ayuda mutua de usuarios y familiares. ☐ Intervenciones socio-comunitarias.	☐ Evaluación de resultados. ☐ Ajuste de dosis o cambio de antipsicóticos si es necesario. ☐ Medicación adjunta para mejorar respuesta o efectos colaterales. ☐ Manejo de efectos colaterales tardíos. ☐ Reforzamiento de adherencia para tratamiento a largo plazo en un plan conjunto con el usuario.
---	--	---

Tabla 3. Objetivos propios de cada fase del tratamiento de la enfermedad. Fuente: Guías Clínicas AUGÉ (8,p.17) Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia.

La complejidad del trastorno esquizofrénico plantea que la mayoría de los autores consideren que la remisión completa es improbable (1,8-10,14-15,17-21). De hecho, como anteriormente lo señalamos el trastorno tiene una evolución deficitaria. Esto último nos lleva a considerar las intrincadas relaciones que existen entre la remisión y la respuesta. Es decir, en términos farmacoterapéuticos podemos considerar que muchos pacientes responden al tratamiento cuando sus síntomas son aliviados, pero esto no significa que hayan alcanzado la remisión completa. En estos casos, su estado puede haber mejorado notablemente, pero los síntomas no han desaparecido por completo.

En términos generales el tratamiento inicial de la enfermedad tiene por objetivo una remisión parcial de los síntomas igual o superior al 50 % determinada por escala de medición objetiva. En esquizofrenia existen muchos instrumentos de medición entre los que podemos nombrar, a modo ilustrativo las siguientes: Escalas de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS; 5-factores), Funcionamiento Social y Personal (PSP), Impresión Clínica

Global (CGI) y Escala Columbia de Severidad Suicida (C-SSRS), entre otras. Si bien la remisión sintomática global es difícil de alcanzar, la guía chilena (8) propone reemplazar este concepto por la idea un concepto amplio de recuperación que incluya un buen funcionamiento psicosocial, que incluya aspectos laborales y la satisfacción persona.

Esquizofrenia Resistente al tratamiento (ERT).

Con el advenimiento de los fármacos antipsicóticos de primera generación (FGA) la esquizofrenia paso a ser una enfermedad susceptible de cierto manejo ambulatorio. Sin embargo, con el correr de los años se fueron documentando fenómenos de resistencia y cada vez más se tornó evidente que un 30 % de los pacientes no presentaban buena respuesta a los antipsicóticos convencionales (3-4,17). Ante esta problemática, durante la década de 1980 se suscitaron diversas investigaciones para encontrar alguna droga que pudiera paliar la situación, una de ellas fue al Clozapina. De ahí que, la conceptualización de la Esquizofrenia Resistente al Tratamiento (ERT) es imposible de ser entendida sin abordar las investigaciones en torno a esta molécula. (2-4,17,22)

La Clozapina descubierta en los años sesenta y comercializada a partir de la década siguiente, fue retirada del mercado a mediados de 1975 por estar asociada a efectos adversos severos como la agranulocitosis. Sin embargo, a finales de la década de 1980 la industria farmacéutica avalada por la FDA reinició la investigación con la molécula en pacientes no respondedores a los antipsicóticos convencionales. (4) Es así que partir del estudio desarrollado por Jhon Kane y cols en 1988, que la Clozapina comienza a situarse como el fármaco de primera línea, antes los pacientes que no responden en la terapia con los antipsicóticos convencionales. (4,17). En efecto, a partir de este estudio no solo se logró fundamentar la utilidad práctica de la Clozapina, sino que también se comenzó a precisar la definición de esquizofrenia resistente al tratamiento y sus correlativos criterios operacionales. Jhon Kane y cols (1988) definen por primera vez, basada en la evidencia,

la categoría esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) como la persistencia de sintomatología positiva (según puntajes de mejoría menores a 20% en escalas como BPRS-Brief Psychiatric Rating Scale y CGI-Clinical Global Impression Scale) luego de tres ensayos con antipsicóticos típicos a dosis adecuadas (tomando como referencia dosis equivalentes o superiores a 1000 mg/día de Clorpromazina) durante el tiempo suficiente para evaluar respuesta terapéuticas (mínimo seis semanas para cada ensayo terapéutico).

(17)

Entre el estudio Kane (1988) y nosotros han pasado casi cuarenta años, durante este periodo de tiempo se han suscitado varios cuestionamientos al ensayo, de hecho, incluso la definición de ERT sigue siendo replanteada a la luz de los estudios contemporáneos. Entre las críticas al estudio Kane, podemos señalar las siguientes: a) La consideración de la sintomatología positiva como única dimensión sintomatológica; b) La división dicotómica entre respondedores y no respondedores c) La evidencia de que la ausencia de la sintomatología positiva no garantiza una funcionalidad (4,17,23). No deja de llamar la atención, la omisión de los síntomas negativos por parte de los autores del estudio en el momento de evaluar los resultados. En la actualidad la división entre síntomas positivos y negativos ha caído en desuso, ampliándose considerablemente las dimensiones sintomatológicas de la enfermedad (15,18-19). En definitiva, actualmente los autores reconocen una perspectiva multidimensional en la clínica de la esquizofrenia refractaria (9-11). De ahí que, todos estos argumentos sostengan una necesaria inclusión de otras dimensiones sintomatológicas, al momento de plantear tanto el diagnóstico como la resistencia al tratamiento.

El informe Osteba sobre Esquizofrenia Refractaria (17) considera que es más operativo y real concebir la respuesta y por añadidura la resistencia al tratamiento como un *continuum*. Esta manera de concebir la refractariedad explica mejor la observación clínica,

de que los pacientes no encajan bien en los grupos rígidamente definidos como respondedores o no respondedores y más bien pueden ser casi todos catalogados como respondedores subóptimos. Por último, la ausencia de sintomatología positiva no garantiza una recuperación, ya que la resistencia se caracteriza por el polimorfismo sintomático, es decir que la presencia de otras dimensiones sintomáticas deteriora considerablemente la calidad de vida del paciente y su funcionamiento psicosocial. (4,6-8,17,21).

Por otra parte, La definición de la esquizofrenia resistente tampoco es clara por el momento. Por ejemplo, la guía NICE. (24) no realiza una definición precisa sobre los criterios de resistencia en esquizofrenia. Solo se limita a dar una serie de recomendaciones en la sección “intervenciones para personas cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento” y no se hace mención sobre la conceptualización de la esquizofrenia resistente al tratamiento. Por otra parte, la Asociación Psiquiátrica Americana (6) entiende a la esquizofrenia resistente al tratamiento, a todo paciente que no ha respondido a 2 ensayos con antipsicóticos diferentes en monoterapia de 6 semanas de duración (de primera o segunda generación) a dosis adecuadas (equivalente a 600 mg/día de clorpromazina).

Es interesante señalar que Wikinski y Jufe (21) señalan que estos criterios operacionales son tridimensionales, ya que la resistencia al tratamiento, implica que el paciente tiene que cumplir los criterios en tres dimensiones a saber: a) Dimensión Histórica: antecedentes de falta de respuesta total o parcial a tratamientos previos usando dos antipsicóticos en dosis y tiempos adecuados; b) Dimensión Actual (severidad de los síntomas): debe presentar un cierto grado de gravedad de su psicopatología medida por las escalas BPRS o CGI; c) Dimensión Prospectiva (confirmatoria): luego del tratamiento con haloperidol, debe presentar valores de la BPRS y la CGI similares a los niveles basales

En definitiva, actualmente los criterios que definen a la enfermedad como resistente al tratamiento no se encuentran claro. Las limitaciones de los criterios Kane 1988, han sido expuestas por varios autores. A esto se suma la consideración de la multidimensionalidad sintomática de la enfermedad. Actualmente se considera que la esencia de la resistencia es el mal funcionamiento psicosocial y comunitario persistente pese a ensayos adecuado en términos de dosificación, duración y adherencia.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la propuesta de primera línea es el tratamiento con clozapina (5-6,14,16-21). Siguiendo a Barquero Madrigal (9) la Clozapina es primera elección en esquizofrenia resistente para las siguientes guías de práctica clínica: APA 2009, CPA 2009, BAP 2011, EMEA 2012, SIGN 2013, NICE 2014, WFSBP 2012. Algunas de estas guías recientemente han sido actualizadas (APA 2020; BAP 2019; WFSBP 2013-2015, GCS 2017) y continúa manteniendo a la Clozapina como el antipsicótico de primera elección en la esquizofrenia resistente.

Por otra parte, es importante señalar que dos de cada tres pacientes presentan resistencia a la Clozapina como monoterapia (17). Ante esta situación, una de las recomendaciones es potenciarla con otras moléculas, sin embargo, las directrices no son clara. Esta estrategia en términos generales no se basa en la evidencia, sino más bien en estudios de casos individuales y en la opinión de expertos (3-4,6-11,13-15,17-22,24). La potenciación busca incrementar la eficacia antipsicótica y se debe prestar especial atención al tratamiento de comorbilidades y la presencia de eventos adversos (9-11,22,24). En este apartado siguiendo con Santos Gómez y Plaza Rubio (22) solo el algoritmo de Texas, para el tratamiento de la esquizofrenia, clarifica diferentes estrategias de potenciación o asociación de antipsicóticos, cuando la clozapina no ha resultado eficaz.

En definitiva, en la actualidad la potenciación de la clozapina es aceptada, pero carece evidencia sólida. Algunos buenos resultados han sido respaldados por estudios

menores con antipsicóticos y estabilizadores del ánimo (17). Siguiendo con Ruiz-Doblado (25) la potenciación puede mejorar la respuesta clínica, disminuir la dosis de clozapina necesaria y/o minimizar algunos efectos adversos.

Si bien un principio general útil es “monoterapia antes de polifarmacia”. En los casos de resistencia, parece no quedar alternativas, de modo que varios autores recomiendan la optimización con diferentes moléculas como; litio, anticonvulsivantes (ácido valproico, lamotrigina), antidepresivos o benzodiacepinas. La última estrategia posible si la resistencia persiste, es el uso combinado de dos antipsicóticos (4,17,9-11).

Por otra parte, no hay que perder de vista las recomendaciones de Stahl y Goldberg, el objetivo del tratamiento debe ser en lo posible la monoterapia. En las combinaciones de fármacos, a menudo no queda claro que molécula aporta el éxito y cuál debería ser interrumpido. Existe pobre evidencia para las combinaciones. En general se sugiere que se podría probarse una molécula para un síntoma objetivo y una vez superado el síntoma discontinuar la dosis. Esto implica considerar las estrategias de potenciación como último recurso farmacológico ante la resistencia. (20)

CAPÍTULO CUARTO.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Tipo de diseño

El presente estudio se trata de una investigación básica, no experimental, cualitativa y descriptiva, ya que busca elucidar críticamente las diversas estrategias farmacológicas de abordaje de la esquizofrenia en sus distintos momentos evolutivos. Para tal fin, hemos realizado una revisión bibliográfica, crítica, jerárquica y exhaustiva, de documentos especializados en la disciplina, obtenidos de fuentes primarias y secundarias de relevancia internacional y nacional (libros de referentes en el área temática de interés, guías de práctica clínica de distintas asociaciones psiquiátricas, artículos de investigación y revisiones sobre la temática publicados en revistas científicas). Por otra parte, se trata de un abordaje retrospectivo y de corte transversal, ya que abarca documentos publicados en un periodo de tiempo que comprende los últimos 5 (cinco) años, (2019-2023).

Universo y muestra

Si bien el universo de análisis se corresponde con la totalidad de estudios referidos al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y sus diferentes etapas. Se aplicó criterios de exclusión e inclusión con la finalidad de delimitar el universo de análisis y constituir una muestra representativa necesaria para abordar la problemática planteada y cumplir los objetivos de la investigación. En efecto, para la recolección, organización y selección de la muestra, se utilizaron buscadores y gestores digitales como; PubMed, Embase, BVS, Cochrane, Radalyc, Scielo. En algunos casos particulares se realizaron búsquedas en bases de datos no tan especializadas como Google, Yahoo y Google Scholar. Además, se realizaron búsquedas manuales y se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos.

En cuanto a los criterios de búsqueda, se utilizaron las siguientes palabras claves; Tratamiento de Esquizofrenia, Tratamiento de esquizofrenia refractaria, tratamiento farmacológico de fase aguda de la esquizofrenia, tratamiento de fase de mantenimiento de la esquizofrenia, estrategias farmacológicas en la esquizofrenia con antipsicóticos de primera generación o segunda generación. Para combinar las palabras claves se utilizarán operadores booleanos como “OR” “NOT” “AND”. La búsqueda se realizará en idioma español e inglés.

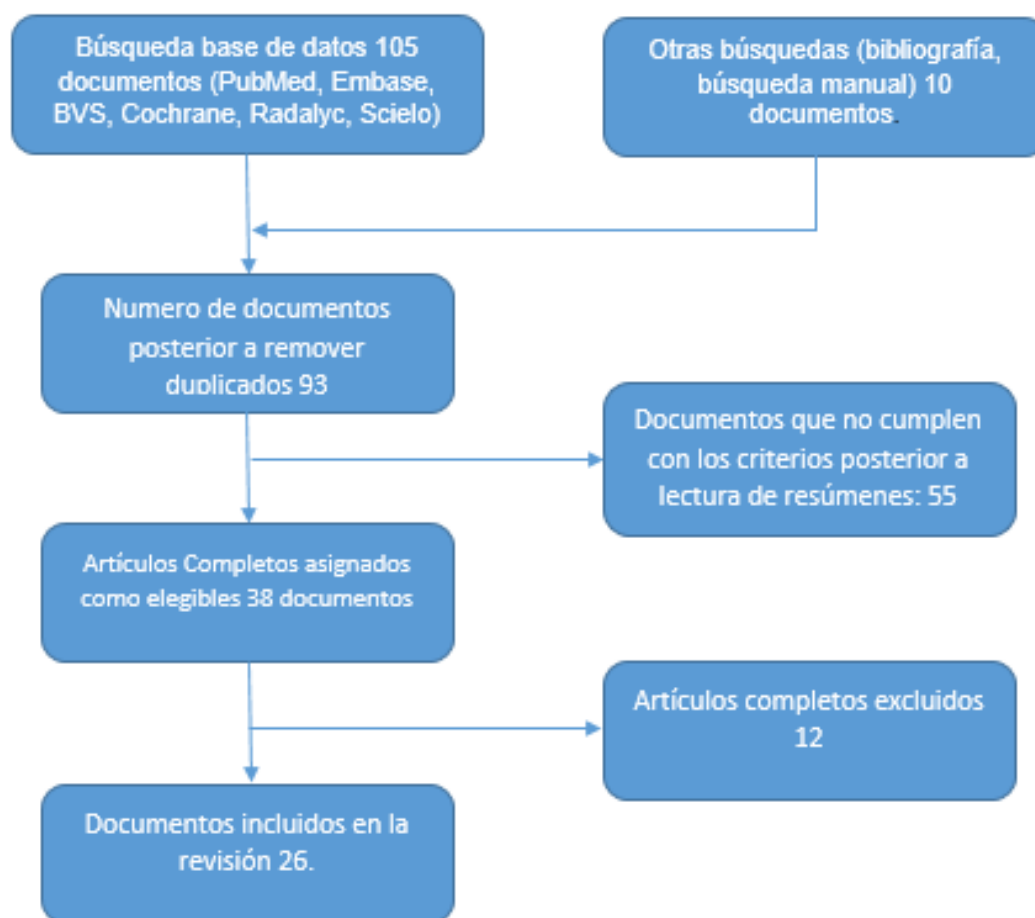
Los criterios de inclusión que fueron valorados para selección de la muestra incluyen: fecha de publicación dentro de los últimos cinco años, guías de práctica clínica de asociaciones de psiquiatría, consensos, directrices de expertos, revisiones bibliográficas, libros de autores referentes en la temática y artículos de revisión. Se han valorado la inclusión de algunos documentos sobre la problemática que aborda esta investigación de más de 5 años antigüedad, siempre y cuando sea de un/a autor/a referente en la disciplina y/o enriquezca la investigación. Entre estos documentos podemos nombrar tres guías de prácticas clínicas y dos revisiones. Por otra parte, todos los documentos deben estar redactados en español o inglés.

En cuanto a los criterios de exclusión, podemos nombrar los siguientes: publicaciones de más de cinco años de publicación, documento no redactados en inglés o español, documentos referidos a enfoques terapéuticos no farmacológicos, estrategias de tratamiento farmacológico en poblaciones especiales (embarazo, infantojuvenil) y otros trastornos psicóticos diferentes a la esquizofrenia.

Formación de la muestra.

En total se recuperaron 115 documentos mediante búsqueda en base de datos y 10 mediante búsqueda manual. Se detectaron 22 duplicados los cuales fueron excluidos. A

partir de los títulos y resúmenes, se excluyeron 55 artículos, quedando 38 para la evaluación de elegibilidad a partir de la lectura del texto completo. Tras la lectura del texto completo, se excluyeron 12 artículos por las siguientes razones: información inadecuada. En Total se incluyeron 26 documentos para esta revisión bibliográfica.



Análisis de datos.

Se recopilaron datos sobre las descripciones y directrices de cada fase del tratamiento farmacológico descrito por las guías internacionales (objetivos generales y particulares de cada etapa del tratamiento), características del tratamiento farmacológico (duración del ensayo psicofarmacológico, fármacos recomendados, optimización de dosis, manejos de síntomas adversos, criterios de valoración y/o suspensión), recomendaciones

generales de todo el tratamiento (manejo de síntomas adversos y problemas de pseudoresistencia).

Con la finalidad de valorar cada etapa de tratamiento se describió las recomendaciones generales de las guías internacionales en lo relativo al tratamiento farmacológico del síndrome esquizofrénico. En efecto, se identificaron variables que describen a cada etapa del tratamiento farmacológico a saber: objetivos esperables, tipo de fármacos utilizados, duración del ensayo farmacológico, dosificación, criterios de suspensión, valoración del ensayo antipsicótico, uso de clozapina.

De este modo el análisis de datos se realizó por categorías considerando los objetivos de la investigación. Posterior a los estudios seleccionados para la muestra, se obtuvieron los metadatos de cada publicación científica, entre ellos autores, año, objetivos, tipo de estudio, muestra, principales resultados y conclusiones. Con esta información se realizó la discusión que contempla las posiciones coincidentes y las controversias a partir de los resultados de cada estudio a los fines de establecer las líneas conclusivas y aportes de la investigación.

CAPÍTULO QUINTO.

RESULTADOS

Tabla 4. Características de las principales, guías, directrices y consensos incorporadas en la investigación.

Título y autores.	Autores Año	País	Tipo de estudio	Objetivo Principal	Población de estudio	Principales Resultados
The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia.	Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R, et al. (6) 2020	Estados Unidos	Guía de práctica Clínica.	Directrices basada en la evidencia para el abordaje del diagnóstico y tratamiento del síndrome esquizofrénico	Artículos, revisiones, ensayos clínicos.	Esquemmatización del tratamiento farmacológico – pautas de decisiones clínicas basada en la evidencia
Canadian Practice Guidelines for Comprehensive Community Treatment for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders.	Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M, LRCP&SI, FRCP. (7) 2017	Canadá	Guía de práctica Clínica.	Directrices basada en la evidencia para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia	Artículos, revisiones, ensayos clínicos.	Esquemmatización del tratamiento farmacológico – pautas de decisiones clínicas basada en la evidencia
Guías Clínicas AUGE Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia.	Ministerio de Salud Chile. (8) 2017	Chile	Guía de práctica Clínica.	Directrices basada en la evidencia para el abordaje del diagnóstico y tratamiento del síndrome esquizofrénico	Artículos, revisiones, ensayos clínicos.	Esquemmatización del tratamiento farmacológico – pautas de decisiones clínicas basada en la evidencia

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders (RANZP).	Galletly Ch, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. (26) 2016	Australia- Nueva Zelanda	Guía de práctica Clínica.	Directrices basada en la evidencia para el abordaje del diagnóstico y tratamiento del síndrome esquizofrénico	Artículos, revisiones, ensayos clínicos.	Esquematización del tratamiento farmacológico – pautas de decisiones clínicas basada en la evidencia
Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology (BAP)	Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin Bill, Ferrier IN, et al. (27) 2019	Reino Unido	Guía de práctica Clínica.	Directrices basada en la evidencia para el abordaje del diagnóstico y tratamiento del síndrome esquizofrénico	Artículos, revisiones, ensayos clínicos.	Esquematización del tratamiento farmacológico – pautas de decisiones clínicas basada en la evidencia
Clinical practice guideline: Schizophrenia	Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W (28) 2020	Alemania	Guía de práctica Clínica..	Directrices basada en la evidencia para el abordaje del diagnóstico y tratamiento del síndrome esquizofrénico	Artículos, revisiones, ensayos clínicos.	Esquematización del tratamiento farmacológico – pautas de decisiones clínicas basada en la evidencia
Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos	Escamilla-Orozco RI, Becerra-Palars C, Armendáriz-Vázquez Y, Corlay-Noriega ISY, Herrera-Estrella MA, Llamas-Núñez RE, et al. (29) 2021	México	Directrices	Directrices basadas en la opinión de expertos y revisiones.	Panel de expertos	Recomendaciones sobre la farmacoterapia

Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento	Corrales A, Vilapriño Duprat M, Benavente Pinto C, Garay C, Corral R, Gargaloff P R, Goldchluk G, et al. (11) 2021	Argentina	Consenso	Establecer un consenso sobre la ERT y su abordaje terapéutico.	Revisión de la literatura y panel de expertos	Recomendaciones generales sobre la definición de ERT y EUR. Criterios clínicos y manejo de la enfermedad. Tipos de antipsicóticos de elección según el caso y tratamiento indicado.
Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology	Howes, O D, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, et al. (37) 2017	Multicéntrico	Revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorios	Definir esquizofrenia resistente al tratamiento y determinar criterios de manejo y consensos clínicos	2808 estudios identificados, 42 cumplían los criterios de inclusión.	Existe una variación considerable en los enfoques actuales para definir la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia.
Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia — Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Elias	Wagner E, Kane J M, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer W G. et al. (39) 2020	Multicéntrico	Recomendaciones de expertos.	Recomendaciones de expertos. Estrategias de combinación y aumento de clozapina en pacientes con Esquizofrenia. Grupo TRRIP.	Panel de Expertos.	La situación clínica de un paciente que no responde a la clozapina sigue siendo uno de los mayores desafíos en psiquiatría y se necesita urgentemente más investigación sobre este tema

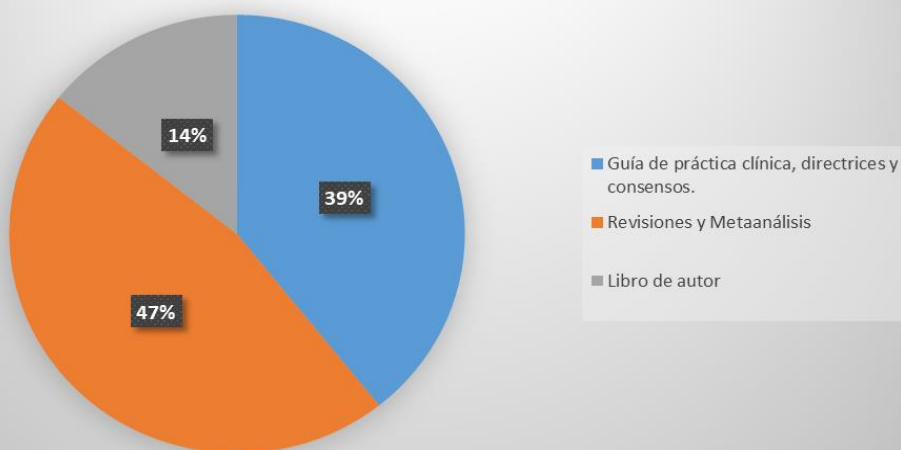
Tabla 5. Características de los principales estudios incluidos en la investigación.

Autores	Año	País	Tipo de estudio	Objetivo Principal	Población de estudio	Principales Resultados
Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al (30)	2019	Alemania	Revisión sistemática	comparar y clasificar los antipsicóticos en términos de eficacia y tolerabilidad mediante la cuantificación de información de ensayos controlados aleatorizados	402 estudios con datos de 53463 participantes	Existen algunas diferencias de eficacia entre los antipsicóticos, pero la mayoría son graduales. Las diferencias en los efectos secundarios son más marcadas. Deberían considerar la importancia de cada resultado, los problemas médicos y las preferencias de los pacientes.
Bail S, Mouden J, Gaillard M, Dupouy J. (31)	2023	Francia	Revisión	Proporcionar una guía práctica sobre el manejo del cuadro agudo de la esquizofrenia	31 artículos, 25 de ellos sobre primeros episodios de psicosis	Los antipsicóticos de segunda generación son la base del tratamiento. La elección de los antipsicóticos debe basarse principalmente en los efectos secundarios, para maximizar la tolerabilidad y la aceptabilidad. Debe introducirse con una dosis inicial baja y ajustarse gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva.
Bai Z, Wang G, Cai S, Ding X, Liu W, Huang D, et al (32)	2017	China	Revisión sistemática de artículos	crear jerarquías de eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de ocho antipsicóticos atípicos en el tratamiento de pacientes chinos con esquizofrenia aguda	Se incluyeron 70 artículos de alta calidad con 6418 participantes.	Nuestros hallazgos proporcionaron la jerarquía de ocho antipsicóticos en términos de eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad. (aripirazol, risperidona, quetiapina, olanzapina, paliperidona, olanzapina, amisulprida y ziprasidona).
Leucht S, Bauer S, Sifakis S, Hamza T, Wu H, Schneider-Thoma J, et al (33)	2021	Alemania	Metaanálisis Revision.	Examinar los hallazgos de dosis-respuesta en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.	Se analizó la evidencia de 72 grupos de dosis de 26 estudios con 4776 participantes	Los hallazgos de este metaanálisis sugieren que dosis superiores a aproximadamente 5 mg/día de equivalente de risperidona pueden proporcionar un beneficio adicional limitado para la prevención de recaídas, pero presentan más eventos adversos. Para pacientes en remisión o que reciben antipsicóticos de primera generación de alta potencia, dosis tan bajas como 2,5 mg/día de equivalente de risperidona pueden ser suficientes. Sin embargo, se debe tener precaución con este límite de dosis baja, ya que reducciones adicionales de dosis pueden ir acompañadas de un riesgo de

						recaída desproporcionadamente mayor.
Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifas S, Tardy M, Komossa K, et al. (34)	2020	Reino Unido	Revision	Examinar los efectos de mantener los fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia en comparación con el retiro de estos agentes	75 ensayos controlados aleatorizados (ECA) con 9145. Se publicaron desde 1959 hasta 2017.	La evidencia indica que el mantenimiento con fármacos antipsicóticos previene la recaída en mayor medida que el placebo durante aproximadamente dos años de seguimiento. Este efecto se debe sopesar con los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos
Ostuzzi G, Vita G, Bertolini F, Tedeschi F, De Luca B, Gastaldon Ch, et al. (35)	2022	Reino Unido	Revisión	Comparar la eficacia de estas estrategias de tratamiento de mantenimiento, planteando la hipótesis de la superioridad de todas ellas sobre la suspensión, y de continuar con las dosis estándar sobre el cambio y la reducción de la dosis	Metaanálisis en red 98 estudios (ECA) los cuales incluyen 13 988 individuos	Continuar el tratamiento antipsicótico a dosis estándar o cambiar a un antipsicótico diferente son estrategias de tratamiento con una eficacia similar, mientras que reducir las dosis de antipsicóticos por debajo de las dosis estándar se asocia con un mayor riesgo de recaída que las otras dos estrategias de tratamiento de mantenimiento y, por lo tanto, debería limitarse a casos seleccionados.
Wang D, Schneider-Thoma J, Sifas S, Qin M, Wu H, Zhu Y, et al. (36)	2023	Multicéntrico.(Estados Unidos, Alemania, Reino Unido, China).	Revision sistematica	Compara la eficacia tolerabilidad y los efectos adversos entre los antipsicóticos orales y los antipsicóticos de acción prolonga,	115 ECA con 25.550 participantes	No se observaron diferencias significativas de eficacia entre los LAI y las formulaciones orales. Los LAI son eficaces para la esquizofrenia aguda y puede tener algunos beneficios en comparación con las formulaciones orales en términos de efectos secundarios
Pizarro-Galleguillos B, Waissbluth O, Cavieres A, Moya P R, Bustamante L. (38)	2019	Chile	Artículo de Revisión	Revisar definiciones de esquizofrenia refractaria, y su propuesta de manejo.	guías clínicas vigentes sobre esquizofrenia/psicosis:	No existe consenso unificado en esquizofrenia Resistente. Se propone como terapéutica el manejo farmacológico con Clozapina. En caso de resistencia a la Clozapina se proponer hablar de EUR (esquizofrenia ultra resistente).
Adriana Foster, M.D., and Jordanne King, M.D.(40)	2020	Estados Unidos	Artículo de Revisión.	Determinar el lugar de la polifarmacia antipsicótica en el Directrices de tratamiento actuales para pacientes con esquizofrenia	guías clínicas vigentes sobre esquizofrenia/psicosis:	Es habitual su uso en la práctica clínica, sin embargo, se carece de evidencia sólida al respecto, en particular en las combinaciones de antipsicóticos en la esquizofrenia La práctica aumenta la prevalencia de efectos adversos.

						Contemplar el abordaje integral para tratar las complicaciones del tratamiento.
Hönig G J. (41)	2019	Argentina	Revisión	Abordaje sobre la esquizofrenia resistente a la clozapina	Revisión	Las estrategias de potenciaciones poseen una evidencia baja, la TEC produce una respuesta favorable tanto en síntomas positivos como negativos.
Grover S, Sarkar S, Sahoo S. (42)	2022	Reino Unido	revisión sistemática y metaanálisis	Identificar eficacia de diferentes estrategias para potenciar la clozapina.	45 ensayos clínicos. La mayoría de los estudios de baja potencia y limitados por tamaños de muestra pequeños.	en comparación con otras estrategias de tratamiento, los pacientes que no responden a la clozapina responden máximo a la mirtazapina seguida de TEC.
Siskind D J, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, Kisely S.(43)	2018	Australia Nueva Zelanda	Revisión sistemática, Metaanálisis	Identificar estrategias de potenciación con clozapina eficaces.	46 estudios de 25 intervenciones	la mejor evidencia se inclina a favor del uso de aripiprazol, fluoxetina y valproato sódico como agentes potenciadores para los síntomas de psicosis en general y de memantina para los síntomas negativos. Sin embargo, estas conclusiones se ven atenuadas por los periodos de seguimiento generalmente cortos y la baja calidad de los estudios

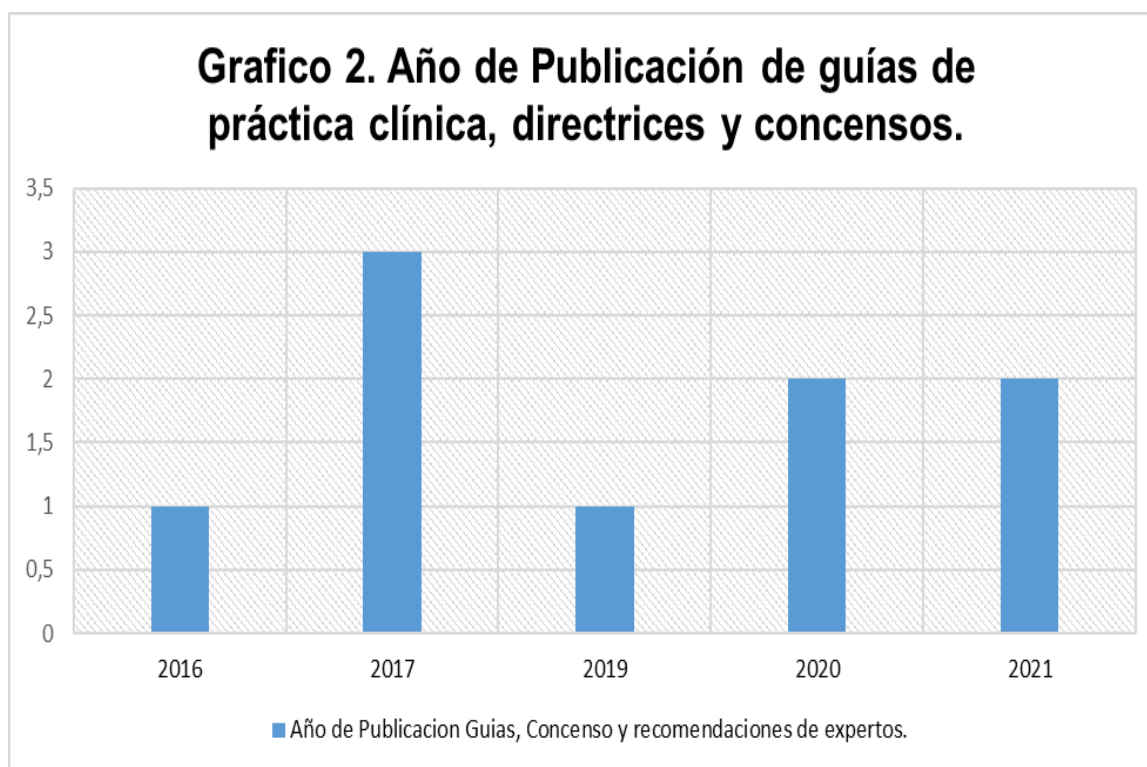
Gráfico 1. Tipos de estudios/documentos incluidos en la muestra.



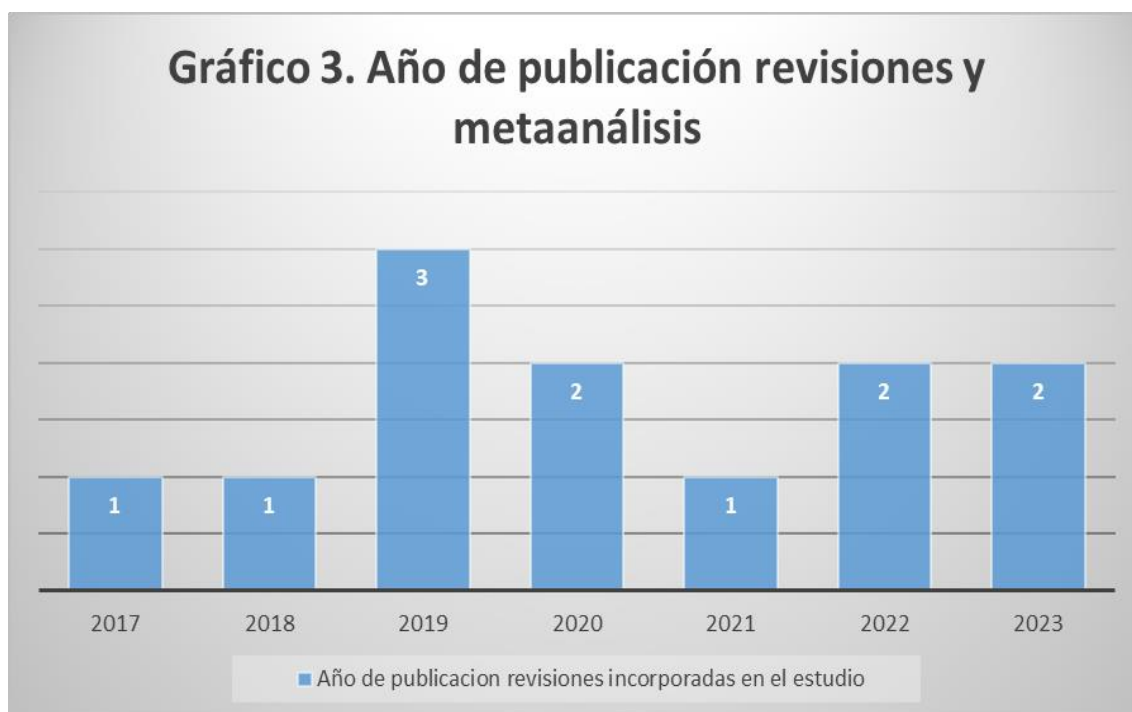
En el gráfico 1 se representa el porcentaje de documentos incluidos en la muestra, los cuales se desglosan de la siguiente manera: 10 guías de prácticas clínicas, directrices y consensos (39%); 12 revisiones y metaanálisis (47%) y 4 libros de autor (14%).

Al respecto de los años de publicación de los diferentes estudios y/o documentos empleados para esta investigación, los mismos se encuentran representados en los gráficos número 2 y 3.

El gráfico número 2 remite a la tabla de guías, directrices y consensos. Podemos evidenciar que algunos documentos, dada la importancia, fueron incluidos en la muestra pese al corte de los 5 años. Dichas guías fueron publicadas por asociaciones de psiquiatría del ámbito latinoamericano y anglosajón, respectivamente.



Para finalizar, el gráfico 3 representa en forma visual los años de publicación de las principales revisiones incorporadas en este estudio.



- Descripción de los resultados.

En la presente investigación hemos propuesto explicitar el tratamiento de la esquizofrenia. Para lograr dicha finalidad hemos optado por una revisión bibliográfica de las principales guías internacionales y estudios de revisión publicados en los últimos años (6-8,11,26-44). En efecto, acorde con la sistematización de los resultados hemos advertido que las principales guías de práctica clínica analizadas (6-8, 26-29) describen el tratamiento farmacológico del síndrome esquizofrénico en tres etapas o periodos a saber: a) primer episodio /etapa aguda, b) etapa de continuación o mantenimiento c) esquizofrenia resistente. Por otra parte, debemos hacer notar que la guía BAP (27) y la guía RANZP (26) mencionan intervenciones farmacológicas previas al primer episodio psicótico (pre-psychotic or prodromal phase). Sin embargo, dado la ausencia de esta temática en otras

guías (6-8, 28-29) y falta de evidencia sólida al respecto hemos optado por no considerar dichas estrategias en esta revisión.

Con una evidencia sólida podemos sostener que el tratamiento farmacológico actual del síndrome esquizofrénico se fundamenta en la monoterapia con drogas antipsicóticas. (6-7,10,25-29). Dicha estrategia se inscribe en un plan terapéutico global que implica otros tratamientos como la psicoterapia y las intervenciones familiares (6-7,10,25-28).

Entre los objetivos generales del tratamiento podemos nombrar los siguientes: a) maximizar la calidad de vida y el funcionamiento global de las personas, b) mantener la recuperación; c) reducir o eliminar la sintomatología (6-8,26-29). Por otra parte, debemos hacer notar que la farmacoterapia persigue objetivos particulares acorde a cada etapa de la enfermedad y que en forma subsidiaria contribuyen al tratamiento global del cuadro clínico.

A continuación, desglosaremos los resultados de la presente revisión, tomando como hilo conductor las etapas de tratamiento antes nombrada.

El tratamiento psicofarmacológico del primer episodio o fase aguda

Las guías consultadas (6-8,26-29 y otros autores (15,18) concuerdan que el tratamiento agudo debe objetivarse a partir de los siguientes objetivos: (a) Remisión sintomatológica igual o superior al 50 %, determinada por escala objetiva, sobre todo de los síntomas positivos b) manejo óptimo de los efectos adversos, c) control de adherencia y prevención de pseudoresistencia. Por otra parte, distintas investigaciones concuerdan que el inicio del tratamiento coincide con un cuadro de psicosis inespecífica, salvo que exista evidencia retrospectiva que confirme el diagnóstico. (6-8,26-29).

Con respecto al tratamiento en monoterapia con antipsicótico, actualmente existen una serie de criterios que parecen estar cerca de un consenso general, a saber: a) la

elección del fármaco debe ser guiada por el perfil de efectos adversos, b) la titulación del fármaco debe ser lenta, hasta obtener una respuesta cercana al 20%-25 % determinada por escala objetiva al cabo de dos semanas. (6-8,26-29 c) el tiempo de valoración total del ensayo debe extenderse por un periodo de 4-6 semanas (6,8,26-29) o como máximo 8 semanas (7). A continuación, basado en nuestra investigación clarificamos cada uno de estos aspectos.

En cuanto al tiempo y la cantidad de ensayos considerados en una etapa inicial. Como anteriormente lo mencionamos, existe un amplio consenso en considerar que un ensayo optimo debe durar 4-6 semanas una vez alcanzado la dosis antipsicótica efectiva (6,8,26-29), las única excepcion son los autores canadienses (8) quienes consideran extender el estudio hasta un máximo de 8 semanas. Ahora bien, sobre la valoración del ensayo debemos tener en cuenta lo siguiente, al iniciar el tratamiento, lo principal es la titulación de la dosis para posteriormente iniciar el proceso evaluativo del ensayo. Una vez titulada la dosis del antipsicótico, se evaluá su eficacia en las 2 primeras semanas, si existe una respuesta del 20-25 % determinada por escala objetiva, se debe mantener la dosis y continuar el ensayo hasta el final (4-6 semanas). Si no se obtiene una buena respuesta al cabo de las 2 primeras semanas (<20% por escala objetiva), se debe incrementar la dosis del antipsicótico y volver a evaluar la respuesta en 2 semana. Una vez instalada una respuesta del 20-25 %, se procede a continuar el ensayo hasta cumplirse las 4-6 semanas totales.

Sobre este proceso, los autores de la guía de la APA (6) advierte que, si la respuesta obtenida a las dos semanas es menor al 20% las posibilidades de obtener una respuesta cercana o mayor al 50 % al cabo de las 4-6 semanas es poco probable. En la misma dirección, los autores de la guía británica (27) consideran que las dos primeras semanas o incluso el primer mes, es una etapa donde se espera la mayor respuesta farmacológico

global de todo el tratamiento. El éxito del ensayo actualmente está consensuado por una remisión igual o mayor al 50 % medida por escala objetiva en un término de 4-6 semanas. (6-8,26-29).

En caso de obtener una mejoría menor al 50 % y una vez descartado cualquier tipo de pseudoresistencia, se debe considerar el ensayo como fallido (6-8,26-29). La falla del primer ensayo, obliga a iniciar un segundo ensayo antes de considerar el caso como una esquizofrenia resistente. En cuanto al antipsicótico elegible en el segundo ensayo, el criterio que prevalece actualmente es la elección de un antipsicótico con un perfil de unión a receptores diferente al antipsicótico del primer ensayo (6,8,15,18). Más allá de esta opción terapéutica, la guía chilena y la británica consideran que un segundo ensayo tiene pocas posibilidades de éxito terapéutico. (8,27)

Por otra parte, no existe evidencia que recomiende la potenciación de la dosis del antipsicótico en esta etapa (6,8,26-29). Sin embargo, es plausible utilizar psicofármaco adyuvante para el manejo de los efectos adversos o por la asociación de diagnósticos comórbidos (6-8,26-28). Se debe tener en cuenta que, en cualquier etapa de la enfermedad, la polifarmacia aumenta exponencialmente los efectos adversos (síndrome metabólico, efectos secundarios motores, y prolactinemia). Asimismo, esto conlleva el riesgo a desarrollar complicaciones clínicas que necesitan tratamiento, agravando aún más la polifarmacia. (6-8,26-29,15,18).

Con respecto al criterio de elección del antipsicótico en el primer ensayo. En términos generales las guías internacionales (6-8,26-29) proponen que la elección del antipsicótico debe ser conjunta entre el paciente y el médico. Sin embargo, advierten que se debe ponderar efectos adversos, condiciones clínicas del paciente y sintomatología aguda. Para algunos autores, de estos tres elementos lo fundamental es guiarse por el perfil de efectos adversos (6-8,27-28,30-31). Si el episodio fuera una reagudización podríamos

incluir en este apartado las experiencias previas del paciente. (31). Ahora bien, sobre la elección de un antipsicótico, los autores de la guía de la APA sostienen que no es posible establecer una clasificación basada en la evidencia que guíe un enfoque algorítmico para la selección del antipsicótico inicial (6). Fundamenta este criterio en la heterogeneidad significativa en los diseños de los ensayos clínicos, el número limitado de comparaciones directas de los medicamentos antipsicóticos y los datos limitados de los ensayos clínicos.

Por otra parte, actualmente todas las guías consultadas concuerdan en sostener que no es posible establecer una preferencia en términos de eficacia entre antipsicóticos de primera y segunda generación, a excepción de la clozapina (6-8,26-29). Esta consideración es compartida por varios autores como Schatzberg & Nemeroff (14), Stahl (15), y Gabriela Jufe (18). Más allá de esta consideración, las guías latinoamericanas consultadas (8,29) y otros autores (30-32) recomiendan el inicio del tratamiento con un antipsicótico de segunda generación argumentando la menor probabilidad de efectos adversos motores, una tardía aparición de los efectos adversos metabólicos y una mayor eficacia sobre los síntomas cognitivos y motores. En esta dirección los autores de la guía RANZP recomienda iniciar con risperidona, quetiapina y aripiprazol. Por otra parte, desestiman la olanzapina por sus efectos metabólicos y recomiendan iniciar con haloperidol en el caso de optar por un antipsicótico de primera generación (26).

Una revisión reciente realizada por Bail S et al (31) recomiendan los siguientes fármacos como terapia de primera línea: risperidona, aripiprazol, quetiapina, ziprasidona y amisulprida. En el contexto local, Gabriela Jufe (18) considera que un antipsicótico de segunda generación puede ser una buena opción en las etapas iniciales, dado que los efectos metabólicos en general demoran más tiempo en aparecer. Otros autores prefieren guiarse por un síntoma diana y recomiendan risperidona, olanzapina y amisulprida para los síntomas negativos y aripiprazol, olanzapina, quetiapina y amisulprida para los síntomas

depresivos (31-32). En el contexto latinoamericano, la guía chilena (8) señala a la olanzapina como el antipsicótico más eficaz en la reducción de síntomas negativos y en la mejoría sintomática global. Sin embargo, también opinan que no es posible dar una recomendación más certera, dada que existen pequeñas diferencias no significativas entre los estudios y en términos generales los resultados no son claros.

Con respecto a la dosis del antipsicótico de inicio de tratamiento. El consenso general es la utilización de dosis bajas, cercanas al umbral inferior del rango terapéutico. En esta dirección, actualmente se sabe que el paciente en un primer episodio tiene una respuesta más rápida y que también son más susceptible a los efectos adversos, por lo que no se justifican dosis alta y se opta por una titulación lenta de la dosis inicial del antipsicótico hasta conseguir eficacia antipsicótica. (6-8,26-29,15,18). Esto contradice la noción de “neuroleptización rápida”, que fundamentaba la instalación de dosis altas de antipsicóticos en el tratamiento de episodios agudos, de hecho, esta práctica ha generado una tasa mayor de efectos adversos. (8)

Si bien, es difícil establecer una dosificación estandarizada, algunos autores han propuesto rango de dosis aceptables como por ejemplo Jufe (18). La autora argentina propone como dosis inicial 5-15 mg de haloperidol o equivalente dosis de antipsicóticos, a la cual se llega paulatinamente a partir del seguimiento del paciente.

El tratamiento de la fase de continuación, o periodo de mantenimiento.

Inicia una vez logrado la remisión del 50 % de los síntomas que motivaron el inicio del tratamiento (6-8,26-29). Según Gabriel Jufe (18) persigue los siguientes objetivos: a) optimización de dosis b) prevención de recaídas (evitar de rehospitalizaciones) c) mejoría psicosocial e integración funcional a la comunidad. Para la mayoría de los autores

consultados la remisión es poco probable, de modo que lo esperable es mantener una remisión parcial. (6-8,26-29).

Actualmente existe un consenso en considerar que el tratamiento de continuación debe continuar con el mismo antipsicótico de la etapa inicial. Sin embargo, se recomienda que se optimice la dosis acorde a la respuesta terapéutica del paciente. (6-8,26-29) Si bien la mayoría de los autores o guías consultadas no proponen una dosis estandarizada, los autores de la guía canadiense (7) proponen una dosis de mantenimiento alrededor de 300-400 mg equivalentes de clorpromazina y/o 4 a 6 mg de Risperidona. En el contexto local, Gabriela Jufe (18) considera que la dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 2.5 mg de Haloperidol o equivalente dosis. En la misma línea, Leucht S et al (33) recomiendan a partir de un metaanálisis realizado en 2021, que dosis de hasta 2.5 mg de risperidona y/o equivalentes pueden ser suficiente en antipsicóticos de primera generación. Por otra parte, advierten que dosis inferiores puede precipitar recaídas. Ahora bien, en el caso de requerirse dosis altas para mantener la estabilización, la problemática es controversial, ya que por el momento no se dispone de evidencia sobre la eficacia y seguridad de dosis superiores a las propuestas por el fabricante, salvo que se constate una concentración baja de la droga en sangre (27).

En cuanto al tiempo del tratamiento farmacológico, actualmente existe un consenso casi total en considerar que el tratamiento de mantenimiento tiene una duración indeterminada (6-8,26-29). Por esta razón, algunos autores (7-26-27) recomiendan que esta etapa debe ser cuidadosamente planificada, ya que se debe tratar de mantener un equilibrio entre la eficacia del fármaco, los efectos adversos y la adherencia. Gabriela Jufe (18) señala que se trata de un momento ideal para prestar atención a los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la enfermedad y el rol de cada uno de los medicamentos utilizados en el

manejo de la sintomatología. Según los autores de la guía de la APA (6) el uso de medidas cuantitativas puede ser útil para evaluar sistemáticamente cada uno de estos ámbitos.

Algunas guías dan recomendaciones en el caso de suspender el tratamiento farmacológico, por ejemplo, la guía británica (27) considera que por lo menos se debe constatar dos años de ausencia de sintomatología y resalta que la suspensión del tratamiento farmacológico no implica la suspensión del seguimiento psicosocial y terapéutico acorde al protocolo de la guía NICE (23). Por otra parte, la guía RANZP (26) y las directrices canadienses (7) proponen considerar un tiempo estimado entre 2-5 años de tratamiento previo a la suspensión. En el contexto latinoamericana la guía chilena (7) recomiendan que, si se llegará a suspender el tratamiento farmacológico, esto no implicaría suspender el seguimiento por parte del médico.

Sobre esta controversia, algunas investigaciones han encontrado relaciones estadísticas entre la suspensión del tratamiento y el aumento de la tasa de recaídas. (34-35). Según los autores de la guía de la APA el tratamiento continuo con antipsicóticos parece aportar varios beneficios como menores riesgos de recaída (Bowtell et al. 2018; Goff et al. 2017; Hui et al. 2018; Kishi et al. 2019; Leucht et al. 2012; Thompson et al. 2018), rehospitalización (Tiihonen et al. 2018) y muertes (Bowtell y cols. 2018; Vermeulen y cols. 2017) (6.p85). Sin embargo, esta cuestión no está exenta de problemáticas, algunos pacientes presentan recaídas pese a realizar un tratamiento acorde y otros que discontinúa sus tratamientos tardan mucho tiempo en recaer. En definitiva, actualmente la terapia continua es la única estrategia eficaz para prevenir las recaídas (6-8,26-29).

Dado que el tiempo del tratamiento es indefinido, algunos autores (6,27,18) han estudiado regímenes de dosificación alternativos, como dosificación intermitente y dosificación acorde al reconocimiento de síntomas dianas. Sin embargo, ambos enfoques psicofarmacológicos no han resultado más efectivos que la dosificación ininterrumpida del

antipsicótico (35). Según Schatzberg & Memeroff posterior a la remisión del episodio inicial de psicosis, la interrupción de la medicación es controvertida y a menudo no se intenta. Cualquier decisión de este tipo debería tomarse a la luz de los estudios que muestran que la tasa de recaída es muy alta (Crow et al. 1986; Johnson 1985; Kane et al. 1982; Robinson et al. 1999) (13). Según los autores de la APA (6) investigaciones que usaron un umbral bajo de síntomas para detectar la recurrencia como el estudio de Gitlin et al (2001) informaron que la tasa de recaída en el primer año después de la interrupción de la medicación fue del 78%, y esta tasa había aumentado al 98% al final del segundo año.

Los antipsicóticos de liberación prolongada (LAI)

Ahora bien, uno de los principales problemas de la terapia continua es la adherencia. Ante esta problemática la estrategia más eficaz según los estudios son los antipsicóticos de depósito (36). Las directrices canadienses recomiendan valorar la eficacia del antipsicótico de acción prolongada, en un periodo de tiempo de 4-6 semanas, posterior a que la droga alcance su concentración estable en sangre, acorde a las indicaciones del fabricante (25).

Según Wang D et.al los LAI mejoran la tasa de adherencia y mantienen estable la biodisponibilidad del fármaco en mayor medida que los antipsicóticos orales. (18,34). Teniendo en cuentas estas cuestiones algunas directrices internacionales como la canadiense (25) y la británica (27) recomiendan considerar el LAI en etapas temprana de inicio del tratamiento. Ahora bien, más allá de las ventajas antes nombradas, debemos señalar que las investigaciones sobre eficacia entre los antipsicóticos orales y los de depósito no han encontrado diferencias en eficacia, aunque han ponderado una mayor adherencia a los controles médicos entre los usuarios (34). Según los autores británicos de la guía BAP esto permitiría abordar el tratamiento de pacientes que presentan trastorno por consumo de sustancia (patología dual) (27). Por otra parte, algunos autores consideran que

los usos de estos fármacos son fundamentales, dado que la prevención de recaídas en los primeros años de la enfermedad, es un factor clave que podría llegar a incidir en el pronóstico de la enfermedad (14,18,30).

Esquizofrenia Resistente.

Por último, al comprobarse la falla de dos ensayos antipsicóticos, el consenso actual es considerar a la enfermedad como resistente al tratamiento. (6-8,9-11,25-29,37-40). Reviste importancia considerar que uno de los ensayos fallidos puede ser retrospectivo (6,11,37-39).

En términos generales, las guías de prácticas clínica y los autores consultados coinciden en que la estrategia farmacología de primera línea es el inicio del tratamiento con clozapina. Ahora bien, más allá de la indicación de clozapina, varios investigadores advierten que la definición de esquizofrenia resistente ha variado con el tiempo, hecho que ha dificultado la clarificación de estrategias farmacológicas más allá de la clozapina (6-8,11,26-29,37-40).

Retomando el tratamiento con clozapina, hemos advertido que las directrices internacionales dan una serie de recomendaciones generales entre las que se encuentran: a) ponderar aspectos de accesibilidad y clínicos que hacen al paciente elegible para el ensayo (6-8,11,26-29); b) plan de dosificación estructurado que incluye dosaje de la droga, hasta alcanzar una dosis diana de 300-450 ng/ml (Aunque la eficacia se observa a menudo con una dosis de 300 a 450 mg/día, algunas personas pueden necesitar dosis más altas de clozapina, hasta una dosis diaria máxima de 900 mg, para obtener una respuesta completa) (6) c) monitoreo de efectos adversos que incluye seguimiento sanguíneo rutinario de glóbulos (6-7,10,25-29) d) complementar el tratamiento con fármaco coadyuvantes para evitar efectos adversos (6-8,11,26-29)

En cuanto a la eficacia antipsicótica esperable con la clozapina, existe un consenso en considerar una mejoría sintomática igual o superior a 20% determinado por escala PANNS (6-8,11-26-29). Sin embargo, el tiempo de valoración es discutible, algunos investigadores consideran que se debe evaluar la eficacia de igual manera que otros ensayos con antipsicóticos, es decir en un término de 4-6 semanas. (29) Sin embargo otros consideran que la eficacia se debe valorar en un término de 12 semanas (6-8, 26-28,37). El grupo TRRIP en base a un análisis exhaustivo de estudios publicados entre 1980-2016, aconseja evaluar la respuesta a la Clozapina a partir de los 3 meses (12 semanas) tomando como corte una mejora del 20 %. Por otra parte, el mismo grupo consideran pertinente también utilizar un criterio de respuesta más riguroso y cercano a la remisión, pero en un intervalo de tiempo mayor. En este caso, extienden el periodo de tiempo a 6 meses, consideran que los síntomas positivos o negativos deben ubicarse en un umbral mínimo y agregan como criterio funcional un deterioro leve según escala SOFA. (37) Otros autores han llegado a considerar hasta 12 meses como tiempo de espera para valorar el ensayo de clozapina (27). En el contexto argentino Gabriela Jufe considera que clozapina se puede valorar a las 12 semanas, a los 6 meses, y que incluso se han documentado en algunos casos mejoría sintomática a los 18 meses (18).

Por otra parte, el grupo TRRIP (37) y el consenso argentino de esquizofrenia resistente (11) recomienda que más allá del criterio temporal la valoración de la respuesta a Clozapina, debe tener en cuenta otros aspectos para comprobar su eficacia, a saber: a) Comprobar el 80% de la toma de la dosis prescripta b) monitorear en forma rutinaria los valores séricos de la droga, incluir controles sorpresivos y ponderar coeficiente norclozapina/clozapina (27) c) considerar variables que pueden alterar la concentración de la molécula a saber: hábito tabáquico, sexo biológico, cafeína, interacciones farmacológicas, estado clínico del paciente, edad mayor de 65 años.

Resistencia a la clozapina.

Un gran porcentaje de pacientes tratados con clozapina presenta resistencia, los distintos autores no se ponen de acuerdo en el porcentaje, algunos autores hablan de un 30-50 % de los pacientes (6-8,11) otras de un 40-70% (37-40). Según la asociación Canadiense de Psiquiatría un rango que comprende entre el 30-60 % no presenta una buena respuesta a clozapina (7). Sea cual fuera el número exacto, al parecer dos de cada tres pacientes presentan resistencia a la clozapina como monoterapia. Si se confirma la resistencia a la clozapina, una de las recomendaciones es potenciarla con otras moléculas, sin embargo, las directrices no son clara. (6,8,11,26-29,37-43) En general, la potenciación busca incrementar la eficacia antipsicótica de la clozapina, sin embargo, esto conlleva una mayor frecuencia de efectos adversos y otros inconvenientes que afectan al paciente y su familia (6-8,25-29,37-43).

La guía de la asociación estadounidenses, aborda escuetamente la resistencia a la clozapina y aclara que actualmente no existe evidencia sólida sobre la potenciación con otras moléculas en caso de falla terapéutica. Por otra parte, advierte que de ensayarse una potenciación debe tenerse en cuentas los efectos adversos y las interacciones metabólicas (6). También sostiene que el uso de TEC en combinación con clozapina ha dado resultados prometedores en algunos pacientes con síntomas graves como riesgo suicida, catatonia y/o condición médica grave. (6,11,37-38,42). Las directrices canadienses (7), en cambio son contundente en señalar que no se puede hacer ninguna recomendación en el caso de resistencia a la clozapina.

Otros guías (8,26-29) consideran que la potenciación es posible basándose en experiencias de casos individuales, pero advierte que no existen evidencias solidas que respalden dichas potenciaciones. Los autores de la guía chilena (8) y Siskind, D et al (43) han propuesto la optimización con varias moléculas como; Litio, Anticonvulsivantes (Ácido

Valproico, Lamotrigina), Antidepresivos. La última estrategia posible si la resistencia persiste, es el uso combinado de dos Antipsicóticos. Según Stah y Golberg (20) la potenciación de Clozapina con otro antipsicótico posee un nivel de evidencia débil y en general no se trata de una estrategia recomendable. Sin embargo, la única excepción a esta regla parece ser la utilización de aripiprazol como potenciador de la clozapina. En el contexto local, el autor argentino Hönig (41) concluye en una revisión realizada en el año 2019, que los antipsicóticos como potenciadores podrían aportar una mejoría leve, pero el nivel de evidencia es bajo y también señala que no existirá ninguna diferencia entre los diferentes tipos antipsicóticos.

Wagner et al (39) luego de haber realizado una revisión de opiniones de expertos involucrados en el grupo TRRIP (37) recomienda las siguientes estrategias de potenciaciones a saber: a) en caso de síntomas positivos refractarios potenciar con otro antipsicótico (amisulprida, aripiprazol) o usar TEC; b) ante la presencia de síntomas negativos refractarios: potenciar con un antidepresivo; c) ante la presencia de síntomas refractarios mixtos, potenciar con otro antipsicótico (aripiprazol, amisulprida) o usar TEC; d) en caso de ideación suicida refractaria potenciar con un estabilizante del ánimo (ácido valproico, litio, lamotrigina), un antidepresivo (citalopram/escitalopram o fluoxetina) o usar TEC; e) en caso de agresividad refractaria potenciar con un estabilizante del ánimo o con un antipsicótico.

El consenso argentino de esquizofrenia resistente señala algunas potenciaciones prometedoras. Comenta al respecto, los agentes más eficaces como potenciadores para los síntomas psicóticos fueron aripiprazol, fluoxetina y valproato de sodio. Por otra parte, señalan que los efectos prometedores de la fluoxetina y la paroxetina podrían estar mediados por un aumento de los niveles séricos de clozapina a través de la inhibición del citocromo CYP2D6. (11). Esto último permite señalar algunas líneas de investigación

actuales que se encuentran indagando la medicina personalizada (*Personalized medicine*), la cual tiene como finalidad optimizar los efectos de los tratamientos y minimizar los efectos adversos a partir del uso de drogas no psicotrópicas que modifiquen las enzimas hepáticas del metabolismo del citocromo (CYP) P450. (40)

En general se puede concluir que las estrategias de potenciación de Clozapina con otros antipsicóticos no están fundamentadas de manera convincente. Podríamos decir que una excepción es la combinación con aripiprazol, la cual es sugerida por Stahl (15). No obstante, hay que admitir que algunos pacientes pueden beneficiarse de la asociación de Clozapina con un segundo antipsicótico que pueda resultar complementario desde un punto de vista farmacológico. Por esta última razón, es fundamental considerar estrategias individuales de tratamiento en caso de resistencia a la Clozapina que contemplen los mecanismos de acción de cada uno de los fármacos. La guía británica recomienda que en caso de realizarse la potenciación con antipsicótico, la misma debe evaluarse en términos de eficacia en un periodo de 10 semana (27).

CAPÍTULO SEXTO

DISCUSIÓN & CONCLUSIONES

DISCUSIÓN.

La presente investigación se propuso como objetivo general explicitar el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia acorde a cada etapa clínica de su evolución. Para lograr dicha finalidad hemos desglosado esta problemática en objetivos subsidiarios, los cuales permiten dar cuenta de la complejidad del problema que abordamos.

Las guías de prácticas clínicas consultadas y los principales artículos de investigación concuerdan en abordar el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia a partir de tres grandes etapas a saber: a) etapa aguda; b) etapa de mantenimiento c) esquizofrenia resistente al tratamiento. Si bien cada etapa abarca objetivos distintivos, existe consenso en considerar como objetivos generales del tratamiento farmacológicos los siguiente a saber: a) maximizar la calidad de vida y el funcionamiento global de las personas, b) mantener la recuperación; c) reducir o eliminar la sintomatología (1,6-8,13-15,18,26-29). Por otra parte, debemos hacer notar que recientemente algunos estudios y/o investigadores (27,11,40-41) han problematizado la esquizofrenia ultrarresistente como un grupo de pacientes caracterizados por presentar resistencia al tratamiento con clozapina. Sin embargo, las guías analizadas (6-8,26-29) y la bibliografía consultada resaltan la escasa evidencia de estos conceptos y la necesidad conocer más sobre la etiología de la enfermedad para poder clarificar diferentes trayectos evolutivos de la enfermedad (6,8,14,18).

Uno de los objetivo sudarios de esta investigación consistió en describir el tratamiento psicofarmacológico inicial. Al respecto hemos evidenciado que los primeros

ensayos terapéuticos con antipsicóticos se encuentran bien definidos en términos temporales y evaluativos (6-8,15,18,26-29). Desde el punto de vista temporal, el estudio debe durar 4-6 semanas (6,8,18,26-29) o excepcional y solo considerados por una minoría de autores 8 semanas (7). En cuanto a la eficacia, el consenso es una remisión igual o superior al 50 % objetiva por escala PANNS o equivalente GCI entre otras (6-8,26-29).

Con respecto al criterio de elección de la droga, actualmente no existe un fármaco antipsicótico de primera línea (1,6-8,13-15,18,26-29). Parece que uno de los criterios fundamentales para elegir el fármaco es el perfil de efectos adversos del mismo (6,26-27,31). Por otra parte, actualmente existe un consenso en considerar que todos los antipsicóticos poseen la misma eficacia (6-7,14-15,18-19,26-29). Otra cuestión que hemos advertido sobre la elección del fármaco, es que las guías anglosajonas prefieren iniciar el tratamiento a partir de una elección consensuada con el paciente (6-7,23,26-27), mientras que las recomendaciones latinoamericanas prefieren iniciar el tratamiento con SGA, basándose en la tolerancia y el perfil de efectos adversos del fármaco. (8,29). Por otra parte, actualmente existen líneas de investigaciones que proponen el uso de LAI en etapas tempranas de la enfermedad, pero los resultados no son concluyentes por el momento (6-7,36).

En cuanto a la dosificación del fármaco, no existe una dosis estandarizada, aunque Gabriela Jufe propone iniciar con 5-10 mg de haloperidol o equivalente dosis en periodos agudos (18). Por otra parte, si existe un consenso en realizar una dosificación lenta (6-8,26-29) para evitar lo que antiguamente se conocía como neuroleptización del paciente (8). También es interesante señalar que durante esta etapa del tratamiento existe el consenso de considerar fundamental la valoración de la pseudoresistencia y el manejo de los efectos adversos (6-8,26-29).

Por último, la finalización del periodo agudo está determinada por el éxito del primer o el segundo ensayo antipsicótico y marca el inicio del periodo de mantenimiento. La descripción de este periodo forma parte del segundo objetivo secundario de este trabajo. La evidencia documentada al respecto, permite evidenciar que los objetivos que se persiguen son los siguiente: a) consolidar la remisión sintomática b) sostener o mejorar el nivel de funcionamiento o la calidad de vida del paciente c) evitar las recaídas o recurrencias, d) promover la recuperación e integración social y la búsqueda de objetivos personales (6-8,18,29). En cuanto a la duración esperable de este periodo de tratamiento, si bien existen algunas controversias, para la mayoría de los autores se trata de un periodo de tiempo indeterminado (6,8,28-29). Algunos autores han propuesto un tiempo de duración de 2-5 años para casos particulares. Sin embargo, no ofrecen criterios clínicos bien definidos para valorar a los candidatos a suspensión del tratamiento (7,18,26-27). Al parecer este tipo de problemática podría ser una línea de investigación de futuras investigaciones.

En términos generales, la evidencia continúa recomendando continuar el tratamiento con el antipsicótico que ha resultado eficaz en la etapa aguda por un periodo indefinido de tiempo. Esto último concuerda con la tendencia al déficit y la idea de cronicidad históricamente vinculada al síndrome esquizofrénico (12). De hecho, actualmente se piensa que cada periodo de reagudizaciones y/o recaídas representa una evolución deficitaria de la enfermedad (14,18,29).

Dado que el periodo de tratamiento tiende a ser indeterminado, existe el consenso en que a la dosificación del antipsicótico debe ser menor al periodo inicial (6-8,18,26-29). Aunque no se dispone de una dosis estándar, Gabriela Jufe (18) propone 2.5 mg de haloperidol y Leucht, S et al. (33) proponen 2.5 mg de risperidona o equivalente dosis. Los estudios de seguimiento de pacientes con dosificación intermitente o dosificación acorde a

síntomas diana, no son recomendables por sus altas tasas de reagudaciones y/o recaídas (6,8,26-29,33-35). Sin embargo, es importante señalar que la investigación del tratamiento de mantenimiento por largos periodos de tiempo ha sido poco estudiada (6,8,18,26-28).

Otras cuestiones que reviste vital importancia y transcendencia en esta etapa para la mayoría de las investigaciones es el manejo de los efectos adversos, la retirada de medicación adyuvante y el seguimiento minuciosos de las condiciones clínicas de los pacientes (6-8,26-29). En términos generales, esta etapa debe ser planificada, dinámica y flexible, para adaptarse a las condiciones cambiantes de un tratamiento indefinido. En conclusión, se debe buscar establecer un equilibrio entre la adherencia al tratamiento farmacológico y la adaptación psicosocial del paciente a la vida diaria. Por otra parte, la suspensión del fármaco es poco probable, y no es recomendable (6-8,26-29).

Para finalizar, el último objetivo que no hemos propuesto es la descripción del tratamiento de la esquizofrenia resistente. Al respecto hacemos notar que según las guías internacionales (6-8,11,26-29,) y los estudios abordados (9,37-42), actualmente consideran la resistencia posterior a dos ensayos fallidos con antipsicóticos, excluida la clozapina. Esto contradice algunos abordajes antiguos que determinaban la resistencia a la terapéutica posterior a tres ensayos fallidos. (3-4,17) Con respecto al antipsicótico de elección, la clozapina continúa siendo el tratamiento de elección (6-9,11-26-29,37-40). Con respecto a su modalidad de dosificación se considera pertinente realizar una titulación lenta, actualmente bien estandarizada en la mayoría de los estudios (6,8,15,18,27-28). El objetivo es lograr una respuesta antipsicótica y evitar reacciones adversas potencialmente mortales como la agranulocitosis, la constipación, la miocarditis y otras miocardiopatías (6-8,26-29,11).

Un aspecto relevante, donde existe discrepancia, es el corte evaluativo del ensayo, para algunos autores el tiempo de evaluación debe ser el mismo que para otros

antipsicóticos (29). Sin embargo, la mayoría de los autores consideran evaluar la clozapina al cabo de los 3 meses (6,7,26-28,11,37). En el contexto nacional, Jufe sostiene que se han documentado casos individuales de mejoría sintomática con la clozapina, incluso a los 18 meses de iniciado el ensayo (18)

Con respecto a la resistencia a la clozapina, el porcentaje de pacientes que no responde al tratamiento no es claro (3,6-11,18,26-29,37-41), se han propuesto varias cifras que oscilan entre un 30-60 % (17). Recientemente, algunos autores han acuñado el término esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con clozapina (11,41). Sin embargo, para la mayoría de los autores, no se posee evidencia sólida de que se trate de un grupo específico de pacientes o un subtipo específico del síndrome esquizofrénico. Por el momento, el término es polémico y hasta que no se clarifique la etiopatogenia de la enfermedad, no parece posible que se establezca una distinción tajante entre esquizofrenia resistente y ultrarresistente (11,37-40).

Más allá de la polémica conceptual, las guías internacionales y los diferentes autores continúan señalando con un nivel de evidencia bajo la potenciación de la clozapina. (6,8-11,15,17-18,26-29,37-41) En términos generales estas estrategias se basan en casos individuales y en algunas revisiones sistemáticas. Recientemente, Wagner, E et al. (39) ha propuesto unas series de estrategias de potenciación acorde a cada tipo de resistencia. Estas estrategias se distancian de la poca claridad de las recomendaciones de las guías internacionales e impresionan acercarse al esquema propuesto hace años por la guía PORT (10). Una cuestión de gran relevancia sobre el manejo de la resistencia, es que autores como Foster & King (40) actualmente están proponiendo nuevas líneas de investigación para potenciar los efectos de los antipsicóticos por medio de fármacos moduladores del sistema citocromo p450, en lo que han dado en llamar medicina personalísima.

A lo largo de este recorrido hemos podido corroborar parcialmente nuestra hipótesis. En esta dirección, hemos podido evidenciar como el tratamiento de la esquizofrenia continúa enmarcándose en estrategias farmacológicas fundadas en antipsicóticos. De modo que, el tratamiento inicial y la etapa de continuación depende en gran medida de la eficacia antipsicótica de los primeros ensayos farmacológicos. Por otra parte, la resistencia al tratamiento convencional es muy común. De modo que, la esquizofrenia resistente al tratamiento es una etapa esperable en muchos pacientes. Ante esta eventualidad, la clozapina continúa siendo el antipsicótico de primera línea. Sin embargo, no hemos podido comprobar que exista una estrategia farmacológica de segunda línea, basada en la evidencia, ante la falla terapéutica de la clozapina. En efecto, su potenciación, aun hoy después de varios años de documentarse la resistencia a la clozapina, sigue siendo un tema de discusión y debate.

CONCLUSIONES.

Pese a que se han llevado a cabo incontables investigaciones sobre el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, todavía hoy resulta poco probable obtener una remisión sintomática de la enfermedad. De hecho, cada vez es más evidente que la etiología de la enfermedad es multifactorial, y que un abordaje centrado únicamente en la farmacoterapia dista mucho de lograr los objetivos que se propone.

Si bien el tratamiento farmacológico ha permitido la desinstitutionalización de miles de paciente y mejorando su calidad de vida, muchos de las esperanzas que se depositan en los fármacos se han diluido con el pasar de los años. Desde la aparición de los primeros antipsicóticos hasta la actualidad, no ha habido grandes avances en la eficacia de los antipsicóticos, a excepción de la clozapina, la cual actualmente se encuentra reservada para los casos de esquizofrenia resistente.

Las investigaciones que se han suscitado en las últimas dos décadas han permitido precisar los límites y posibilidades de los antipsicóticos, demostrando las intrincadas relaciones entre sus propiedades y el uso clínico. En efecto, el mecanismo de acción, el perfil de efectos adversos y la forma de presentación son elementos centrales que se deben ponderar al iniciar un tratamiento farmacológico, en el cual actualmente hemos comprendido que el paciente debe participar activamente.

Por otra parte, la manera en que los pacientes responde a la terapéutica farmacológica parece haber determinado la manera en que entendemos las diferentes etapas del tratamiento. En efecto, actualmente asumimos que los pacientes que responden a los primeros ensayos antipsicóticos se deban mantener en monoterapia mientras que aquellos que presentan dos fallos terapéuticos deban ser categorizado como resistente y por ende iniciar un tratamiento con clozapina.

El enfoque terapéutico de la esquizofrenia resistente no parece haber sufrido grandes modificaciones en los últimos años. De modo que, la esquizofrenia resistente sigue siendo el terreno propio de la clozapina, el antipsicótico más eficaz conocido por el momento. Pese a esto, la resistencia al tratamiento con clozapina sigue siendo común y por el momento no se dispone de estrategias basadas en la evidencia para estos casos. Las estrategias de potenciación continúan fundamentándose en estudios individuales y en pocos casos documentados.

Pese a todas estas problemáticas, el recorrido de la farmacoterapia de la esquizofrenia no ha sido en vano, hoy en día es una de las estrategias fundamentales en el tratamiento de la enfermedad y sus vicisitudes han posibilitado la emergencia de nuevas líneas de investigación como: la problematización del concepto de esquizofrenia ultra resistente al tratamiento, la posibilidad de desarrollar una medicina basada en fármacos que potencien los efectos de los antipsicóticos a partir de la modificación del sistema

citocromo p450, el papel de los LAI en la terapéutica inicial o en la prevención de recaídas y el estudio a largo plazo en la vida real de pacientes en etapas de mantenimientos. De modo que, esperamos que en el futuro estas líneas de investigaciones aportaren respuesta a muchas preguntas que todavía no podemos responder.

En definitiva, sostenemos a partir de esta investigación que el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se trata de un campo complejo y problemático íntimamente vinculado a la escasa comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad. Pese a ello, hemos logrado sistematizar con el correr de los años, algunos criterios que nos ha permitido avanzar en su terapéutica, de un paso a la vez.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1-Sadock.BJ, Sadock VA, Ruiz P. Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta y psiquiatría clínica. Kaplan and Sadock.11ª edición. Barcelona: WolkerKluwer; 2015.
- 2-Jufe G. Evolución de los antipsicóticos y de su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. ¿Qué hay de nuevo, viejo? Vertex Rev. Arg. de Psiquiat. 2020; 31(150): 165-171.
- 3-Elizagarte.E, Sánchez.P, Ezcurra.J. La esquizofrenia refractaria. 1ª edición. Alava: Iksager ediciones; 2011.
- 4-Quinteros J, Barbuero del Cura E, López-Ibor M.I, López-Ibor J.J. La revisión del concepto de esquizofrenia resistente al tratamiento. Actas Esp Psiquiatría. 2011;39(4):236-50.Disponible en: http://www.clinicadoctorquintero.com/publicaciones/3_LA-EVOLUCION-DEL-CONCEPTO-DE-ESQUIZO-RESISTENTE-AL-TTO_2011.pdf
- 5-OMS. Organización Mundial de la Salud. Esquizofrenia. Ginebra: OMS; 2022 (acceso 10 de marzo de 2025). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- 6-Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabai, R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia.The American journal of psychiatry. 2020; 177(9): 868–872. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- 7-Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M, LRCP&SI, FRCP. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. La Revue Canadienne de Psychiatrie. 2017; 62(9): 604-616. Disponible en: DOI: 10.1177/0706743717720448
- 8-Ministerio de Salud Chile (MINSAL). Guía clínica del MINSAL gobierno de Chile para el tratamiento de personas desde el primer episodio de esquizofrenia. Santiago: MINSAL;2017.Disponible en: https://www.normassalud.com/documentos/chile/guía_esquizofrenia_2017.pdf
- 9-Barquero Madrigal A. Esquizofrenia resistente al tratamiento ¿hemos tomado una decisión? Rev Chil Neuropsiquiatr.2017; 55(2): 85-92.
- 10-Heimann Navarra C. Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales. Rev.Asoc.Esp.Neuropsiq. 2015; 35(125): 79-91. Disponible en: doi:10.4321/S0 211-57352015000100008
- 11-Corrales A, Vilapriño Duprat M, Benavente Pinto C, Garay C, Corral R, Gargalloff P R, Goldchluk G, et al. Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. Vertex Rev Arg Psiquiatría. 2021; 32(154): 49-85. Disponible en: <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>
- 12-Huertas R, Novella E. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. Clínica y Salud. 2010; 21(3): 205-219. Disponible en doi: 10.5093/cl2010v21n3a1.
- 13-American Psychiatric Association. (APA). DSM V. Manual diagnóstico y estadísticos de los trastornos mentales. 5ª edición. Buenos Aires: Panamericana; 2018.
- 14-Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. Fifth edition. Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2017.
- 15- Sthal SM. Psicofarmacología esencial de Sthal. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas.5 edición. Madrid: Aula Medica; 2023.

- 16-Organización Panamericana de la Salud (OPS) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem (CIE 10). Ginebra: OMS; 1992 (consultado el 10 de marzo de 2025). Disponible en: <https://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume1.pdf>
- 17-Elizagarate E, Sánchez P, Ojeda del Pozo N, Ezcurra J, Mendiola N, Napal O, et al. Estrategias terapéuticas en la esquizofrenia refractaria o esquizofrenia resistente a tratamiento (Informe nº Osteba D-12-04). Departamento de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco; 2012. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=745996>
- 18-Jufe GS. Psicofarmacología Práctica. 5 edición. Buenos Aires: Polemós; 2023.
- 19-Battafarano, MN. Guía clínico-practica de Psicofarmacología. Buenos Aires: Akadia; 2018.
- 20-Goldberg JF, Stahl SM. Practical Psychopharmacology Translating Findings from Evidence-Based Trials into Real-World Clinical Practice. United Kingdom: Cambridge University Press; 2021.
- 21-Jufe GS, Wikinski S. El tratamiento farmacológico en Psiquiatría: indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2017
- 22-Santo Gómez J.L. y Plaza Rubio S. Esquizofrenia Resistente al Tratamiento. Boletín farmacológico de Castilla-la mancha. 2005; 16(2). Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/boletin_2_2015.pdf
- 23- National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia. (NICE guideline CG178). 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>
- 24-Ruiz Doblado S, Baena Baldomero A, Espárrago Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. Psiquiatr Biol. 2010; 17(3): 96-101. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-pdf-S1134593410000448-S300>.
- 25-Inchauspe Aróstegui J A, Valverde Eizaguirre M A. Creer en la clozapina: fe y evidencias. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. 2018; 38(133): 239-262. Disponible en: doi: 10.4321/S0211-57352018000100013
- 26-Galletly Ch, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2016; 50(5): 1-117. Disponible en: <https://www.ranzcp.org/getmedia/da6dfec5-e31f-4d26-951b-dae8b1cdf777/schizophrenia-cpg.pdf>
- 27-Barnes T RE, Drake R, Paton C, Cooper S J, Deakin Bill, Ferrier I N, et al. Evidence-based guidelines for The pharmacological treatment of Schizophrenia: recommendations from the British association for psychopharmacology. (BAP). Journal of psychopharmacology. 2019; 34(1): 1-76. Disponible: DOI: 10.1177/0269881119889296 journals.sagepub.com/home/jop.
- 28-Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W: Clinical practice guideline: Schizophrenia. Dtsch Arztebl Int. 2020; 117: 412–9. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0412

- 29-Escamilla-Orozco R I, Becerra-Palars C, Armendáriz-Vázquez Y, Corlay-Noriega I S Y, Herrera-Estrella M A, Llamas-Núñez R E, et al. Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gac Med Mex*. 2021; 157(4): 1-12. Disponible en: DOI: 10.24875/GMM.M21000501
- 30-Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults With Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2020; 18(4): 443-455. Disponible en: doi: 10.1176/appi.focus.18306.
- 31-Le Bail S, Mouden J, Gaillard M, Dupouy J. Clinical practical guide for the management of an acute psychiatric crisis in primary care: A meta-review of systematic literature. *La Presse Médicale Open*. 2023. 4 (2023). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lpmope.2023.100043>
- 32- Bai Z, Wang G, Cai S, Ding X, Liu W, Huang D, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: A network meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2017; 185(july 2017):73-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.012>
- 33-Leucht S, Bauer S, Sifakis S, Hamza T, Wu H, Schneider-Thoma J, et al. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2021; 78(11): 1238-1248. Disponible en: doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2130
- 34-Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 8 (8): CD008016. Disponible en: doi:10.1002/14651858.CD008016.pub3.
- 35-Ostuzzi G, Vita G, Bertolini F, Tedeschi F, De Luca B, Gastaldon Ch, et al. Continuing, reducing, switching, or stopping antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders who are clinically stable: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2022; 9(8): 614-624. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00158-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00158-4)
- 36-Wang D, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Qin M, Wu H, Zhu Y, et al. Efficacy, acceptability and side-effects of oral versus long-acting-injectables antipsychotics: Systematic review and network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2024; 83: 11–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.03.003>
- 37-Howes, O D, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry*. 2017; 174(3): 216–229. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- 38-Pizarro-Galleguillos B, Waissbluth O, Cavieres A, Moya P R, Bustamante L. Esquizofrenia resistente: Definiciones e Implicancias del concepto de Esquizofrenia Resistente a tratamiento. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*. 2019; 57(4): 394-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272019000400394>

39-Wagner E, Kane J M. Correll Ch U, Howes O, Siskind D, Honer W G.et al. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia-Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. Schizophrenia Bulletin. 2020; 46 (6): 1459–1470. Disponible en: doi:10.1093/schbul/sbaa060.

40-Foster A, King J. Antipsychotic Polypharmacy. Focus. 2020; 18(4): 375–385. Disponible en:doi: 10.1176/appi.focus.20190047

41-Hönig G. Abordajes para el tratamiento de la esquizofrenia que no responde a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente: revisión de la evidencia. Vertex Rev. Arg. de Psiquiat. 2019; 30(143): 36-45. Disponible en: <https://revistavertex.com.ar/ojs/index.php/vertex/article/view/239>

42-Grover S, Sarkar S, Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: a systematic review and meta-analysis. Acta Neuropsychiatr.2023; 35(2): 65-75. Disponible en:doi:10.1017/neu.2022.30.

43-Siskind D J, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, Kisely S. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2018; 52(8): 751–767. Disponible en:<https://doi.org/10.1177/0004867418772351>