

## IPAP Algoritmo para el tratamiento de la Esquizofrenia

*Traducido por Claudia Epelbaum MD, Harvard Medical School.*

### 1: Diagnóstico de Esquizofrenia o de Trastorno Esquizoafectivo.

Es importante considerar el diagnóstico preciso antes de iniciar un tratamiento con psicofármacos. En pacientes que se presentan con síntomas de psicosis, el diagnóstico diferencial generalmente se realiza entre esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y enfermedad bipolar, pero puede también incluir a la psicosis inducida por alcohol u otras drogas, psicosis de causa no específica y a varios cuadros psicóticos de origen orgánico. También otros tipos de psicosis deben ser consideradas al momento de establecer un diagnóstico.

Este algoritmo está enfocado al tratamiento de aquellos pacientes que cumplen los criterios para esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo según lo establecido en el DSM-IV y el ICD10. A veces puede ser complicada la aplicación de estos criterios en la práctica clínica.

La diferenciación entre trastorno esquizoafectivo y enfermedad bipolar es generalmente difícil al menos durante los primeros episodios. Existen factores genéticos y biológicos que se superponen en los tres trastornos lo cual explica la dificultad que se presenta al tratar de categorizar a los pacientes dentro de un diagnóstico en particular.

De acuerdo al enfoque de este algoritmo, los pacientes que en la presentación clínica en el momento de la evaluación presentan un cuadro compatible con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y sin historia previa de enfermedad bipolar, deberían recibir similares dosis y tipo de medicación antipsicótica. (Evidencia categoría B). Puede haber una diferencia en cuanto al uso de drogas para el tratamiento de trastornos afectivos y esto será motivo de discusión en futuros pasos del tratamiento.

### 2: Considerar los aspectos críticos iniciales o prevalentes que influyen el manejo y la elección de psicofármacos (aquí y en los próximos párrafos)

Uno de los principios de este algoritmo es que el médico debe considerar los aspectos críticos que aparecen al inicio o durante el curso del tratamiento antes de poder tomar una decisión definitiva en cuanto al tratamiento del cuadro agudo siendo este último la base del tratamiento a largo plazo. Estas consideraciones iniciales pueden modificar las pautas que guían el tratamiento en situaciones no complicadas. Se consideran varios aspectos que serán explicados con detalle en A-H.

#### A: Alto riesgo de suicidio

Pacientes que al momento de la entrevista expresan la intención de suicidarse necesitan ser tratados en un ambiente en el cual estarán a salvo, sin la posibilidad de intentar suicidio y en el cual puedan recibir un tratamiento farmacológico adecuado. (Jacobs et al. 2003).

La Clozapina debe ser considerada en el caso de pacientes psicóticos suicidas. (Evidencia nivel B). El estudio InterSePT (Meltzer et al. 2003) demostró que la Clozapina reduce el riesgo de intentos de suicidio y de hospitalizaciones preventivas en un 25% de los casos, en el curso de 2 años, en comparación con la Olanzapina, en pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo que presentaban un alto riesgo de suicidio definido como: intento de suicidio u hospitalización para prevenir suicidio en los 3 años previos. El estudio fue al azar, con doble ciego y con la participación de un panel de expertos independientes que observaban la aparición del suicidio. Observaron que el agregado de antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo, no demostró la ventaja obtenida por la clozapina. La FDA evaluó esta evidencia,

junto con otros estudios que arriban a la misma conclusion, y aprobó la indicación del empleo de la clozapina para la reducción del riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. El diseño de este estudio no permitió determinar si la olanzapina o las visitas frecuentes con el equipo de salud (similar en ambos casos) tuvieron algun beneficio en forma aislada o en combinacion con otros psicofarmacos en la reducción del riesgo de suicidio.

Los pacientes en los que estarían indicados el tratamiento con clozapina son aquellos que ya han realizado intentos de suicidio ,cuando estaban siendo tratados con otras medicaciones; los que son capaces de seguir las pautas del tratamiento y monitoreo y que no poseen ninguna contraindicación para el uso de Clozapina. No hay clara evidencia de que la clozapina ofrezca una ventaja con respecto a pacientes suicidas que nunca habían sido tratados con otros antipsicóticos (por ejemplo: primer episodio). De todas maneras, es importante tener en cuenta que el índice de suicidios es más alto en los primeros años de la enfermedad.

La dosis y el tiempo utilizado para incrementar la dosis debe ser individualizada de acuerdo a la tolerancia de cada paciente. La dosis de clozapina en pacientes cuya psicosis remision con otras medicaciones es más baja que aquella recomendada para pacientes que no respondieron y presentaron síntomas productivos con medicaciones previas. La dosis es usualmente 150-300 mg/día en el primer grupo y 300-500 mg/día, en aquellos pacientes resistentes al tratamiento con otros antipsicóticos. En ocasiones se necesitan dosis de hasta 900 mg/día. Cuando es posible, se recomienda utilizar la clozapina como monoterapia. No hay evidencia que demuestre que el agregado de antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo mejoran la acción de la clozapina para reducir el riesgo de suicidio. Interrumpir el tratamiento con clozapina, incluso cuando el paciente deja de expresar su potencialidad suicida, acarrea un riesgo muy alto de una recurrencia del riesgo de suicido ,como el previo al inicio del tratamiento.

En el estudio InterSePT, los beneficios de clozapina por sobre la olanzapina fueron mas evidentes luego de 3 meses de tratamiento. Es muy probable que la misma ventaja relativa pueda ser demostrada con el resto de los antipsicoticos. El riesgo de suicidio debe contemplarse en un balance riesgo- beneficio teniendo en cuenta los efectos adversos de la clozapina, incluyendo el riesgo de agranulocitosis. Si la clozapina resulta insuficiente para reducir la posibilidad de suicidio de un paciente, la terapia electroconvulsiva o posiblemente antidepresivos deberian considerarse como coadyuvantes para incrementar la efectividad del tratamiento.

Si el paciente se niega al tratamiento con clozapina o es incapaz de tolerar esta medicación, no existe una evidencia que guíe la elección de algun antipsicótico en particular por sobre el resto. Los atípicos serían superiores a los típicos basados en la mejor tolerancia, una efectividad superior, su efecto en la depresión y por una más alta adherencia al tratamiento.

## **B: Catatonía o Síndrome neuroléptico maligno**

El médico debe distinguir entre catatonía y síndrome neuroleptico maligno.

### **Catatonía :**

Es un síndrome raro de encontrar en pacientes que cumplen criterios para el diagnóstico de esquizofrenia. Catatonía se encuentra más frecuentemente en pacientes con manía, depresión o enfermedades sistémicas. Se identifica por la presencia de dos o más síntomas motores como estupor, inmovilidad, agitación y flexibilidad cerea que duran 24 horas o más. El primer tratamiento consiste en altas dosis de benzodiazepinas o barbitúricos. Lorazepam intravenoso ( 1mg repetido luego de 5 min) o diazepam (5 mg) deberían disminuir los síntomas motores en 10-15 minutos. Frecuentemente se puede observar una disminución dramática de todos estos síntomas motores . Si la catatonía se reduce entonces se recomiendan lorazepam o diazepam oral para completar el tratamiento; en general dosis altas como por ejemplo 4-16mg de lorazepam diario. El síndrome tendría que resolverse de manera completa en 2 a 4 días.

En los casos ,probablemente <20%, en que las benzodiacepinas no sean efectivas, la terapia electroconvulsiva TEC es el tratamiento de elección. Los parámetros de TEC incluyen electrodos bitemporales y convulsiones diarias por 3 a 4 días. (Evidencia Nivel B).

### **Síndrome Neuroléptico Maligno: (SNM)**

*(con la colaboracion del Dr. Ronald Gurrera MD. Harvard Medical School.)*

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) se caracteriza por un incremento en el tono muscular, un aumento en la creatinina kinasa plasmática (PCK), hipertermia, hiperactividad , labilidad del sistema autonómico, y una alteracion en el nivel de conciencia o claridad mental. En general es el resultado de una reacción idiosincrática al tratamiento con un neuroléptico típico por ej: haloperidol, pero puede ocurrir con neurolépticos con bajo riesgo de síntomas extrapiramidales como por ejemplo la olanzapina. Los síntomas extrapiramidales pueden ser menos marcados o severos en casos de SNM asociados a neurolepticos atípicos comparado con casos asociados a neurolépticos típicos. Si se diagnostica SNM, el manejo debe incluir: 1) discontinuar TODOS los antipsicóticos;2) evaluación del balance acuoso y deben recibir hidratación adecuada; 3) agregado de una benzodiacepina, por ej. 1-2 mg loracepam IM o IV, si los signos persisten o empeoran luego de los pasos 1 y 2. Si los síntomas no remiten luego de los pasos 1, 2 y 3 entonces se considera agregar bromocriptina o dantroleno. Al elegir entre estas opciones, algunos expertos han preferido emplear el dantroleno para casos severos en los cuales el incremento en el tono muscular es lo predominante, y la bromocriptina en casos severos en los cuales la alteración de la funcion mental es el signo mas prominente. (Shalev et al, 1991). La dosis de bromocriptina es habitualmente entre 2.5-5 mg (vía oral) PO o por sonda nasogástrica tres veces al día (sin exceder un total de 30 mg/día) (Caroff et al. 1998). La dosis de dantroleno es 1 mg/kg IV cuatro veces al día. Terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser de ayuda e incluso necesaria para prevenir decesos cuando las recomendaciones previas resultan insuficientes.

El razonamiento que sustenta estas decisiones es que el dantroleno es un bloqueante del receptor muscular ryanodina (músculo estriado, reticulo sarcoplasmático, canal cálcico), y bromocriptina es un agonista dopaminérgico con actividad central. A pesar de esta información, uno debe tener en cuenta que ambos agentes son potencialmente tóxicos y que hay evidencia que plantea que su uso es contradictorio . A continuación mencionamos estudios que indican que estos agentes tienen algún beneficio [Kellam, 1987, Rosenberg and Green, 1989], ningun beneficio [White and Robbins, 2000], o un efecto adverso al deseado [Rosebush et al, 1991] en el tratamiento de casos agudos de SNM. En la más amplia revisión al día [Sakkas et al, 1991]encontró que los efectos del dantroleno y la bromicriptina son inconsistentes, similar a lo observado en trabajos previos .

El tratamiento con antipsicóticos va a ser necesario en la mayor parte de los casos luego que el estadio agudo se resuelva. Se recomienda un intervalo de 1-2 semanas antes de recomenzar la utilización de antipsicóticos. El tratamiento debe realizarse con una medicación con mínimos efectos extrapiramidales, por ejemplo: quetiapina o clozapina. Cuando se recomienza el tratamiento hay una alta posibilidad de recurrencia del síndrome neuroléptico maligno.

### **C: Agitación severa o violencia**

La resolución de problemas relacionados con la agitación severa, violencia o rechazo a tomar medicación oral, siempre precede al tratamiento de la psicosis aguda per se. La combinación de haloperidol y loracepam es la forma más común de tratamiento y es mejor que cualquiera de esas medicaciones por separado. Cuando estas se administran juntas, los síntomas extrapiramidales aparecen en menos del 5% de los pacientes. (Battaglia et al, 1997; Garza-Trevino et al, 1989): No deben administrarse habitualmente las drogas anticolinérgicas.. El régimen comunmente utilizado es 2 to 5 mg de haloperidol combinado en la misma jeringa con 2 mg de loracepam, administrados intramuscular cada 1/2- 1.0 hora, hasta 3 dosis (Hughes, 1999; Hymen, 1994). Se debe considerar también el uso de olanzapina o ziprasidona intramus-

cular ya que presentan un bajo riesgo de extrapiramidalismo. Estudios abiertos y también controlados indican que estas medicaciones son mejor toleradas que el haloperidol administrado separadamente (Lesem et al, 2001; Wright et al, 2001; Daniels et al. 2004), y tienen similar o posiblemente mayor eficacia. A pesar de esta información, cuando el haloperidol se combina con loracepam, la ventaja de los nuevos agentes en relación con el extrapiramidalismo disminuye y puede no justificar el costo adicional. Nuevos estudios a largo y corto plazo serán necesarios para establecer este último punto. Los pacientes que tienen historia de extrapiramidalismo, especialmente reacciones distónicas, deben recibir preferentemente uno de los nuevos antipsicóticos.

#### **D: Baja o nula adherencia al tratamiento**

Una característica común a una alta proporción de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo es la baja o nula adherencia al tratamiento. (Evidencia Nivel A). Este problema es mayor con antipsicóticos típicos que con los atípicos pero es también usual en pacientes tratados con atípicos. Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada están claramente indicados en las situaciones en las que es altamente probable que los pacientes no esten tomando la medicación en la manera prescrita y por lo tanto tengan una exposición subterapéutica. (Evidencia Nivel A).

Aunque la evidencia publicada para la risperidona inyectable de acción prolongada es escasa, sería razonable esperar que tengan similares ventajas con respecto a los neurolépticos típicos en cuanto a la incidencia de extrapiramidalismo (la cual es baja con risperidona) y efectos cognitivos similares a los obtenidos con administración oral. (Evidencia Nivel C). Un estudio controlado (Kane et al, 2003) evaluó a 461 pacientes levemente enfermos (CGI promedio de 3), con capacidad de cooperar y de otorgar un consentimiento informado, para participar en un estudio de 12 semanas de duración. El 67% de los pacientes con risperidona inyectable abandonaron el estudio (15%) durante el período inicial con risperidona oral y el 52% en algún momento luego de la primera inyección. El uso de risperidona de acción prolongada requiere una superposición con la medicación oral de por lo menos 3 semanas de duración hasta que los niveles sanguíneos de risperidona inyectable sean los adecuados. Esto último es una desventaja en comparación con la forma inyectable de los neurolepticos atípicos, pero no presenta mayor inconveniente en pacientes hospitalizados, que quieren cooperar o que reciben las medicaciones administradas por miembros de la familia u otros trabajadores de la salud. Esta formula puede ser difícil de usar en pacientes con síntomas severos, que no cooperan con el tratamiento y con poca aceptación de su necesidad de tratamiento. Los neurolépticos típicos pueden ser necesarios, al menos en el inicio. Si estos resultan efectivos, el cambio a risperidona inyectable puede ser un paso más para incrementar la adherencia al antipsicótico atípico administrado oralmente. (Evidencia Nivel A). En condiciones ideales la medicación utilizada durante las primeras tres semanas debería ser la risperidona oral, junto a la risperidona inyectable, sin embargo otras medicaciones también pueden cumplir la función efectivamente. (Evidencia Nivel C). Una desventaja de la forma inyectable es que debe ser administrada cada dos semanas mientras que el haloperidol decanoato requiere administración solamente una vez por mes. La Risperidona de acción prolongada 25, 37.5 or 50 mg cada 2 semanas debería ser equivalente a 4-6 mg/día de risperidona oral. (Evidencia Nivel B). El precio de la risperidona inyectable es mucho mayor que el del haloperidol decanoato pero es comparable al de la olanzapina oral. La falta de adherencia lleva a una mayor frecuencia de rehospitalizaciones por lo tanto es esperable que la risperidona de acción prolongada va a ser efectiva en cuanto a costo-beneficio debido a la reducción en el número de días en el hospital a lo largo del tiempo. Va a ser necesaria realizar investigaciones adicionales acerca de esta nueva herramienta para el tratamiento de un subgrupo de pacientes con esquizofrenia para determinar el grado en el que la risperidona inyectable debe reemplazar a los neurolépticos típicos de acción prolongada como primera elección en los casos en los que una droga de larga acción sea indicada.

## **E: Síntomas de Depresión o Manía**

### **Síntomas de Depresión:**

La depresión en la esquizofrenia puede ser difícil de distinguir de los síntomas negativos. La baja energía, falta de motivación, anhedonia, y afecto chato, son característicos de los síntomas negativos. Los sentimientos de tristeza, desesperanza, baja autoestima, ideas suicidas y síntomas vegetativos como por ej: pérdida del apetito, trastornos del sueño son indicativos de depresión. Los pacientes con síntomas clínicamente significativos de depresión que no mejoran en el curso del tratamiento con antipsicóticos, pueden recibir como prueba un antidepresivo, pero existe poca evidencia de los resultados y solamente muestra una efectividad en alrededor del 25% de los casos. Whitehead et al (2003) revisaron 11 estudios reducidos, randomizados, controlados y concluyeron que la literatura disponible es de baja calidad. "La proporción mejorada en el grupo tomando el antidepresivo fue del 26% (95% de margen de confianza 10-42%) más alto que en el grupo placebo. En cuanto a la efectividad de los antidepresivos los resultados son pobres en aquellos con esquizofrenia y depresión y pueden ser explicados por sesgos en la publicación, con una tendencia a publicar más frecuentemente los resultados positivos que negativos. (Evidencia Nivel A). Los antidepresivos tricíclicos han sido encontrados útiles para el tratamiento de la depresión que aparecen luego de la resolución de los síntomas psicóticos. (Evidencia Nivel B). No existen estudios controlados que apoyen el uso de ISRS en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos y que experimentan, lo que se llama depresión post-psicosis; sin embargo los ISRS en estos casos son utilizados ampliamente.

### **Síntomas de manía:**

Dos estudios controlados han encontrado que el agregado de ácido valproico a los antipsicóticos en casos de manía aguda en que predomina la alteración de la conducta (excitación psicomotriz, grandiosidad) reduce el tiempo necesario para controlar estos síntomas. Sin embargo, la diferencia entre placebo y valproato es máxima luego de varias semanas y aparenta desvanecerse al aproximarse la 5-6ta semana. (Wassaf et al. 2000, 2001; Casey et al, 2003). Los beneficios del rápido control de los síntomas son bastante importantes por el tema de la seguridad de los pacientes y de los trabajadores de la salud, y por lo tanto puede justificar el costo adicional de los agentes utilizados para el tratamiento de la manía. Son todavía necesarios estudios para determinar la efectividad de suspender el ácido valproico luego de esta etapa. El Litio ha presentado resultados mixtos en las situaciones agudas. (Levinson et al, 1999). El TEC puede ser una alternativa valiosa en este subgrupo de pacientes con esquizofrenia.

## **F: Abuso de sustancias**

Abuso de sustancias—por ej, el uso recurrente de sustancias que conduce a un deterioro del aspecto social u ocupacional, etc. puede tener diferentes implicaciones que la dependencia a sustancias: por ej, tolerancia, síndrome de abstinencia, abuso frecuente y a altas dosis, etc (ver DSM-IV). Los pacientes que abusan de sustancias intermitentemente pueden en general recibir tratamiento de acuerdo al algoritmo básico. Los pacientes que dependen de sustancias necesitan, en la medida de lo posible, tratamiento tanto para su adicción como para la esquizofrenia, administrados en forma simultánea y de una manera integrada por el mismo equipo de salud. Los esquizofrénicos que abusan de sustancias son 8-13 veces más proclives a no cumplir con el tratamiento (Fenton et al. 1997) y muestran resultados pobres incluso cuando la medicación esta siendo tomada como se espera.

Si el paciente depende activamente de drogas, es recomendada la desintoxicación como parte del tratamiento inicial de la psicosis. Al menos algunos de los síntomas que presenta el paciente pueden ser debidos al efecto fisiológico directo de las drogas, y estos síntomas pueden mejorar luego de la desintoxicación. La medicación antipsicótica es útil para el control del comportamiento violento o agitación, como se menciona arriba, pero esto debe ser realizado de manera tal que se eviten interacciones tóxicas con la droga de abuso, en particular que todavía se encuentre en el paciente. Debe evitarse si es posible la pre-

scripción de benzodiazepinas , excepto como parte de la desintoxicación en casos de dependencia al alcohol y a hipnoticos sedativos.

El enfoque habitual que se recomienda es el de un “Diagnostico Dual” y este es el próximo paso para estos pacientes. Son recomendados en estos casos, como complemento a la medicación para la psicosis primaria: la prevencion de la recurrencia mediante la terapia, programas de 12 pasos, o intervenciones de terapia cognitiva . Los pacientes pueden necesitar condiciones de alojamiento estructuradas que enfatizen la abstinencia y provean la supervisión necesaria.

Los sistemas de salud que integran la rehabilitación en casos de adicción y la recuperacion de la salud mental, parecen ser la combinación ideal. Luego de la estabilización de los cuadros agudos, los pacientes deben recibir psico-educación para ambos trastornos y deben existir políticas claramente definidas en cuanto a la respuesta apropiada para comportamientos problemáticos.

La evaluación meticulosa de un posible abuso de sustancias no reportado por el paciente, debe realizarse previo a la modificacion del tratamiento farmacológico en respuesta a una recaída o a una respuesta inadecuada. A los pacientes con adicciones, abuso de sustancias, se les debe ofrecer tratamiento especializado incluyendo técnicas motivadoras, terapia cognitivas, e intervenciones familiares. (Barracough et al. 2001). Mientras que muchos o la mayoría de los pacientes no desean abandonar el uso de sustancias, el tratamiento puede estar basado en su nivel de motivación. (Ziedonis et al. 1997). En casos en los que el uso comorbido de sustancias interfiere con la adherencia a los antipsicóticos, se deben administrar fórmulas inyectables.

Las evidencias preliminares sugieren que el tratamiento con clozapina es más efectivo en reducir el uso de sustancias, que con otros antipsicóticos atípicos. (Buckley et al, 1999; Drake et al. 2000). Todavía necesita ser establecido, lo promovido por algunos expertos, el beneficio potencial de la Clozapina en relación a otros atípicos para pacientes que abusan de sustancias. (Noordsy et al. 2001; Smelson et al. 2002; Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations, 1998). No ha sido fundamentado en pacientes con esquizofrenia el rol de agentes suplementarios como la naltrexona y el disulfiram sin embargo la evidencia preliminar sostiene el uso de antidepresivos en pacientes que abusan sustancias y que presentan disforia. (Krystal et al. 1999; Siris et al. 1993).

También deben ser consideradas, las interacciones potenciales entre sustancias de abuso y antipsicóticos. Los cigarrillos substancialmente elevan el metabolismo hepático de muchos antipsicóticos, por ejemplo, la eliminación del tabaco puede resultar en aumentos significativos de las concentraciones de clozapina sanguínea. (Goff and Baldessarini, 1993). Mientras que la clozapina puede alterar el efecto euforizante e hipertensivo de la cocaína, también puede aumentar los niveles sanguíneos de cocaína y provocar en los pacientes un mayor riesgo de episodios sincopales. (Farren et al. 2000).

### **G: Prodromo o primer episodio**

Si el paciente se encuentra en la fase prodromos de la esquizofrenia o en un primer episodio de esquizofrenia, va a ser necesario utilizar un enfoque especial para el tratamiento agudo y a largo plazo. Este tema se discute en el artículo ligado a este cuadro.

### **H: Efectos adversos inducidos por el tratamiento**

Debe ser tomada en cuenta durante la evaluación inicial, una historia previa de efectos adversos o secundarios a cierta medicación.

### **3: MONOTERAPIA: 4-6 semanas de prueba con un antipsicótico atípico (AMI, ARIP, OLANZ, QUET, RISP, or ZIP) o, si no hay disponibilidad, un ensayo con HAL, CHLOR u otro antipsicótico típico**

En esta sección se presenta el tratamiento recomendado para la mayoría de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, los que tienen adherencia a la medicación oral, no son suicidas o violentos, y que no requieren otras consideraciones especiales. Hay dos principios esenciales en el tratamiento para enfatizar:

- monoterapia con un único antipsicótico y
- elección de la medicación basada en la tolerancia, eficacia, riesgo y beneficio y costo.

La Monoterapia es una recomendación principal en este algoritmo. No nos inclinamos a recomendar el uso de múltiples antipsicóticos en forma simultánea. Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo deberían recibir un tratamiento adecuado con el antipsicótico elegido por el médico y el paciente conjuntamente, sin el agregado casual de un segundo antipsicótico durante el período de prueba. Este período de ensayo puede ser finalizado debido a carencia de efecto o de tolerancia (Evidencia Nivel C). Como discutimos previamente, la evidencia que sostiene el uso de un estabilizador del estado de ánimo, o un anti-depresivo durante los estadios iniciales del tratamiento es mínima, por lo tanto, los médicos deben ser cautelosos en cuanto a comenzar un tratamiento con esta combinación de medicaciones. Pueden ser agregadas en base empírica si la respuesta al tratamiento inicial (la monoterapia con un antipsicótico) resulta inadecuada luego de haberle dado durante un período de prueba razonable. En estos casos se requiere el criterio clínico.

La recomendación de este algoritmo es para uno de los cinco antipsicóticos atípicos mencionados arriba, ya que presentan una menor frecuencia de extrapiramidismo y menor riesgo de disquinesia tardía, y por su capacidad para mejorar la función cognitiva, especialmente, el dominio verbal, memoria a largo plazo y la atención (Woodward et al. in prensa). Estos últimos efectos se traducen en una mejoría en la funcionalidad de los pacientes. (Green et al. 1999). La elección entre las cinco drogas de primera línea, estará basado en un número de factores que serán discutidos en la sección que trata "Elección de medicación". Los factores relevantes incluyen a los efectos adversos metabólicos, sedación y el costo.

Los antipsicóticos típicos pueden ser usados cuando los atípicos no están disponibles por carencia de aprobación en el país, por razones financieras etc. En esos casos debería ser utilizada, la menor dosis eficaz de un agente de alta potencia como el haloperidol, por ej. 5 mg/día. Raramente es necesario alcanzar dosis por encima de los 15 mg/día. Las pequeñas dosis de agentes atípicos no deberían ser combinados con dosis usuales de antipsicóticos típicos. No existe evidencia que sugiera que esto resulte eficaz. Por el contrario, el agente típico puede disminuir los efectos beneficiosos del atípico.

#### **Criterios para considerar una prueba adecuada:**

Una prueba de un único antipsicótico debe en general durar entre 4 y 6 semanas con al menos 4 semanas con una dosis dentro del rango terapéutico. Una prueba terminada por carencia de tolerabilidad antes de cumplir estos criterios, no se considera una prueba adecuada.

#### **4: Ensayo con dosis y duración adecuada y sin intolerancia?**

Un ensayo inadecuado es aquel en el que la dosis o la duración del tratamiento son insuficientes. Esto último puede suceder porque el médico que prescribe puede no estar informado de la duración o de las dosis apropiadas o debido a que el paciente no se adhiere al tratamiento o es incapaz de tolerar la medicación. Un ensayo inadecuado a veces sucede cuando medicaciones concomitantes interfieren con la acción del antipsicótico. Por lo tanto, la polifarmacia, particularmente cuando conduce a dosis subterapéuticas del neuroléptico, puede ser considerada como una de las causas de ensayo inadecuado.

La falla en el ensayo se refiere a cuando la dosis y la duración fueron adecuadas, ninguna medicación interfiere con la acción del neuroléptico, pero igualmente la respuesta clínica basada en medidas objetivas, particularmente el control de síntomas positivos, fue inadecuada y se detuvo luego de una respuesta parcial. En algunos casos, puede ser imposible determinar si el ensayo fue adecuado o si simplemente falló. En esos casos lo más prudente es considerarlo probablemente fallido.

### **5: La Psicosis persiste luego de ajustar la dosis?**

Si un paciente falla en responder completamente a un ensayo de 4-6 semanas de duración con la dosis apropiada debido a intolerancia entonces el clínico debe seleccionar otro antipsicótico dentro de las opciones recomendadas en esta sección y luego completar un ensayo adecuado con el segundo antipsicótico. Si la intolerancia se debió a extrapiramidalismo (SEP) entonces la amisulpirida, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona deberían ser consideradas ya que tienen un bajo riesgo de provocar síntomas extrapiramidales. La intolerancia debido a sedación puede conducir a probar con aripiprazol o ziprasidona las cuales son menos sedativas que la olanzapina o quetiapina. La intolerancia debido a un incremento en los lípidos o aumento de peso puede conducir a probar un tratamiento con amisulpirida, aripiprazol, risperidona o ziprasidona. Lea la información adjunta sobre ELECCIÓN DE MEDICACION.

### **6: MONOTERAPIA: Segunda prueba de 4-6 semanas de duración con un segundo antipsicótico atípico si está disponible o de lo contrario con un segundo antipsicótico típico**

No hay información que determine si debería ser probado (como monoterapia) un segundo antipsicótico cuando un ensayo adecuado de uno de los antipsicóticos atípicos de primera línea no logra controlar adecuadamente los síntomas positivos. Ha sido reportado previamente que cuando un antipsicótico típico falla, es poco probable que un ensayo más prolongado con ese agente u otra prueba con otro típico, resulten efectivas. No es claro si los mismos principios se sostienen con los antipsicóticos atípicos. Un estudio muy numeroso en los EEUU (CATIE I) está en camino y ayudará a responder esta pregunta. Hasta entonces, uno no tiene otra posibilidad más que apoyarse en la opinión de expertos. Si el paciente presenta síntomas psicóticos persistentes, nosotros recomendamos una segunda prueba con un atípico diferente a la clozapina, antes de intentar con clozapina. La elección de la segunda droga dependerá de la primera medicación y de otras razones no relacionadas con eficacia, las cuales podrían haber causado o contribuido a la falla del tratamiento. Por ejemplo, si la primera medicación fue risperidona, con la administración de la dosis más efectiva, y la razón del fracaso estuvo relacionada con un extrapiramidalismo o incrementos en la prolactina, entonces sería una alternativa razonable utilizar drogas como aripiprazol, quetiapina o ziprasidona las cuales tienen muy baja incidencia de extrapiramidalismo y sin efecto sobre la secreción de prolactina.

Potenciación de risperidona u olanzapina con TEC en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento no ha demostrado más que un valor marginal. (Evidencia Grado C).

### **7: Prueba adecuada? (ver 4)**

Si un paciente no logra completar un ensayo de 4-6 semanas de duración con una dosis apropiada debido a intolerancia entonces el clínico debe seleccionar otro antipsicótico, de entre las opciones recomendadas en esta sección y luego completar un ensayo adecuado con el segundo antipsicótico. Si la intolerancia se debió a extrapiramidalismo (SEP) entonces la amisulpirida, aripiprazol, quetiapina o ziprasidona deberían ser consideradas ya que tienen un bajo riesgo de provocar SEP. La intolerancia debido a la sedación puede conducir a probar con aripiprazol o ziprasidona las cuales son menos sedativas que la olanzapina o quetiapina. La intolerancia debido a un incremento en los lípidos o aumento de peso puede conducir a probar el tratamiento con amisulpirida, aripiprazol, risperidona o ziprasidona. Lea la información adjunta sobre ELECCION DE MEDICACION.

## **8: Psicosis o disquinesia moderada o severa o disquinesia tardía luego de ajustar la dosis?**

Se puede esperar que aproximadamente el 30 % de los pacientes, presentan una respuesta insatisfactoria a dos ensayos con antipsicóticos típicos, definida como la persistencia severa o moderada de delirios, alucinaciones y desorganización del pensamiento. (Evidencia grado B). El porcentaje que va a presentar una respuesta insatisfactoria a un antipsicótico típico y otro atípico o a dos atípicos, no fue todavía satisfactoriamente establecido pero está siendo explorado en cierta medida en una investigación de gran envergadura en los EEUU, la cual incluye pacientes que respondieron parcialmente al uso de antipsicóticos (proyecto CATIE). Los resultados de este estudio no estarán disponibles hasta dentro de varios años. Sin embargo, algunos psiquiatras ya deberían considerar otras dimensiones de la esquizofrenia al momento de decidir si la respuesta es adecuada, por ejemplo: la potencialidad suicida, la cognición, los síntomas negativos, la agresividad, etc. (Evidencia grado B). Si los pacientes presentan ideación suicida, un comportamiento agresivo en forma crónica, o síntomas negativos severos a pesar del control de los síntomas positivos, también deberían considerarse resistentes al tratamiento, y esto último es frecuentemente el caso, porque algunos dominios en la esquizofrenia son independientes de los síntomas positivos. (Evidencia grado B). Hay buena evidencia, mediante un estudio controlado comparativo (IntersePT) que la clozapina es la droga de elección en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que presentan un alto riesgo de suicidio, indicado por ejemplo, por un intento de suicidio reciente. (Evidencia grado A).

Si los pacientes presentan disquinesia tardía o distonía tardía, un antipsicótico atípico es el indicado, (Evidencia grado B), particularmente la clozapina y la quetiapina, las cuales presentan el más bajo potencial para afectar al sistema extrapiramidal.

## **9: Ensayo con clozapina durante 6 meses y con dosis de hasta 900mg/día**

Para el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que ha fallado en dos ensayos con otros antipsicóticos sin importar a que clase pertenecen, está indicado el tratamiento con clozapina. (Evidencia grado A).

Esta indicación se estableció por primera vez en los Estados Unidos en el US Clozapine study (Kane et al. 1988) y fue confirmada por otros. Ocasionalmente hay reportes sobre otras drogas con resultados equivalentes a la clozapina; los cuales deben observarse con cautela ya que frecuentemente no incluyen sólo a pacientes resistentes al tratamiento, sino también a un número indeterminado de pacientes que tienen intolerancia a otros antipsicóticos.

Otro dato todavía más importante es que algunos estudios que han encontrado otros antipsicóticos atípicos con igual eficacia que la clozapina, frecuentemente no elevan la dosis de clozapina lo suficiente, lo cual implica 400-500mg/día. Antes de determinar que clozapina no es mejor que tratamientos previos la dosis de clozapina debe ser de al menos 900mg/día (si el paciente lo tolera). La dosis de clozapina debe elevarse lentamente para minimizar el riesgo de hipotensión y sedación. Más importante es que un ensayo con dosis adecuada debe durar al menos 6 meses debido a que más del 50% de los pacientes que responden, no demuestran una respuesta evidente hasta luego de haber recibido la medicación por más de 1-2 meses. (Evidencia grado C).

Ningún otro antipsicótico debe ser administrado concomitantemente excepto durante el periodo de titulación de la dosis para controlar los síntomas activos. (Evidencia Grado A). Agranulocitosis ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados con clozapina y es raramente fatal. (Evidencia Grado B).

El monitoreo de globulos blancos debe realizarse de acuerdo con los lineamientos específicos de los diferentes países. La re-exposición a la droga nunca debe ocurrir en casos de agranulocitosis. (Evidencia Grado C). Fluctuaciones en los niveles de globulos blancos son comunes y no deben ser una razón para discontinuar el tratamiento con clozapina. (Evidencia Grado C).

Niveles de clozapina ( previos a la administracion de la siguiente dosis) por encima de 350ng/ml fueron reportados como mas efectivos. La Clozapina está poco utilizada en varias partes del mundo, excepto en China, y deberia reconocerse como una droga valiosa en el tratamiento del paciente con esquizofrenia que persiste con sintomas de psicosis a pesar de la administracion de otros antipsicóticos.

Que sucede si el paciente rechaza la clozapina o fue incapaz de tolerarla durante un ensayo previo? Primero, determine si el rechazo de la medicación esta basado en incompetencia para aceptar el tratamiento. Es posible que el paciente sea incapaz de apreciar los beneficios potenciales debido a negación o carencia de comprensión de la severidad de su enfermedad. La obtención de vigilancia puede ser una indicación apropiada. Si hubo un ensayo previo con clozapina, es necesario obtener detalles completos de lo que ocurrió. Posiblemente el efecto adverso que llevó a la finalización prematura del tratamiento no sea una contraindicación para una re-exposición a la medicación. Ahora que otros tratamientos han sido probados y el paciente parece resistente, sería beneficioso probar nuevamente la clozapina con más cautela en la elevacion de la dosis, evitando el potencial para interacciones entre las diferentes drogas, y con un manejo agresivo de los efectos adversos. Las convulsiones, la sedacion, la hipotension son efectos adversos que podrían ser tratados más exitosamente durante el segundo intento.

Si la clozapina no es una opción aceptable, y si los ensayos con monoterapia hasta este momento fueron adecuados, entonces hay un número de estrategias que pueden ser utilizadas para ser implementados con otros antipsicóticos (excluyendo la clozapina). Todos ellos tienen una evidencia muy limitada en cuanto a su utilidad. (Evidencia Grado C) Una discusión detallada sobre este tema puede ser hallada en otras secciones de esta página de internet. Si junto a una psicosis primaria, hay síntomas comorbidos predominantes, éstos tal vez deberian ser el blanco de los tratamientos coadyuvantes. El uso de estabilizadores del estado de ánimo y de los antidepresivos ha sido revisado en la seccion 2E. Otras consideraciones podrían ser los ansiolíticos para los síntomas de ansiedad; d-cicloserina, glicina, o inhibidores de la recaptación de serotonina para síntomas negativos; sustancias que mejoran del aparato cognitivo en alteraciones de la cognición; ácidos grasos omega-3 como potenciadores del tratamiento de síntomas mixtos o generales y (en nuestra opinión ampliamente usada y menos favorable) la combinación de dos antipsicóticos diferentes a la clozapina.(Freudenreich and Goff, 2002)

## **10: Síntomas positivos persistentes a pesar del tratamiento con clozapina**

### **Esquizofrenia resistente a la clozapina (ERC)**

Los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento que no responden a dosis adecuadas de monoterapia con clozapina se clasifican como (esquizofrenia resistente a la clozapina (ERC)(Williams et al, 2002) o se denominan pacientes superrefractarios(Buckely et al, 2001) o respondedores parciales.

La prevalencia estimada para esta subpoblacion es de 30%. Ya que la prevalencia de esquizofrenia resistente a antipsicoticos es de 30-40%, es esperable que la ERC represente alrededor del 10% del total de los pacientes con esquizofrenia. Antes de establecer el diagnóstico de ERC es necesario confirmar que: 1) el paciente este tomando la clozapina en forma adecuada durante al menos 6 meses; 2) los niveles sanguíneos de la clozapina están dentro del rango terapéutico (350-450ng/ml) y que el abuso de sustancias como factor comorbido este ausente. Como fue establecido más arriba, el tratamiento complementario mas útil para estos pacientes podria ser TEC. Existe un informe sobre la utilidad del agregado de pimozida pero estos resultados necesitan ser replicados. Los estabilizadores del estado de ánimo (Litio, Valproato) pueden ser útiles en algunos pacientes. (Evidencia Grado C)

En un número reducido de estudios, no ciegos, se ha sugerido que podría ser efectivo en algunos casos, el agregado de antipsicóticos típicos o atípicos como complemento, en pacientes que persisten con sintomas positivos durante el tratamiento con clozapina. Sin embargo, dos estudios reciente, controlados fueron publicados recientemente. Uno de ellos no demostró ningun beneficio con el agregado de risperidona a pacientes tratados con clozapina en comparación con clozapina conjuntamente con placebo. (Yacioglu et

al. *Journal of Clinical Psychiatry*, Jan. 2005). El otro artículo (Richard PH.D; Ashok MD *American Journal of Psychiatry*, January 2005) demostro un efecto positivo cuando risperidona se utilizo como potenciador de la clozapina. Se recomienda que la dosis de clozapina sea incrementada hasta la dosis más alta que el paciente puede tolerar sin experimentar demasiados efectos adversos. También puede ser de utilidad dosar los niveles para asegurarse que el nivel pre-dosis sea de al menos 350ng/ml. Hay evidencia en que se sugiere que la terapia electroconvulsiva es uno de los tratamientos más efectivos para la reducción de síntomas positivos en respondedores parciales a la clozapina. El TEC de mantenimiento puede ser necesario para mantener los beneficios obtenidos con la clozapina como único tratamiento.

Ha habido cierto interes con la Lamotrigina como un potenciador de la clozapina ya que posee propiedades antagonistas del glutamato. Además de algunos casos reportados, existe ahora un ensayo de doble ciego, placebo-control, que abarca la utilizacion de 200mg/día de Lamotrigina (gradualmente en el curso de 8 semanas) (Tiihonen et al. 2003). Habría un efecto bastante discreto pero significativo sobre los síntomas positivos pero ningún efecto sobre los síntomas negativos. El estudio no estuvo auspiciado por compañías farmacéuticas. Serían de gran interés la replicacion y extensión de estos resultados.

### **11: Optimice la clozapina y/o aumente el efecto con TEC o medicación coadyuvante, estrategias alternativas.**

Alrededor de 30% de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento con otros antipsicóticos y que ahora son tratados con clozapina, podrán tener una persistencia de síntomas positivos severos o moderados aún luego de 6 meses de tratamiento. (Evidencia Grado B). Antes de decidir si la clozapina es inefectiva, uno debería asegurarse que el nivel sanguíneo esté por encima de 350-400ng/ml (Evidencia Grado B). Uno puede también elevar la dosis hasta 900mg/día siempre y cuando el paciente pueda tolerarla. (Evidencia Grado C).

El tratamiento de mantenimiento con clozapina requiere cuidado en cuanto a la dosis, efectos adversos, adherencia y la potenciacion debe usarse con criterio y solamente cuando se necesita. No han habido estudios sistemáticos sobre la posibilidad de reducir la dosis de clozapina luego de un tiempo de haber tratado al paciente con una dosis optima. Por esta razón, si se intenta reducir la dosis, debería ser realizado en forma muy gradual. (Evidencia Grado C). Puede requerirse la disminucion de la dosis para controlar el aumento de peso asociado a clozapina en algunos pero no en todos los pacientes. Al comenzar el tratamiento con clozapina se recomienda educación para el control del peso, realizar dieta y el ejercicio.

La Clozapina puede ser potenciada con antidepresivos o con estabilizadores del estado de ánimo, con el objetivo de incrementar sus propiedades antidepresivas o estabilizadoras. (Evidencia Grado C). El momento para el agregado de estos agentes debe ser determinado por un criterio clínico porque muchos de los casos, con síntomas de depresion, inestabilidad del estado de ánimo, y agresión, pueden responder a la clozapina como monoterapia. (Evidencia Grado C).

De gran importancia en el uso de clozapina es la posibilidad de que se desencadene una psicosis de suspensión si la medicación es retirada abruptamente. (Evidencia Grado B). Esta puede ser severa y no responder a ninguna medicacion excepto clozapina. Por lo tanto, siempre que sea posible, la clozapina debe ser reducida gradualmente al mismo tiempo que se introduce otro antipsicótico. Es necesario para minimizar el riesgo de psicosis de suspension., un mes de superposición. Si la clozapina no es administrada por más de 48 horas, debe ser recomenzada a una dosis de 12.5 mg y luego si no hay sintomas respiratorios o cardiovasculares, la dosis puede ser incrementada rapidamente hasta su nivel previo. (Evidencia Grado C). Si fuera necesario obtener algún grado de alivio de la psicosis severa luego de la discontinuación del tratamiento, entonces la dosis iniciales tal vez necesiten ser mas altas.

Intentos de potenciar la clozapina con otros antipsicóticos, ya sean típicos o atípicos, han sido en general decepcionantes, pero el número de estudios ha sido mínimo. Los ensayos abiertos algunas veces reportaron efectos beneficiosos con risperidona usado como potenciadora Sin embargo, dos estudios reciente,

controlados fueron publicados recientemente. Uno de ellos no demostró ningún beneficio con el agregado de risperidona a pacientes tratados con clozapina en comparación con clozapina conjuntamente con placebo. (Yacioglu et al. *Journal of Clinical Psychiatry*, Jan. 2005). El otro artículo (Richard Ph.D, Ashok MD, *American Journal of Psychiatry*, January 2005) demostró un efecto positivo cuando risperidona se utilizó como potenciador de la clozapina.

Ha habido cierto interés con la Lamotrigina como un potenciador de la clozapina ya que posee propiedades antagonistas del glutamato. Además de algunos casos reportados, existe ahora un ensayo de doble ciego, placebo-control, que abarca la utilización de 200mg/día de Lamotrigina (gradualmente en el curso de 8 semanas). (Tiihonen et al. 2003) Habría un efecto bastante discreto pero significativo sobre los síntomas positivos pero ningún efecto sobre los síntomas negativos. El estudio no estuvo auspiciado por compañías farmacéuticas. Serían de gran interés la replicación y extensión de estos resultados.

Algunos expertos recomiendan la potenciación con amisulpirida, pimozida o sulpirida (Evidencia Grado B). Otros expertos recomiendan la potenciación con TEC en base a un número de estudios abiertos y experiencia clínica con la combinación. (Evidencia Grado B). Cuando es efectivo, es necesario usar generalmente TEC de mantenimiento para prolongar el beneficio.

### **Estrategia alternativa:**

Olanzapina y melperona para el tratamiento de esquizofrenia “tratamiento-resistente”:

Existe evidencia anecdótica de que la olanzapina podría ser efectiva en algunos pacientes resistentes al tratamiento cuando se la administra en dosis de 30-60 mg/día, dosis significativamente más altas que la utilizadas para la mayoría de los pacientes con esquizofrenia 15-25 mg/día (Evidencia Grado C). Se realizó un estudio, publicado, controlado, utilizando altas dosis de olanzapina. Se comparó 50mg de olanzapina con 450mg de clozapina. En este pequeño (N=13) ensayo se encontró un buen efecto de la muestra para clozapina (>0.5) de acuerdo con lo que otros estudios habían encontrado en esta población con clozapina, pero no se ha visto absolutamente ningún beneficio en el subgrupo que recibió altas dosis de olanzapina. También casi la mitad de los pacientes abandonaron el tratamiento con olanzapina sin embargo ninguno de los pacientes que recibieron clozapina se retiraron del estudio. Investigaciones previas han encontrado que altas dosis de olanzapina de hasta 25 mg/día, no resultaron más efectivas que los neurolepticos típicos en el mejoramiento de los síntomas positivos en pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento. (Evidencia Grado A) (un estudio más numeroso que utilizó altas dosis de olanzapina se ha realizado recientemente pero todavía no se ha publicado)

Melperona, una butirofenona, disponible en algunas partes del mundo, es un antipsicótico atípico que ha demostrado tener cierta eficacia para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento. (Meltzer et al. 2001; Sumiyoshi et al. 2002). La dosis efectiva en estos pacientes es significativamente más alta que para pacientes no resistentes. Dosis de 200 mg/día son generalmente adecuadas en el paciente típico con esquizofrenia mientras que dosis de hasta 400 mg/día pueden ser necesarias en pacientes resistentes al tratamiento.

## **12: Entrando en la fase de mantenimiento**

### **Farmacoterapia y tratamientos psicosociales:**

El tratamiento de mantenimiento debería continuarse con la medicación que ha resultado efectiva y tolerable en el estadio en el que se encuentre en el algoritmo. Antipsicóticos atípicos son preferidos para la fase de mantenimiento por su gran eficacia sobre la cognición, estado de ánimo, la potencialidad suicida y por su tolerancia, acarreando menor riesgo de recaída. Sin embargo, los efectos adversos metabólicos son un motivo importante para realizar un seguimiento de cerca, especialmente con olanzapina y clozapina (Evidencia grado A). Ambas drogas producen gran aumento de peso e incrementan el riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, incluso con estas dos medicaciones, no todos los pacientes son afecta-

dos, y pueden haber muy buenas razones para preferirlas por sobre otras medicaciones. El síndrome metabólico y los efectos de los atípicos en el incremento del riesgo para desarrollar este cuadro son discutidos junto con la sección “Efectos adversos”.

Aspectos cardinales que necesitan ser evaluados durante esta fase: dosis, duración de la medicación, tratamientos psicosociales y parámetros de seguimiento y monitoreo.

En la mayoría de los casos, la dosis de un antipsicótico que fue efectivo en el tratamiento del paciente en la fase aguda, debería ser mantenida al mismo nivel durante los primeros meses de la fase de mantenimiento. Sin embargo, durante esta fase, pueden ser utilizadas dosis menores, particularmente si los efectos adversos dosis-dependiente representan un problema. Si los signos de recurrencia emergen luego de disminuir la dosis, el antipsicótico debería ser nuevamente dosificado al nivel de la dosis efectiva utilizado previamente.

Los pacientes que han tenido más de un episodio psicótico tienden a necesitar un tratamiento de mantenimiento por tiempo indefinido. Índices de recurrencia de valores de hasta 90-100% fueron reportados en la mayoría de los grupos de pacientes crónicos que discontinuaron la medicación. Un primer episodio debe recibir medicación durante mínimo un año y luego, la medicación puede ser disminuida gradualmente.

Un tercer aspecto, es el tratamiento psicosocial. Durante la fase de mantenimiento, los pacientes pueden estar más dispuestos a recibir programas de rehabilitación psicosocial y cognitiva. La capacidad de los antipsicóticos atípicos para mejorar la cognición y los síntomas negativos puede llevar a una mayor respuesta a estos tratamientos complementarios en comparación con los casos de antipsicóticos típicos.

Un meta-análisis basado en 12 estudios controlados sobre reestructuración cognitiva en la esquizofrenia, tomando en cuenta el tipo de método de rehabilitación (práctica y aprendizaje por medio de estrategias) y la duración del entrenamiento, demostró el tamaño del efecto de 0.45, con un intervalo de confianza de 95% con un rango entre 0.26 y 0.64. La duración del entrenamiento no afectó el tamaño del efecto.

Pueden ser de utilidad en esta fase la terapia grupal y familiar, programas durante el día, clínicas sin turnos, grupos de actividades y programas que asisten en la preparación para empleo. El paciente debería recibir al mismo tiempo seguimiento psiquiátrico incluyendo monitoreo de la eficacia, efectos adversos, enfermedades psiquiátricas comórbidas, adherencia al tratamiento, abuso de sustancias, estimulando al paciente para recibir también seguimiento médico. En forma ideal, el área de atención psiquiátrica debería proveer controles de sangre, presión y peso.

El paciente y si es posible la familia, deberían ser estimulados para solicitar y requerir el seguimiento de acuerdo a su necesidad. Es importante la inclusión de la familia y de los individuos que participan en el cuidado del paciente. Es importante la comunicación con el médico internista. La precisión técnica y semántica no son suficientes cuando se trata de un paciente que puede tener impedimentos cognitivos. La efectividad en la comunicación requiere atención constante por parte del psiquiatra.