PERÚ | MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL
"HONORIO DELGADO-HIDEYO NOGUCHI

DIRECCIÒN EJECUTIVA DE INVESTIGACIÒN, DOCENCIA Y ATENCIÒN ESPECIALIZADA EN ADULTOS Y ADULTOS MAYORES

DOCUMENTO TÉCNICO
PROTOCOLO PARA EL DIAGNÒSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS Y ADULTOS MAYORES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL "HONORIO DELGADO – HIDEYO NOGUCHI"

Lima - Perú

2025

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud Mental "HDHN"
Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

HOJA DE CONTROL DEL DOCUMENTO

RUBRO	A CARGO DE	FECHA	Vº. Bº.
ELABORADO POR	Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adultos y Adultos Mayores	04/09/2024	
REVISADO POR	Oficina Ejecutiva de Planeamientos Estratégico / Equipo de Organización y Modernización Institucional	21/01/2025	
APROBADO POR	Dirección General	20/02/2025	B. MISAICO R.

ÍNDICE

		PAG.
	INTRODUCCIÓN	5
I.	**FINALIDAD**	6
II.	**OBJETIVOS**	6
III.	**ÀMBITO DE APLICACIÒN**	6
IV.	**BASE LEGAL**	7
V.	**CONSIDERACIONES GENERALES**	7
	6.1 DEFINICIÒN	7
	6.2 ETIOLOGÌA	9
	6.3 FISIOPATOLOGÌA	12
	6.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÒGICOS	15
	6.5 FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS	16
	6.5.1 Medio Ambiente	16
	6.5.2 Estilos de Vida	16
	6.5.3 Factores hereditarios	16
VI.	**CONSIDERACIONES ESPECÌFICAS**	17
	6.1 CUADRO CLÌNICO	17
	6.1.1 Signos y Síntomas	20
	6.1.2 Curso	24
	6.1.3 Esquizofrenia refractaria	24
	6.1.4 Características clínicas	25
	6.2 DIAGNÒSTICO	32
	6.2.1 Criterios de diagnóstico	32
	6.2.2 Diagnóstico diferencial	35
	6.3 EXAMENES AUXILIARES	37
	6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	37
	6.4.1 Medidas generales y preventivas	37
	6.4.2 Terapéutica	41
	6.4.3 Efectos Adversos o colaterales con el tratamiento	53
	6.4.4 Signos de Alarma	55
	6.4.5 Criterios de Alta	55

MINISTERIO DE SALUD – Instituto Nacional de Salud Mental – Dirección Ejecutiva de la DEIDAT de Adultos y Adultos Mayores

	6.4.6 Pronóstico	56
	6.5 COMPLICACIONES	57
	6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	58
VII.	**RESPONSABILIDADES**	59
VIII.	**ANEXOS**	61
	8.1 FLUJOGRAMAS	61
	8.2 ESCALAS	65
VIII.	**BIBLIOGRAFÌA**	73

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDH-HN" • Dirección Ejecutiva de la EIDAE de Adultos y Adultos Mayores

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental codificado en la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE 10) como F20, tiene diferentes tipos:

- Esquizofrenia paranoide (F20.0)
- Esquizofrenia hebefrénica (F20.1)
- Esquizofrenia catatónica (F20.2)
- Esquizofrenia indiferenciada (F20.3)
- Depresión postesquizofrénica (F20.4)
- Esquizofrénia residual (F20.5)
- Esquizofrenia Simple (F20.6)
- Otras esquizofrenias (F20.8)
- Esquizofrenia sin especificación (F20.9)

La codificación en la clasificación la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima primera versión (CIE-11) (2) es:

- Esquizofrenia, primer episodio (6A20.0)
- Esquizofrenia, episodios múltiples (6A20.1)
- Esquizofrenia continua (6A20.2)
- Otro episodio especificado de esquizofrenia (6A20.Y)
- Esquizofrenia, episodio sin especificación (6A20.Z)

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" • Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

DOCUMENTO TÈCNICO: PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS Y ADULTOS MAYORES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL "HONORIO DELGADO – HIDEYO NOGUCHI"

I. FINALIDAD

Contribuir a fortalecer al conocimiento y el abordaje farmacológico, terapéutico y psicosocial actualizado y consensuados internacionalmente, en la atención de personas con diagnóstico de Esquizofrenia (F20 - Clasificación internacional de enfermedades 10ª. Versión) que se atienden en la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adultos y Adultos Mayores en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

II. OBJETIVO

Optimizar el proceso de atención y manejo farmacológicos y psicosociales en personas adultos y adultos mayores con diagnóstico de esquizofrenia, que se atienden en la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Adultos y Adultos Mayores en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

III. AMBITO DE APLICACIÓN

El presente Documento Técnico, es de aplicación obligatoria para los profesionales de la salud: Médicos Especialistas, Médicos Psiquiatras, Psicólogos, Enfermeras, Trabajadora Social, Técnicos de Enfermería, así como terapistas ocupacionales o físicos que estén vinculados con la atención de pacientes adultos y adultos mayores con el diagnóstico de esquizofrenia que son atendidos en la Dirección Ejecutiva de

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" • Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

Investigación, Docencia y Atención Especializada en Adultos y Adultos Mayores en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

IV. BASE LEGAL

- Decreto Supremo N°004-2013-PCM, Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública al 2030.
- Ley Nº26842, Ley General de Salud.
- Ley Nº30947, Ley de Salud Mental.
- Decreto Supremo Nº 007-2020-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N°30947, Ley de Salud Mental y su modificatoria (Ley N°31627).
- Resolución Ministerial N°462-2006/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi".
- Resolución Ministerial N°826-2021/MINSA, que aprueba las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Directoral N°092-2024-DG/INSM| "HD-HN", que aprueba la Directiva Administrativa N°001-INSM "HD-HN"/OEPE-2024,disposiciones para el proceso de Elaboración y Aprobación de los Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".
- Resolución Directoral N°041-2019-DG/INSM "HD-HN", que aprueba el Mapa de Procesos del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi".

5.1 DEFINICIÓN

5.1.1 **Psicosis:** Deterioro en la interpretación de la realidad. Está constituido por creencias distorsionadas y fijas (delusiones), percepción de estímulos sin objeto (alucinaciones), en el curso del pensamiento (pensamiento desorganizado), y alteraciones en la conducta (conducta extravagante, catatonía). Se puede dividir en tres grandes grupos: psicosis idiopática, psicosis de causa médica y psicosis tóxica (3).

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

5.1.2 **Esquizofrenia:** Trastorno psiquiátrico severo, complejo y heterogéneo, caracterizado por síntomas positivos (delusiones, alucinaciones), pensamiento desorganizado, conducta desorganizada o anormal y síntomas negativos (ausencia de funciones psicológicas y cognitivas). Está además asociado a síntomas cognitivos. Tiene un curso crónico y recurrente, con un deterioro funcional marcado en la mayoría de casos (4)(5)(6).

5.1.3 **Remisión:** proceso en el cual la persona con esquizofrenia tiene síntomas leves (escores de evaluación de PANSS ≤ 3) que no interfieren de manera importante con el comportamiento y funcionalidad del individuo, por un tiempo mínimo de 6 meses. Los síntomas para considerar de la escala de PANSS son los positivos: delusiones (P1), desorganización conceptual (P2), conducta alucinatoria (P3); negativos: embotamiento afectivo (N1), retraimiento social (N4), fluidez en la conversación (N6) y de psicopatología general: manierismos/posturas (G5) y pensamientos inusuales (G9)(7).

5.1.4 **Recuperación:** Proceso en el cual la persona con esquizofrenia ha desarrollado en el lapso de dos años las siguientes características:

a) Remisión sostenida de síntomas psicóticos, b) funcionamiento vocacional a tiempo completo o parcial (ejm: trabajador, estudiante, voluntario) apropiado para la cultura y edad c) vida independiente (ejm: responsabilidad para necesidades diarias, como el manejo de dinero o la administración de la medicación) d) participación activa en relaciones de amistad o sociales entre iguales, o participación en actividades recreativas de acuerdo a la edad, en ausencia de supervisión profesional(8).

5.1.5 **Recaída:** Exacerbación aguda de los síntomas psicóticos luego de la recuperación. Afecta la esfera interpersonal, social y laboral del paciente(9).

5.1.6 **Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia:** Los síntomas positivos se refieren a las delusiones, las alucinaciones, los trastornos formales o del curso del pensamiento y la conducta extravagante, mientras que los síntomas negativos englobaban al aplanamiento afectivo, la alogia, la abulia, la anhedonia y alteración de la atención. Esta división fue desarrollada por Nancy Andreasen en 1982(10), y tiene un correlato con la teoría de la dopamina: hiperdopaminergia relacionada a síntomas positivos e hipodopaminergia relacionada a síntomas negativos(11).

5.1.7 **Refractariedad:** Persistencia de síntomas positivos a pesar del uso de ≥ 2 antipsicóticos (diferentes a la clozapina) a una dosis y tiempo adecuados, además de la confirmación de la adherencia a la medicación(12).

5.1.8 **Tratamiento adecuado:** Concepto relacionado a 5 componentes: Adherencia, número de antipsicóticos, dosis, duración y evaluación de la respuesta previa. La adherencia significa la toma de ≥80% de la dosis prescrita, usando dos fuentes (recuento de pastillas, reporte del paciente/cuidador y revisión de gráficos de dispensación). Sobre el número de antipsicóticos, debe tener ≥ 2 episodios previos de tratamiento adecuado con diferentes antipsicóticos. La dosis debe ser equivalente a ≥ 600 mg/d de clorpromazina. La duración de cada medicación antipsicótica debe ser ≥ 6 semanas a dosis terapéutica. En relación a la evaluación de la respuesta previa, se debe recolectar información de los reportes del paciente, del cuidador, de los registros en la historia clínica, el recuento de las pastillas y los gráficos de dispensación(13).

5.2 ETIOLOGIA

Las causas de la esquizofrenia son múltiples y heterogéneas. Este trastorno mental complejo se puede entender por factores genéticos, con una variedad de genes que influyen (poligénica), y ambientales (el entorno en el cual se desarrolla el paciente desde temprana edad) (6).

5.2.1 Factores genéticos: los estudios muestran que los familiares de personas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de desarrollar este trastorno psicótico que la población en general. Se estima que, si alguno de los padres tiene esquizofrenia, el riesgo de desarrollar esta enfermedad está entre 10-15% para cada hijo. Este riesgo incrementa a 35-46% si ambos padres tienen esquizofrenia(14). En familiares de primer grado, como el caso de los hermanos de una persona con esquizofrenia, el riesgo de desarrollar este cuadro es de un 9%. En familiares de segundo y tercer grado, el riesgo es menor (6% para medios hermanos, 5% para nietos y 2% para tíos)(6). Se ha encontrado seis grupos independientes de genes que están asociados con la esquizofrenia: los objetivos de la proteína de retraso mental X frágil, la conducta anormal, la electrofisiología del sistema nervioso anormal, los canales de calcio dependientes de voltaje, la potenciación a largo plazo anormal y el receptor complejo 5-HT_{2C}(15).

5.2.2 Factores ambientales: se ha encontrado que la esquizofrenia es una interacción de los factores genéticos y ambientales. A

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

continuación, en la Tabla 1, se enumera los principales factores de riesgo ambientales de la esquizofrenia:

Tabla 1. Factores ambientales asociados a la esquizofrenia.

Factor ambiental	Asociación con la esquizofrenia	Referencias
Estación al momento del nacimiento	Se encuentra que existe una ligera y significativa mayor probabilidad de nacimientos en invierno/primavera en comparación con otras estaciones del año. Además, un pequeño porcentaje de los nacimientos en la población general pueden ser atribuidos a esta estacionalidad (OR combinado = 1.07; intervalo de confianza del 95%: 1.05 - 1.08; riesgo atribuible poblacional = 3.3%))	(16)
Complicaciones obstétricas o perinatales	Las estimaciones combinadas de los tamaños del efecto fueron generalmente menores a 2: 1) Complicaciones del embarazo: sangrado, diabetes, incompatiblidad rhesus, preeclampsia 2) Crecimiento y desarrollo fetal anormal: bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, circunferencia cefálica reducida 3) Complicaciones en el parto: atonía uterina, asfixia, cesárea de emergencia	(17)
Infecciones maternas durante la gestación	La exposición a infecciones y respuestas inflamatorias prenatales se asocia con el riesgo de desarrollar esquizofrenia en la etapa adulta. Esto está más relacionado al Toxoplasma gondii (más del doble de riesgo) y al virus del herpex simple tipo 2 (HSV-2) (50% mayor riesgo de esquizofrenia en la adultez si hubo exposición a este virus).	(18)
Infección postnatal	Las infecciones que requieren hospitalización incrementa el riesgo de esquizofrenia (Razón de tasas de incidencia = 1.60; IC del 95%: 1.56-1.64). Este riesgo se incrementa cuando se asocia con enfermedades autoinmunes (Razón de tasas de incidencia = 2.25; IC del 95%: 2.04-2.46)	(19)
Abuso de sustancias	1) Las personas que tienen un mayor uso de cannabis (marihuana) poseen un mayor riesgo de psicosis: OR = 3.90 (IC del 95%: 2.84 - 5.34). 2) Las personas que consumen cannabis regularmente, desarrollan psicosis luego de 6.3 años de haber iniciado el consumo (diferencia de medias estandarizada = 1.56, intervalo de confianza del 95%: 1.40 - 1.72)	(20)(21)

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" · Director Ejecutivo de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

Factor ambiental	Asociación con la esquizofrenia	Referencias
	3) El 33.7% de las personas con un primer episodio de psicosis estaban utilizando cannabis al momento del diagnóstico (intervalo de confianza del 95%: 31% - 39%)	
Nutrición	1) Durante el embarazo: los hijos de gestantes que cursaron con desnutrición severa tienen 2.7 veces más probabilidades de desarrollar esquizofrenia. Además, se encuentra que los ácidos grasos omega-3 (OR = 2.38, 95% CI: 1.19-4.76) y el déficit de vitamina A (OR = 3.05, 95% CI: 1.06-8.79) conlleva a un riesgo que el hijo desarrolle esquizofrenia, mientras que la vitamina D lo disminuye (OR = 0.23, IC del 95%: 0.06-0.95).	(22)
Traumas en la niñez	Existe una asociación entre eventos adversos en la niñez, como los traumas, con un mayor riesgo de psicosis (OR = 2.78 (95% CI: 2.34-3.31))	(23)
Nacimiento y vivienda en zonas urbanas	Se encuentra que las personas que viven en zonas urbanas, tienen una mayor incidencia de esquizofrenia y trastornos psicóticos (OR = 1.57, IC del 95%: 1.30-1.89)	(24)
Estado socioeconómico	Se evidencia que el estado socioeconómico parental está asociado con el riesgo de esquizofrenia en el hijo (rangos de OR = 1.56, IC 95%:1.18 - 2.05 a 8.10, IC 95%: 3.24-20.3). El 45.8% (IC 95%: 36.1 - 55.5) de las personas con esquizofrenia pueden ser atribuidas al bajo estado socioeconómico.	(25)
Estrés	El estrés agudo y crónico (relacionadao a varios factores psicosociales) son factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.	(26)
Inmigración	Se evidencia un mayor riesgo de esquizofrenia y trastornos relacionados entre los inmigrantes: 1) Inmigrantes (primera generación): la razón de tasas de incidencia ponderada promedio fue de 2.3 (intervalo de confianza del 95%: 2.0-2.7) 2) Hijos de los inmigrantes: la razón de tasas de incidencia ponderada promedio fue de 2.1 (intervalo de confianza del 95%: 1.8-2.5)	(27)
Soporte social inadecuado	Las personas que pertenecen a minorías étnicas tuvieron un mayor riesgo de psicosis (OR=1.61, IC 95%: 1.31-1.98). Las personas con mayor desventaja social (nivel educativo, estado civil, condición de vida y estado socioeconómico de los padres) tuvieron un mayor riesgo de psicosis (OR=1.94, IC 95%: 1.52-2.48).	(28)

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDH-HNC" • Dirección Ejecutiva de la DEA de Adultos y Adultos Mayores

Factor ambiental	Asociación con la esquizofrenia	Referencias
Edad paterna avanzada	A mayor edad paterna al momento de la concepción, mayor riesgo que los hijos desarrollen esquizofrenia: 1) ≥ 35 años: OR de 1.28 (IC del 95% 1.10 a 1.48) 2) ≥ 45 años: OR de 1.38 (IC del 95% 0.95 a 2.01) 3) ≥ 55 años: OR de 2.22 (IC del 95% 1.46 a 3.37)	(29)

5.3 FISIOPATOLOGIA

La esquizofrenia constituye un sindrome complejo, con manifestaciones comportamentales heterogéneas y cognitivas, de curso crónico, que se originan de una alteración en la función cerebral, causado por factores genéticos, ambientales o de ambos (5)(30). Las teorías patofisiológicas de la esquizofrenia se pueden agrupar en factores genéticos, factores moleculares, circuitos neuronales y factores ambientales:

5.3.1 Factores genéticos:

La esquizofrenia es un trastorno poligénico, lo que significa que existe una interacción de un gran número de variantes genéticas comunes de pequeño efecto, variantes raras de mayor efecto y factores ambientales. En un estudio reciente de asociación genómica, Trubetskoy y colaboradores (31) han identificado asociaciones de variantes comunes en 287 loci genéticos distintos, asociados con 120 genes. Las categorías de genes que se encuentran en general asociadas con la esquizofrenia, se agrupan en la Tabla 2:

Tabla 2. Categorías de genes asociados con la esquizofrenia. Adaptado de (6).

Hallazgos de estudios de variantes genéticas	Hallazgos de estudios postmortem de expresión de gen
Transmisión de dopamina	Aumento de la expresión: genes asociados con los astrocitos
Transmisión de glutamato	Disminución de la expresión: genes asociados con la función neuronal y la función sináptica
Conductancia del calcio	
Poda neuronal (actividad complementaria)	
Inflamación	
Metilación de histonas	

Proteína andamio asociada al citoesqueleto regulada por la actividad de la densidad postsináptica	
Objetivos de la proteína de retraso mental del X frágil	

5.3.2 Factores moleculares:

5.3.2.1 Dopamina: La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia señala que los síntomas positivos y negativos están asociados a un desbalance de la dopamina. En el caso de los positivos, se asocian a la hiperdopaminergia, mientras que los negativos a la hipodopaminergia(5,32,33).

5.3.3 Glutamato: La deficiencia en la función glutamatérgica está asociada a síntomas psicóticos. Esta hipótesis se desarrolló luego de evidencias que las personas que recibían fenciclidina (PCP) y ketamina (ambos antagonistas del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA)) generaban síntomas positivos y cognitivos. Desde un punto de vista neurobiológico, este bloqueo de los receptores NMDA se lleva a cabo en las interneuronas GABAérgicas, lo que conlleva a una actividad excesiva a nivel cortical(34).

5.3.4 Acido gamma amino butírico (GABA): El déficit en la transmisión inhibitoria GABAérgica está relacionada a síntomas psicóticos y cognitivos(35).

5.3.5 Endocannabinoide: El sistema endocannabionide está conformado por receptores cannabinoides tipo 1 y 2 (CB1 y CB2), ligandos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y anandamida. Se encontró que en los pacientes con un primer episodio psicótico, los niveles de anandamida en el liquido cefalorraquídeo se incrementaron 10 veces más. La anandamida tiene un mecanismo de modulador homeostático en respuesta al estrés. Además, se encontró que el cannabidiol (CBD), incrementa los niveles séricos de anandamida, y esto estuvo correlacionado con la respuesta antipsicótica. Sin embargo, todavía se desconoce los mecanismos que producen esta respuesta, además del limitado número de ensayos clínicos al respecto(36).

5.3.3 Circuitos neuronales:

Son varios los circuitos neuronales propuestos que están relacionados a los síntomas positivos, negativos y cognitivos en la esquizofrenia. Las estructuras relacionas son el lóbulo temporal (hipocampo y córtex entorrinal), las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio (sustancia negra y el área ventral tegmental (VTA)), el estriado (estriado asociativo y el núcleo accumbens), tálamo y corteza frontal. Estos circuitos son resumidos en la Tabla 3(6):

Tabla 3. Circuitos neuronales en la esquizofrenia.

Síntomas psicóticos	
Saliencia anormal	Liberación de dopamina en el mesencéfalo, locus coeruleus, hipocampo
Formación de memoria/esquema	• Giro dentado del hipocampo y CA2/3 (separación y completación de patrones) • Corteza prefrontal (representación esquemática de la realidad)
Error de predicción	Hipocampo CA1, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal ventromedial, núcleo dorsal medial del tálamo
Síntomas negativos	
Anticipación y respuesta a recompensas	Neuronas de dopamina en el mesencéfalo, estriado
Cálculo del esfuerzo	Neuronas de dopamina en el mesencéfalo, corteza cingulada anterior
Representaciones de valor	Corteza prefrontal
Síntomas cognitivos	
Potenciación a largo plazo, equilibrio inhibitorio/excitatorio, conectividad/sincronización	

5.3.4 Factores ambientales:

Los estresores ambientales en el neurodesarrollo temprano, la niñez y la adolescencia, están relacionados a la esquizofrenia. En modelos de animales, se evidenció que, si se genera la activación del sistema inmunológico materno, se disminuye las interneuronas inhibitorias

hipocampales que expresan parvalbúmina, se incrementa la actividad del hipocampo, se incrementa las concentraciones de dopamina en el estriado, se afecta la integridad de la sustancia blanca y la sincronía entre el hipocampo y la corteza prefrontal medial. Los factores se resumen en la Tabla 4(6)(37):

Tabla 4. Factores de riesgo ambientales para la esquizofrenia.

Periodo perinatal: - Inflamación - Infecciones virales - Estrés materno - Desnutrición - Complicaciones durante el parto (hipoxia) - Edad paterna
Niñez temprana: - Estrés/trauma/inmigración - Inflamación
Adolescencia/adultez temprana: - Uso de cannabis

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La esquizofrenia es una enfermedad que se presenta a nivel mundial y por décadas la prevalencia de vida ha sido del 1% a nivel poblacional, tanto en hombres como en mujeres (5). La prevalencia mediana de esquizofrenia a 12 meses fue del 0,33% (RIC: 0,26%-0,51%), mientras que la prevalencia mediana de por vida fue del 0,48% (RIC: 0,34%-0,85%)(38).

En cuanto a la edad de inicio, se encontró que la esquizofrenia es más frecuente a los 25 años (47.4%). En los otros grupos etarios, 14 y 18 años, se encontró frecuencias de 2% y de 8.2%, respectivamente. La edad pico de inicio es de 20.5 años(39).

En la distribución por sexos, la incidencia de esquizofrenia en hombres tiene un pico alrededor de los 20-25 años, mientras que en las mujeres el pico está alrededor de los 25-30 años. A su vez, en estas últimas, existe un segundo pico de presentación entre los 45 y 50 años (40). Además, los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar la esquizofrenia en comparación con las mujeres, con una razón de tasas de incidencia (Incidence Rate Ratio, o IRR) de 1.7 [IC 95%: 1.46-1.97]. Esto significa que los hombres tienen un 70% más de probabilidad de desarrollar la enfermedad(41).

Dentro de las principales causas de discapacidad, la esquizofrenia ocupa la posición número 15(42). Asimismo, más de la mitad (56%) de las personas con esquizofrenia tiene un trastorno psiquiátrico comórbido. El más frecuente es la dependencia a drogas (29%), seguido por la depresión (27.7%)(43).

Este trastorno psicótico crónico está asociado con un promedio de 14,5 años de vida potencialmente perdidos (IC 95%: 11,2-17,8), siendo el valor más alto en hombres (15,9 años, IC 95%: 13,8-18,0) que en mujeres (13,6 años, IC 95%: 11,4-15,8). En relación a la esperanza de vida, se encuentra que el promedio general fue de 64,7 años (IC 95%: 61,1-68,3). En la distribución por sexos, los hombres tuvieron una menor esperanza de vida (59,9 años, IC 95%: 55,5-64,3) que las mujeres (67,6 años, IC95%: 63,1-72,1)(44). Las causas de estos hallazgos, que tienen al tabaquismo como principal factor de riesgo, están relacionados a los siguientes factores(45)(46):

- Enfermedades cardiovasculares: la razón estandarizada de mortalidad es de 3.6 (IC 95%: 3,5-3,6). Dentro de estas enfermedades, encontramos la enfermedad cardíaca isquémica, la enfermedad cardíaca no isquémica y la enfermedad cerebrovascular.
- Otras enfermedades: el cáncer pulmonar (razón estandarizada de mortalidad = 2.4, IC 95%: 2.4-2.5), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (razón estandarizada de mortalidad = 9.9, IC 95%: 9.6-10.2), la diabetes mellitus (razón estandarizada de mortalidad = 4.2, IC 95%: 4.0-4.3), la influenza y neumonía (razón estandarizada de mortalidad = 7.0, IC 95%: 6.7-7.4).
- Suicidio: la tasa de suicidio fue de 74.00 por 100.000 personas-año. La razón estandarizada de mortalidad estuvo en 4.54 (IC 95%: 4.35-4.73), siendo el grupo etario de 18 a 34 años el de mayor riesgo (razón estandarizada de mortalidad = 10.19, IC 95%: 9.26-11.18). Este riesgo estuvo asociado a intentos suicidas o de conducta autolesiva previos y comorbilidad con el trastorno por uso de substancias.

5.5 FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS (6)(37)

5.5.1 Medio Ambiente para mayor detalle de la información revisar item 5.2.2

5.5.1.1 Periodo perinatal:

- Inflamación
- Infecciones virales
- Estrés materno
- Desnutrición
- Complicaciones durante el parto (hipoxia)
- Edad paterna

5.5.1.2 Niñez temprana:

- Estrés/trauma/inmigración
- Inflamación

5.5.1.3 Adolescencia/adultez temprana:

- Uso de cannabis

5.5.2 Estilos de Vida

Los pacientes con esquizofrenia, comparados con el grupos de pacientes no psiquiátricos, tienen peor estilo de vida, tienen menor adherencia a la actividad física, presentan tasas más elevadas de consumo de tabaco, de consumo de riesgo de alcohol y consumo de drogas ilegales. También, presentan mayor índice de masa corporal.

5.5.3 Factores hereditarios

Las investigaciones muestran que los familiares de personas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de desarrollar este trastorno psicótico que la población en general. Si alguno de los padres tiene esquizofrenia, el riesgo de desarrollar esta enfermedad está entre 10-15% para cada hijo. Este riesgo incrementa a 35-46% si ambos padres tienen esquizofrenia (14). En familiares de primer grado, como el caso de los hermanos de una persona con esquizofrenia, el riesgo de desarrollar este cuadro es de un 9%, en el caso de gemelos monocigóticos la concordancia va del 40 a 60% En familiares de segundo y tercer grado, el riesgo es menor (6% para medios hermanos, 5% para nietos y 2% para tíos) (6). Se ha establecido un índice de heredabilidad de 60 a 80%.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLINICO

El cuadro clínico, para propósitos clínicos y de intervención se ha dividido en 2 fases(47):

A. Estadío prodrómico o pre-psicótico:

Entre un 75-80% de las personas que desarrollan la esquizofrenia cursan con esta fase, la cual involucra un cambio en el funcionamiento premórbido de la persona y se extiende hasta el inicio de los síntomas psicóticos francos(6). Puede durar algunos meses o años, y está conformado por síntomas inespecíficos como alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, problemas de atención, abulia y dificultades sociales. Se encuentran dos enfoques, el de los síntomas básicos y el de los síntomas clínicos de alto riesgo(48). En el primero, o llamado el pródromo temprano, se encuentran alteraciones cognitivas y

perceptivas: cambios subjetivos en la autopercepción, la tolerancia al estrés, el funcionamiento del pensamiento (como el pensamiento abstracto, o la sensación que los pensamientos están desapareciendo o bloqueados), la comunicación (como la alteración en el lenguaje expresivo) y la función social. En el segundo, o también llamado el pródromo tardío, se encuentran los síntomas psicóticos atenuados, que incluyen las ideas extrañas o inusualmente valoradas, las ideas de referencia, el pensamiento mágico, la sensación que las cosas son extrañas, la sensación que otros lo están señalando, observando o con la intención de hacer algún daño (paranoia subumbral), que puede iniciar como una intranquilidad poco clara. Además, se encuentran también que los pensamientos pueden ser leídos, controlados, o implantados por otros (delusiones subumbrales). Se puede experimentar también una grandiosidad subumbral, la cual consiste en una sensación de superioridad o expansividad. Los individuos experimentan una confusión sobre que las experiencias son imaginarias o reales, además, lucen más cautelosos o se vuelven más retraídos. Además, en esta fase, las alucinaciones se pueden iniciar como percepciones auditivas, visuales, olfatorias, gustativas y físicas mal formadas, como si estuvieran fuera del campo de la percepción o como si estuvieran amortiguadas. El lenguaje o discurso puede volverse estereotipado, concreto, metafório, desorganizado o confuso(48). Un tercio de los pacientes que cursan con los síntomas clínicos de alto riesgo desarrollan un trastorno psicótico dentro de los tres años(49). Los síntomas clínicos de alto riesgo son un predictor de psicosis: 22% al año y 36% en 3 años(50).

Dentro del enfoque clínico de alto riesgo, se encuentran los criterios de ultra alto riesgo (ultra-high risk, o UHR por sus siglas en inglés), los cuales tienen el objetivo de detectar el riesgo inminente de un primer episodio psicótico en los primeros doce meses. Estos criterios se encuentran en la tabla 5:

Tabla 5. Criterios de ultra alto riesgo (UHR). Tomado de (51)(52).

Enfoque Sintomático: A. Presencia de al menos un síntoma psicótico breve limitado e intermitente (brief limited intermittent psychotic symptom, o BLIPS por sus siglas en inglés): - Alucinaciones - Delusiones - Trastornos formales del pensamiento B. Presencia de al menos un síntoma psicótico atenuado (attenuated psychotic symptom, o APS por sus siglas en inglés): - Ideas de referencia - Creencias extrañas o pensamiento mágico, incluyendo ideas de grandiosidad - Ideación paranoide

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" · Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

- Experiencias perceptuales inusuales - Pensamiento y lenguaje extraños
Enfoque de estado-rasgo restrictivo: C. Presencia de un factor de riesgo genético (historia familiar de psicosis; trastorno de personalidad esquizotípica de la persona) en combinación con un deterioro significativo reciente en el funcionamiento psicosocial (genetic risk and functional decline, o GRFD por sus siglas en inglés).
*Mayores características de estas etapas se describen a continuación: BLIPS: inicia su desarrollo en los tres meses previos. La frecuencia son varios minutos al día, al menos 1 vez al mes y no más de 1 hora al día durante 4 días a la semana (en promedio) durante 1 mes. APS: inicia su desarrollo en el último año. La frecuencia es al menos una vez al mes hasta dos veces por semana - más de una hora por ocasión o al menos de 3 a 6 veces por semana - menos de una hora por ocasión. *Para ser considerado UHR, la persona debe estar en la edad de mayor riesgo para psicosis (adolescencia tardía, adultez temprana), cumplir cualquiera de los tres (A, B o C), y que cada riesgo debe estar asociado con un deterioro en el funcionamiento o un funcionamiento bajo crónico durante un mes en el último año.

B. Primer episodio psicótico:

Es la presencia de síntomas psicóticos como delusiones, alucinaciones, trastornos formales del pensamiento y/o conducta desorganizada(30). Esta es una fase crítica para el tratamiento, ya que la intervención con antipsicóticos produce una mejor respuesta (remisión de síntomas positivos) y en un menor tiempo en comparación a una persona con síntomas crónicos(53). Se ha encontrado que una mayor duración de la psicosis no tratada está asociada con una mayor probabilidad que un paciente siga una trayectoria de síntomas severos continuos (OR=1.01, IC del 95%: 1.00-1.02, p=0.030)(54).

Con respecto a la estructura y estabilidad de los síntomas en este episodio, se encontró que la desorganización conceptual, el pensamiento estereotipado, las alucinaciones y la suspicacia, se destacaron como los síntomas claves(55). En tal sentido, Andreasen ha esquematizado la complejidad de los síntomas positivos de la esquizofrenia, como podemos apreciarlos en las Tabla 6(30):

6.1.1 Signos y síntomas:

A. **Síntomas positivos de la esquizofrenia,** se refieren a síntomas que surgen por sobre estimulación o por que los mecanismos de inhibición han fallado

Tabla 6. Síntomas positivos de la esquizofrenia.

Alucinaciones
1. Alucinaciones auditivas
2. Voces que comentan
3. Voces que hablan
4. Alucinaciones táctiles y somáticas
5. Alucinaciones Olfativas
6. Alucinaciones visuales
Delusiones
1.Delusiones de persecución
2.Delusiones de celos
3.Delusiones de pecado o de culpabilidad
4.Delusiones de grandeza
5.Delusiones religiosas o místicas
6.Delusiones somáticas
7.Delusiones de referencia
8.Delusiones acerca de ser controlado
9.Delusiones acerca de lectura de la mente
10.Transmisión del pensamiento
11.Inserción del pensamiento
12. Robo del pensamiento
Conducta Extravagante o Desorganizada
1. Vestimenta y conducta
2.Retraimiento social y sexual
3.Comportamiento agresivo
4.Comportamiento estereotipado o repetitivo
Trastorno Formal del Pensamiento
1. Descarrilamiento (pérdida de asociaciones)
2.Tangencialidad
3.Incoherencia (ensalada de palabras)
4.Falta de lógica
5.Circunstancialidad
6.Presión del habla
7.Distraibilidad en el lenguaje
8. Asonancia

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" • Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

B. Síntomas negativos de la esquizofrenia:

Se refieren a la ausencia de funciones cognitivas y psicológicas. Estos síntomas pueden ser primarios, refiriéndose a ser causados directamente por la esquizofrenia, o secundarios, ya sea por antipsicóticos o factores ambientales como el pobre soporte familiar. Los síntomas negativos pueden aparecer de manera temprana durante el curso de la esquizofrenia, incluso antes del primer episodio de psicosis. Alrededor del 15% de pacientes con un primer episodio psicótico tienen síntomas negativos, mientras que los pacientes con un cuadro de esquizofrenia crónica lo presentan en un 25-30%(6). En la tabla 7 se resumen este tipo de síntomas:

Tabla 7. Síntomas negativos de la esquizofrenia.

Embotamiento o aplanamiento afectivo
1. Expresiones faciales inmutables
2. Movimientos espontáneos disminuidos
3. Escasez de gestos expresivos
4. Poco contacto visual
5. Ausencia de respuesta afectiva
6. Ausencia de inflexiones vocales
7. Afecto inapropiado
Alogia
1. Lenguaje pobre
2. Pobreza en el contenido del discurso
3. Bloqueo
4. Incremento de la latencia de respuesta
Abulia-Apatía
1. Higiene y cuidado
2. No persistencia en el trabajo o en la escuela
3. Anergia física
Anhedonia-Falta de sociabilidad
1. Actividad e intereses recreativos
2. Actividad e interés sexual
3. Capacidad para la intimidad y la aproximación
4. Relación con los amigos
Atención
1. Falta de atención social
2. Incapacidad de estar atentos durante evaluaciones

C. Síntomas catatónicos de la esquizofrenia:

Es un síndrome psicomotor, caracterizado principalmente por la afectación en la voluntad. Estos síntomas están presentes en el 7.6% de los pacientes con

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

esquizofrenia(56). Los síntomas catatónicos generan un mayor riesgo de mortalidad en las personas con esquizofrenia (OR = 4.8, IC 95%: 2.0-10.6, p < .01), la cual está asociada a complicaciones médicas como rabdomiolisis, neumonía, retención urinaria, deshidratación, entre otros(57). Los síntomas catatónicos son descritos en la tabla 8(58):

Tabla 8. Síntomas catatónicos en la esquizofrenia.

Actividad psicomotora: Incrementada: Observación: - Agitación o excitación - Impulsividad - Combatividad
Anormal: Observación: - Muecas (Grimacing) - Estereotipia - Manerismo - Adopción de una postura - Perseveración Entrevista: - Ecolalia - Ecopraxia - Verbigeración - Obediencia automática Examen físico: - Flexibilidad cérea - Catalepsia - Rigidez - Gegenhalten - Mitgehen - Reflejo de prensión
Disminuido: Observación: - Estupor - Ambitendencia - Mirada fija (Staring) Entrevista: - Negativismo - Mutismo - Retiro

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental HDN-HN · Dirección Ejecutiva de la DIDAE de Adultos y Adultos Mayores

D. Signos neurológicos blandos:

Son discretas anormalidades neurológicas en la integración sensorial, la coordinación motora y la secuenciación de actos motores complejos(59). En un meta-análisis de Chan y colaboradores, se encontró que en el 73% de los pacientes con esquizofrenia tenían este tipo de síntomas(60). Estos síntomas tienden a disminuir cuando se evidencia una respuesta al uso de antipsicóticos, mientras que, por otro lado, pueden persistir o incrementarse en aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a la medicación. Este tipo de signos son marcadores de anormalidades en el neurodesarrollo, y se pueden dividir de la siguiente manera(61):

Tabla 9. Signos neurológicos blandos en la esquizofrenia.

1. Coordinación motora: - Diadococinecia - Pronación/supinación - Oposición dedo/pulgar - Articulación - Prueba de Ozeretzki
2. Integración sensorial: - Marcha - Marcha tándem - Discriminación de dos puntos
3. Tareas motoras complejas: - Prueba de dedo-nariz - Prueba de Luria o Prueba de "puño-borde-palma" - Prueba de puño-anillo
4. Orientación espacial: - Orientación derecha/izquierda - Grafestesia - Estereognosia
5. Reflejos primitivos: - Reflejo glabelar - Reflejo del hociqueo - Reflejo de prensión - Reflejo de succión - Reflejo palmomentoniano

6.1.2 Curso de la Esquizofrenia

Una revisión sistemática y meta-análisis de 14 estudios prospectivos, publicados entre 1978 y el año 2020, encontró que el 24.2% de pacientes se había recuperado (n = 246, IC: 20.3-28.0%). Se definió "recuperación" como la remisión clínica y social, con una duración mínima de dos años(62). Con respecto a los factores asociados a la recuperación en la esquizofrenia, se encontró que la resiliencia (Zr = 0.67, [0.63, 0.71]).), que es la capacidad de adaptarse a situaciones adversas, fue la variable con el mayor efecto en la recuperación funcional. Además, una menor duración de la psicosis no tratada y el ejercicio físico también estuvieron asociadas de manera significativa a una mayor recuperación(63). Por otro lado, se describe que alrededor del 20-30% de pacientes experimentan un curso crónico y sintomático, lo cual es una diferencia importante al curso que anteriormente tenían los pacientes cuando no había antipsicóticos (60-75%)(6). Los antipsicóticos juegan un rol importante en el curso de la esquizofrenia, sobre todo en el aspecto neurocognitivo. Se encontró que los pacientes que no presentaban respuesta a la clozapina, estuvieron asociados con un deterioro general del funcionamiento cognitivo (memoria verbal, coordinación/velocidad psicomotora, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y el índice cognitivo)(64).

Las recaídas, luego de un primer episodio psicótico, son frecuentes, las cuales pueden llegar al 80% en los primeros 5 años(65). Existen estresores que pueden desencadenar una recaída, como son los eventos traumáticos en la niñez, el abuso de cannabis, y la emoción expresada(66). Dentro del proceso de recaídas, puede haber readmisiones a dispositivos de hospitalización y/o internamiento. Los factores que predicen que una persona vuelva a ser hospitalizado son: un alto número de hospitalizaciones previas, un mayor número de síntomas depresivos y una pobre adherencia a la medicación(67). Las recaídas también ocurren a pesar del tratamiento. De acuerdo a una revisión Cochrane, se encontró que el 24% de pacientes tuvieron una recaída dentro del primer año de tratamiento farmacológico(68).

6.1.3 Esquizofrenia Refractaria

Se estima que alrededor del 30% de individuos con esquizofrenia cumplen criterios de Esquizofrenia Refractaria a Tratamiento (Treatment-resistant schizophrenia, o TRS por sus siglas en inglés)(12). La TRS debe cumplir los dominios señalados en la Tabla 10:

Tabla 10. Criterios de esquizofrenia refractaria al tratamiento(13).

Dominio	Requerimiento
Severidad	Severidad moderada y una reducción <20% (a través del uso de escalas) durante el uso de un antipsicótico de al menos 6 semanas
Número de antipsicóticos	- Criterio mínimo: ≥ 2 episodios previos de tratamiento adecuado con diferentes antipsicóticos. - Criterio óptimo: ≥ 2 episodios previos de tratamiento adecuado con diferentes antipsicóticos **Y** un antipsicótico injectable de larga acción (al menos 4 meses desde el inicio de esta medicación)
Dosis	Equivalente a ≥ 600 mg/d de clorpromazina
Tiempo	≥ 6 semanas a dosis terapéutica
Funcionalidad	Deterioro funcional moderado
Adherencia	≥ 80% de la dosis prescrita. Se debe confirmar la adherencia a través de la historia clínica e idealmente de dos fuentes adicionales (conteo de medicamentos y niveles plasmáticos de los antipsicóticos)

6.1.4 Características clínicas

A) Trastornos neurocognitivos en Esquizofrenia:

Desde la década de los 90 y a inicios del 2000, la investigación sobre los trastornos cognitivos en la esquizofrenia ha crecido inusitadamente, apareciendo las revisiones y meta análisis sobre los déficits neurocognitivos en la esquizofrenia. En varias revisiones sistemáticas y metaanálisis, se encontró que aproximadamente el 80% de las personas con esquizofrenia presentan afectación de leve a severa en varios dominios cognitivos(69). A su vez, en estudios prospectivos, se ha demostrado que los déficits en la atención, en las habilidades motoras y en la memoria a corto plazo detectadas entre los 7 a los 12 años, predecían el desarrollo del primer episodio esquizofrénico en el 58%, 75% y 83% de los casos respectivamente. Con ello, se sugiere que las alteraciones cognitivas preceden a la aparición de los síntomas psicóticos(70).

De otro lado, las funciones cognitivas más afectadas son la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbal, el aprendizaje y la memoria visuoespacial, el razonamiento y la resolución de problemas(69). En cuanto a las alteraciones específicas, en el dominio de la atención, los estudios sugieren una afectación de moderada a severa(71). En lo referente al dominio de la memoria, Cirillo revisó 110 estudios de esquizofrenia, de los cuales 101 mostraron evidencia de alteración de la memoria declarativa, así como una severa alteración en la memoria verbal y no verbal

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" · Directora Ejecutiva de la DEIDAD de Adultos y Adultos Mayores

inmediata y retardada(72). En cuanto al dominio de la memoria de trabajo, definido como un "sistema para almacenar y manipular temporalmente información en la ejecución de tareas cognitivas complejas como el aprendizaje, el razonamiento y la comprensión", los estudios metaanalíticos reportan que está afectada en grado moderado en la esquizofrenia(71).
Los síntomas neurocognitivos han sido identificados como el principal predictor del deterioro funcional de los pacientes con esquizofrenia(69).

B) Síntomas depresivos y riesgo suicida en la esquizofrenia:

Los síntomas depresivos son comunes en todas las fases de la esquizofrenia. La proporción de pacientes que manifiestan depresión oscila entre el 30% y el 70%(73). Ante la presencia de síntomas depresivos, es vital hacer el diagnóstico diferencial con los efectos secundarios de los antipsicóticos, desmoralización, síntomas negativos de la esquizofrenia, intoxicación o abstinencia de sustancias, una condición de salud física o un episodio depresivo(74).

En cuanto al riesgo suicida, el suicidio está entre las principales causas de muerte prematura en personas con esquizofrenia (hasta un 46%)(6). La tasa de suicidio a lo largo de la vida en esta población está entre el 4% y el 6%. Entre el 18 al 55% de los pacientes con esquizofrenia intentan suicidarse y entre el 10 al 13% mueren por suicidio(75)(76). A su vez, los principales factores de riesgo para la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia están relacionado a síntomas afectivos, historia de intentos suicidas y el número de admisiones psiquiátricas. Otros factores asociados incluyen el sexo masculino, la edad más joven, la proximidad al inicio de la enfermedad, la edad más avanzada al inicio de la enfermedad, el abuso de sustancias y el periodo durante o después del alta psiquiátrica de un servicio de hospitalización(75).

En la valoración del riesgo suicida en las personas con esquizofrenia, se debe considerar también a la agitación en la fase aguda. Dentro de los factores relacionados al tratamiento, encontramos la pobre adherencia a la medicación antipsicótica, lo que puede incrementar hasta cuatro veces más el riesgo de suicidio (RR ajustado por edad y género 4.2, IC del 95%: 1.7-10.1)(77). Además, con respecto a los síntomas extrapiramidales relacionados al riesgo suicida, los estudios encuentran resultados mixtos(78).

C) Sexo y esquizofrenia:

Existen numerosas diferencias de sexo en la presentación y curso de la esquizofrenia. En el caso de los varones, se ha notado que son más jóvenes en cuanto a la edad de inicio, una mayor presencia de los síntomas negativos, la presencia de síntomas como paranoia y agresividad, una mayor comorbilidad con

el abuso de sustancias, mayor severidad de los síntomas, con más frecuencia son hospitalizados, se evidencia un mayor riesgo de distonía aguda inducida por los antipsicóticos, una mayor presencia de los síntomas cognitivos, un menor funcionamiento social y una mayor mortalidad. De otro lado, en el caso de las mujeres, tienen una edad de presentación 3-5 años más tardía que los hombres, una menor severidad de los síntomas, una mayor presencia de los síntomas positivos (en especial las alucinaciones y las delusiones de persecución) y afectivos, una mejor respuesta al tratamiento, menores dosis de los antipsicóticos, aunque un mayor riesgo de eventos adversos por la medicación (como la disquinesia tardía), un mayor funcionamiento social y una menor mortalidad(30,79-82). Galbally y colaboradores encontraron, en un estudio reciente, que las diferencias entre varón y mujer sobre la eficacia de los antipsicóticos es similar, sin embargo, con respecto a los efectos adversos, se encuentra una mayor frecuencia en las mujeres de: constipación, sequedad bucal, ginecomastia/galactorrea, incontinencia/nicturia y ganancia de peso autoreportada(79).

D) Esquizofrenia en el adulto mayor:

Los estimados de prevalencia de esquizofrenia en las personas mayores de 65 años está entre 0.1-0.5%. Para el grupo etario de 45-64 años, se encuentra entre 0.6-1.0%. Para el año 2050, se estima que aproximadamente habrá 10 millones de personas con esquizofrenia con una edad mayor de 60 años. Del total de personas con esquizofrenia, alrededor del 20-25% tuvo un inicio tardío (mayores de 40 años)(83). Se calcula que el 64% de las personas con esquizofrenia mayores de 59 años tuvieron un inicio temprano de la enfermedad(84). En una muestra de 104 adultos con esquizofrenia de inicio temprano, con una edad de 55 años o mayor, se encontró que, en el seguimiento (media de 4.5 años), solamente el 25% se encontraba en remisión en ambas evaluaciones (basal y seguimiento)(85). En cuanto a las características de estos pacientes, la tasa de declive cognitivo es similar a la de los pacientes adultos mayores sin esquizofrenia(86).
Existen algunas consideraciones sobre el uso de los antipsicóticos en esta edad. Los adultos mayores son más propensos a los efectos adversos de los antipsicóticos (cardiovascular, metabólico, anticolinérgico y extrapiramidal). Por otro lado, se debe considerar los cambios farmacocinéticos propios de este grupo etario (a nivel de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación). Como dato importante, una mayor disposición de dopamina en los receptores D2 del estriado permite una mejoría del funcionamiento cognitivo, por lo cual, se recomienda la reducción de la dosis de la medicación antipsicótica(87). En la revisión sistemática y meta-análisis de Krause y colaboradores sobre los antipsicóticos en adultos mayores con esquizofrenia, se encontró que la olanzapina fue superior al haloperidol (SMD 0.47, CI 0.10-0.84) en lo concerniente a la mejoría de síntomas en general. Además, fue superior al haloperidol en la mejoría de síntomas negativos, tuvo un menor abandono en comparación con la risperidona y hubo un

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental Directora Ejecutiva de la DEIDAE Adultos y Adultos Mayores

menor uso de medicación para el parkinsonismo en comparación con el haloperidol. No hubo diferencias entre los antipsicóticos para la mejoría de los síntomas positivos(88). Con respecto a las intervenciones no farmacológicas, se sugiere el uso de terapia de remediación cognitiva para los síntomas cognitivos, de habilidades sociales para los problemas en la interacción social y conductual cognitiva para los síntomas psicóticos y afectivos(83).

E) Agitación psicomotriz en la esquizofrenia:

La agitación psicomotriz se define como una actividad motora excesiva, semiintencionada, no productiva, repetitiva, con marcada irritabilidad, con una respuesta incrementada a estímulos tanto internos como externos y un curso clínico inestable(89). Es considerada un síndrome multifactorial. Dentro de las conductas que se pueden evidenciar son: caminar, inquietud, retorcimiento de manos, tirar de la ropa y la incapacidad para estar sentado. La agresión y violencia no son características esenciales de la agitación, sin embargo, la progresión de la severidad de la agitación puede llevar a dicho estado(90). En cuanto a la esquizofrenia, alrededor del 25% de los pacientes presentan al menos un episodio de agitación psicomotriz cada año(91). De otro lado, los reportes clínicos reportan una prevalencia de agitación en el 14% de los pacientes hospitalizados con esquizofrenia, y de ellos, el 20% van a presentar episodios de agitación a lo largo de su vida(90). Sobre las opciones farmacológicas, ver Tabla 7.

F) Violencia y esquizofrenia:

Una reciente revisión sistemática con meta-análisis, de Whiting y colaboradores(92), encontró que, la frecuencia de violencia en varones con un trastorno del espectro de la esquizofrenia se encontraba entre 2.3% a 24.7%, mientras que en las mujeres entre 0% a un 5.4%, en un periodo de 40 años. Con respecto a las medidas estadísticas, hubo una razón de probabilidades combinada (OR) de 4.5 (IC del 95%, 3.6-5.6), lo que significa que es 4.5 veces más probable que ocurra violencia en los varones con esquizofrenia que en la población general, sin embargo, cuenta con una heterogeneidad muy alta (I^2 = 85%; 95% CI, 77-91). En el caso de las mujeres, se encontró que el OR combinado era de 10.2 (IC del 95%, 7.1-14.6), aunque, al igual que los hombres, tiene una heterogeneidad alta (I^2 = 66%; IC del 95%, 31-83).
Dentro de los factores de riesgo asociados a la violencia en psicosis(93), encontramos como más importantes: un historial criminal (OR = 3.1, 95% CI 2.4-4.1, z=8.5) y el abuso de sustancias (OR= 2.3, 95% CI 1.8-2.8, z=8.1). Dentro de los factores demográficos, encontramos: una historia de haber sido victima de violencia (OR=6.1, 95% CI 4.0-9.1, z=8.7), la falta de vivienda reciente (OR= 2.3, 95% CI 1.5-3.5, z=3.7), una historia de falta de vivienda (OR = 2.3, 95% CI 1.5-3.4, z=4.0), el ser varón (OR= 1.6, 95% CI 1.2-2.1, z=3.6) y un estado socio

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDN" Dirección Ejecutiva de la EIDAE de Adultos y Adultos Mayores

económico bajo (OR= 1.4, 95% CI 1.1-1.9, z=3.0). Sobre la relación de la violencia con los factores premórbidos, destaca la violencia física en la niñez (OR = 2.2, 95% CI 1.5-3.1, z=4.4), el abuso sexual (OR= 1.9, 95% CI 1.5-2.4, z=5.3), una historia parental de involucramiento criminal (OR =1.8, 95% CI 1.5-2.2, z=6.3) y una historia parental de abuso de alcohol (OR = 1.6, 95% CI 1.4-1.8, z=6.7). Con respecto a los síntomas clínicos, se encontró que la ausencia de insight (OR = 2.7, 95% CI 1.4-5.2, z=2.9), un trastorno comórbido de personalidad antisocial (OR = 2.1, 95% CI 1.0-4.3, z=2.0), un pobre control de impulsos (OR = 3.3, 95% CI 1.5-7.2, z=3.1), puntuaciones más altas de síntomas en general (OR= 1.7, 95% CI 1.1-2.6, z=2.4), y un PANSS total mayor (OR = 1.5, 95% CI 1.0-2.2, z=2.2) estuvieron asociados con la violencia. Finalmente, en cuanto a los factores relacionados al tratamiento, la no adherencia a los tratamientos psicológicos y a la medicación se asociaron con ORs de 6.7 (95% CI 2.4-19.2, z=3.6) y de 2 (95% CI 1.0-3.7, z = 2.1), respectivamente.

Estudios recientes están encontrando sustratos neurobiológicos de la violencia en la esquizofrenia, postulando un posible marcador de esta asociación, como el nivel bajo de colesterol. Esto quiere decir que, los pacientes con esquizofrenia que tienen niveles bajos de colesterol, tienen riesgo de conducta suicida y de violencia hacia otros. Sin embargo, se requiere una mayor cantidad de estudios para incorporar esta medida en la valoración de la agresividad en los pacientes con esquizofrenia(94).

G) Catatonía y esquizofrenia:

La catatonía constituye un síndrome psicomotor severo. Se estima que cerca del 20% de los pacientes con catatonía tienen esquizofrenia, mientras que un 45% tienen síntomas afectivos y una enfermedad médica(95). En un estudio de cohorte basado en la población, se encontró que aproximadamente el 7.6% de pacientes con esquizofrenia era del subtipo catatónico(56). Sobre la patogénesis, se postula que está asociado a la disminución en la actividad de los receptores $GABA_A$ (ácido γ-aminobutírico) y D_2 (dopamina), además de incremento en la actividad de los receptores NMDA (N-metil-d-aspartato)(96).
Una mejor aproximación en la comprensión de los síntomas catatónicos, es a través de la clasificación de actividad psicomotora incrementada, disminuida o anormal (Ver Síntomas catatónicos en la esquizofrenia). La escala de Bush-Francis de catatonía (Bush–Francis Catatonia Rating Scale) (ver Anexo N° 05) permite la detección y la valoración clínica de la severidad de los síntomas catatónicos(97). Consiste de 23 ítems, siendo los 14 primeros relacionados a tamizaje o detección, siendo un diagnóstico de catatonía positivo cuando 2 o más de esos primeros 14 están presentes.

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" • Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

Sobre la presentación de la catatonía en entornos psiquiátricos, la mirada fija, el estupor, el mutismo y las posturas son los más frecuentes. Por otro lado, existen signos que son casi patognomónicos, como los fenómenos en eco, la flexibilidad cérea y la catalepsia (aunque se presentan en menos del 20% de pacientes catatónicos)(98).

Debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial, en entornos de servicios de emergencia, las siguientes entidades: psicosis aguda, intoxicación (cannabis, cocaina), abstinencia (alcohol, opioides, benzodiazepinas), síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico y encefalitis por autoanticuerpos. En unidades de medicina, se debe descartar: epilepsia, delirio (puede co-ocurrir con catatonia), encefalitis por autoanticuerpos, encefalopatía, lesiones cerebrales focales, medicamentos (antipsicóticos, antibióticos como las cefalosporinas, anticomiciales como el levetiracetam, entre otros). En entornos psiquiátricos, se debe considerar: trastornos afectivos o del ánimo, esquizofrenia, trastorno del espectro autista, demencia, retardo mental, intoxicación (cannabis, cocaína) y abstinencia a drogas (alcohol, opioides, benzodiazepinas)(97)(99).

La presentación de la catatonía en entornos psiquiátricos puede ser aguda, periódica o crónica. En la esquizofrenia, se puede observar los fenómenos en eco y la verbigeración. Los síntomas catatónicos pueden durar semanas a meses. En los pacientes crónicos, presentan más las estereotipias, los manierismos, los movimientos automáticos y las posturas bizarras, mientras que es menos frecuente la inmovilidad, el mutismo y los síntomas vegetativos(97)(100). La detección y el tratamiento temprano otorgan un pronóstico más favorable, sin embargo, los pacientes con esquizofrenia que desarrollan síntomas catatónicos tienen un peor pronóstico, con una menor respuesta a benzodiazepinas (20-30%)(100). Dentro de las principales complicaciones, se debe considerar: neumonía aspirativa, deshidratación, malnutrición, embolismos y úlceras por presión(101).

H) Trastorno por uso de sustancias y esquizofrenia:
El trastorno por uso de sustancias es una condición frecuente en personas con esquizofrenia. Se estima que la prevalencia de trastornos por uso de sustancias (excluyendo la nicotina y la cafeína) en las personas con esquizofrenia está entre el 44.8% y el 47%, siendo las drogas de mayor consumo el alcohol y el cannabis. Además, el consumo de cigarrillo está alrededor de 60% a 90% de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos(102).

Un mayor consumo de cannabis se relacionó con un incremento en el riesgo de psicosis: 4 veces más riesgo para los consumidores pesados, mientras que el consumo moderado generaba 2 veces más riesgo(20). El uso de cannabis se asocia a una edad más temprana de inicio de los síntomas psicóticos. Cuando se estudió si el uso de cannabis en la adolescencia era un factor de riesgo significativo

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

para el desarrollo de esquizofrenia más adelante en la vida, Arseneault(103) y colaboradores encontraron que los adolescentes de 15 años que usaban cannabis, tenían una mayor probabilidad de desarrollar un cuadro esquizofreniforme a la edad de 26 años en comparación con los que no usaban esta droga.

El uso de sustancias también afecta negativamente el curso de la esquizofrenia, con una mayor frecuencia de síntomas positivos, un mayor riesgo de recaídas, mayores tasas de no adherencia al tratamiento y depresión. Además, se evidencia un mayor uso de servicios de emergencia, de hospitalización, así como un mayor riesgo de suicidio y violencia(102).

I) Síntomas de ansiedad y esquizofrenia:

Los síntomas de ansiedad se encuentran en alrededor del 65% de los pacientes con esquizofrenia. Se presentan a menudo en la fase prodrómica de este trastorno, aunque también pueden aparecer en el primer episodio psicótico y en la fase crónica. Sobre los trastornos más frecuentes, encontramos en primer lugar el trastorno de ansiedad social (14.9%), seguido por el trastorno de estrés postraumático (12.4%), el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (12.1%), el trastorno de ansiedad generalizada (10.9%), el trastorno de pánico (9.8%), la fobia simple (7.9%) y en último lugar la agorafobia (5.4%)(104).

Los síntomas ansiosos impactan de manera negativa en el curso de la esquizofrenia, ya que genera, entre otras cosas, un incremento en el uso de los servicios (médicos y de salud mental), una menor calidad de vida (sobre todo la ansiedad generalizada y el trastorno de pánico) y un peor pronóstico (trastorno obsesivo compulsivo). Se ha encontrado una correlación entre los síntomas ansiosos con los síntomas depresivos, los síntomas somáticos, el sentimiento de culpa y el riesgo suicida en las personas con esquizofrenia(105).

La exploración de los síntomas ansiosos puede ser difícil por el menor nivel de expresión emocional en los pacientes, ya sea por los síntomas negativos y los cognitivos, además que los síntomas positivos pueden ensombrecer los síntomas de ansiedad. Es por esto que se recomienda, además de la exploración a través del examen mental con el paciente, la información colateral por parte de los cuidadores, así como el uso de escalas específicas (como la escala de ansiedad social de Liebowitz, entre otras)(105).

J) Trastorno Obsesivo Compulsivo(106)(107):
Mención aparte tienen los síntomas del TOC. Aproximadamente, el 30% de pacientes con esquizofrenia informan la presencia de síntomas obsesivo compulsivos. Es todo un desafío el diagnóstico diferencial entre la esquizofrenia y

MINISTERIO DE SALUD
Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN"

el TOC. Algunas características psicopatológicas que permiten una adecuada diferenciación entre la delusión y la obsesión son:

- La obsesión se puede diferenciar de la inserción del pensamiento en que suele presentar desencadenantes del entorno que interrumpen el flujo normal del pensamiento, por el contrario, la inserción es una interrupción repentina de los pensamientos.
-
- En la esquizofrenia, se puede presentar anormalidades de la conciencia del Yo. Esto se refiere a que se pierde la capacidad de reconocer como propias las funciones mentales. Esto no sucede en el TOC, que sí puede reconocer como propios, aunque puede experimentarlos como entidades autónomas, con una sensación de distancia sobre la experiencia.

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 Criterios de diagnóstico:

Los criterios diagnósticos de esquizofrenia, de acuerdo al DSM-5 (108), son:

Tabla 11. Esquizofrenia 295.90 (F20.9):

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3): 1. Delusiones 2. Alucinaciones 3. Discurso desorganizado (p. ejm. Disgregación o incoherencia frecuente) 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico. 5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).
D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.
E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Especificar si:

Los siguientes especificadores del curso de la enfermedad sólo se utilizarán después de un año de duración del trastorno y si no están en contradicción con los criterios de evolución diagnósticos.

- Primer episodio, actualmente en episodio agudo: La primera manifestación del trastorno cumple los criterios definidos de síntoma diagnóstico y tiempo. Un episodio agudo es el período en que se cumplen los criterios sintomáticos.
- Primer episodio, actualmente en remisión parcial: Remisión parcial es el período durante el cual se mantiene una mejoría después de un episodio anterior y en el que los criterios que definen el trastorno sólo se cumplen parcialmente.
- Primer episodio, actualmente en remisión total: Remisión total es el período después de un episodio anterior durante el cual los síntomas específicos del trastorno no están presentes.
- Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo: Los episodios múltiples se pueden determinar después de un mínimo de dos episodios (es decir, después de un primer episodio, una remisión y un mínimo de una recidiva).
- Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial
- Episodios múltiples, actualmente en remisión total

- Continuo: Los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad, y los períodos sintomáticos por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.
- No especificado
- Especificar si:
  Con catatonía (para la definición véanse los criterios de catatonía asociada a otro trastorno mental). Nota de codificación: Utilizar el código adicional 293.89 [F06.1] catatonía asociada a esquizofrenia para indicar la presencia de catatonía concurrente.

Criterios para catatonía(108):

Tabla 12. Catatonía asociada a otro trastorno mental (especificador de catatonía) 293.89 (F06.1):

A. El cuadro clínico está dominado por tres (o más) de los síntomas siguientes: 1. Estupor (es decir, ausencia de actividad psicomotora; no interactuar activamente con el entorno). 2. Catalepsia (es decir., inducción pasiva de una postura mantenida contra la gravedad). 3. Flexibilidad cérea (es decir, resistencia leve y constante al cambio de postura dirigida por el examinador). 4. Mutismo (es decir, respuesta verbal ausente o escasa [excluir si hay afasia confirmada]). 5. Negativismo (es decir, oposición o ausencia de respuesta a instrucciones o estímulos externos). 6. Adopción de una postura (es decir, mantenimiento espontáneo y activo de una postura contra la gravedad). 7. Manierismo (es decir, caricatura extraña, circunstancial de acciones normales). 8. Estereotipia (es decir, movimientos repetitivos, anormalmente frecuentes, no dirigidos hacia un objetivo). 9. Agitación, no influida por estímulos externos. 10. Muecas. 11. Ecolalia (es decir, imitación del habla de otra persona. 12. Ecopraxia (es decir, imitación de los movimientos de otra persona).
Nota de codificación: Cuando se registre el nombre de la afección, indicar el nombre del trastorno mental asociado (p. ej., 293.89 [F06.1] catatonía asociada a trastorno depresivo mayor). Codificar en primer lugar el trastorno mental asociado (es decir, trastorno del desarrollo neurológico, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor u otro trastorno mental) (p. ej., 295.70 [F25.1] trastorno esquizoafectivo, tipo depresivo; 293.89 [F06.1] catatonía asociada a trastorno esquizoafectivo).

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" · Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

Tabla 13. Criterios CIE-11 para esquizofrenia(2):

6A20 Esquizofrenia: La esquizofrenia se caracteriza por trastornos en múltiples modalidades mentales, incluido el pensamiento (por ejemplo, ideas delirantes, desorganización en la forma de pensamiento), la percepción (por ejemplo, alucinaciones), la experiencia personal (por ejemplo, la experiencia de que los sentimientos, impulsos, pensamientos o comportamientos propios están bajo el control de una fuerza externa), la cognición (por ejemplo, problemas de atención, memoria verbal y cognición social), la volición o voluntad (por ejemplo, pérdida de motivación), el afecto (por ejemplo, expresión emocional embotada) y el comportamiento (por ejemplo, comportamientos que parecen bizarros o sin propósito, y respuestas emocionales impredecibles o inapropiadas que interfieren con la organización del comportamiento). Pueden presentarse alteraciones psicomotoras, incluida la catatonia. Las ideas delirantes persistentes, las alucinaciones persistentes, los trastornos del pensamiento y las experiencias de influencia, pasividad o control se consideran síntomas centrales. Los síntomas deben haber persistido durante al menos un mes para que se pueda asignar un diagnóstico de esquizofrenia. Los síntomas no son una manifestación de otra afección de salud (por ejemplo, un tumor cerebral) y no se deben al efecto de una sustancia o medicamento en el sistema nervioso central (por ejemplo, corticosteroides), incluida la abstinencia (por ejemplo, la abstinencia de alcohol).
6A20.0 Esquizofrenia, primer episodio: El primer episodio de esquizofrenia se debe utilizar para identificar a las personas que experimentan síntomas que cumplen los requisitos de diagnóstico de la esquizofrenia (incluida la duración), pero que nunca antes han experimentado un episodio en el que se cumplan los requisitos de diagnóstico de la esquizofrenia.
6A20.1 Esquizofrenia, episodios múltiples: La esquizofrenia con episodios múltiples debe utilizarse para identificar a las personas que experimentan síntomas que cumplen los requisitos de diagnóstico para la esquizofrenia y que también han experimentado previamente episodios durante los cuales se cumplieron los requisitos de diagnóstico, con una remisión sustancial de los síntomas entre los episodios. Algunos síntomas atenuados pueden permanecer durante periodos de remisión, y es posible que las remisiones hayan ocurrido en respuesta a la medicación u otro tratamiento.

6.2.2 Diagnostico diferencial:

Condiciones de otra especialidad(30):

A) Trastornos Neurodegenerativos:
   - Enfermedad de Pick, Enfermedad de Huntington, calcificación de ganglios basales, esclerosis múltiple, leucodistrofia metacromática.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud Mental "HDHN"
Dirección Ejecutiva de la UNIDAE de Adultos y Adultos Mayores

B) Enfermedades Cerebrovasculares:
  - Tumores cerebrales (especialmente del lóbulo temporal), tumores profundos hemisféricos, epilepsia (especialmente trastorno convulsivo parcial complejo), traumatismos craneales (hematoma subdural), injuria anóxica cerebral, embolismo graso, enfermedad vascular ateroesclerótica (especialmente cuando está asociada con lesiones difusas temporoparietales o subcorticales), encefalopatía hipertensiva, hemorragia subaracnoidea, arteritis temporal.

C) Enfermedades Endocrinas:
  - Enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, hipotiroidismo, panhipopituitarismo.

D) Trastornos Metabólicos:
  - Hipercalcemia, hiponatremia, hipoglicemia, uremia, encefalopatía hepática, porfiria

E) Enfermedades infecciosas:
  - Encefalitis letárgica HIV/SIDA, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sífilis, malaria, encefalitis viral aguda.

F) Trastornos Nutricionales:
  - Deficiencia de vitamina B12, deficiencia de folato, deficiencia de tiamina, deficiencia de niacina.

G) Medicamentos:
  - Hormonas adrenocorticotrópicas, esteroides anabólicos, corticosteroides, cimetidina, antibióticos (cefalosporinas, penicilina), disulfiram, agentes anticolinérgicos.

H) Sustancias:
  - Anfetaminas, cocaína, alcohol, cannabis, alucinógenos.

I) Toxinas:
  - Mercurio, arsénico, manganeso, talio.

Condiciones psiquiátricas(3)(6)(109):

A) Trastorno esquizoafectivo
B) Trastorno delusional
C) Trastorno psicótico breve
D) Psicosis postparto
E) Trastorno depresivo
F) Trastorno bipolar
G) Trastorno de personalidad limítrofe
H) Trastorno del espectro autista
I) Trastorno de estrés postraumático
J) Trastorno disociativo
K) Trastorno por uso de sustancias psicoactivas (intoxicación o abstinencia)
L) Trastorno obsesivo compulsivo
M) Trastorno dismórfico corporal

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

N) Trastorno de ansiedad por enfermedad
O) Trastorno neurocognitivo mayor (demencias)

6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 De patología clínica y de imágenes(3,47):

- El diagnóstico de la esquizofrenia es clínico. Los exámenes auxiliares (incluidos los exámenes de imágenes) se solicitan de acuerdo con la presunción diagnóstica.
- Se recomienda en las mujeres en edad fértil se realice una prueba de embarazo.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 Medidas generales y preventivas:

La intervención en los pacientes con esquizofrenia tiene tres objetivos(74):

1) Reducir o eliminar los síntomas
2) Mantener la recuperación
3) Maximizar la calidad de vida y el funcionamiento global de la persona.

Para propósitos de la guía, el curso del tratamiento de las personas con esquizofrenia se va a dividir en dos fases(68)(74)(110)(111): A) Fase Aguda, B) Fase de Mantenimiento

A) Fase Aguda: empieza con el primer episodio psicótico o la exacerbación de un nuevo episodio psicótico. Para los casos de agitación psicomotriz, se recomienda el uso de antipsicóticos parenterales junto a una benzodiazepina. Las recomendaciones para el tratamiento en la fase aguda se dividen en dos:
- Primer episodio: se recomienda monoterapia antipsicótica y la dosis mínima efectiva. La elección del antipsicótico debe considerar: características de los síntomas, riesgo de eventos adversos y metabólicos, y la preferencia del paciente. Se considera respuesta cuando existe una mejoría de síntomas de al menos el 20%, a través del uso de una escala, como el PANSS. Se recomienda continuar con la medicación una vez resuelto el episodio.

- Múltiples episodios: se recomienda valorar la respuesta previa, los efectos adversos y la adherencia a la medicación antipsicótica. Puede

MINISTERIO DE SALUD • INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL "HDH" • Dirección Ejecutiva de la UNIDAD de Adultos y Adultos Mayores

requerir mayor dosis para alcanzar una respuesta. Es una opción el cambio a un antipsicótico de larga acción o de depósito.

B) **Fase de Mantenimiento:** inicia cuando se evidencia una mejoría de síntomas con la medicación antipsicótica. Tiene como objetivo la prevención de la recurrencia de síntomas, así como la optimización del funcionamiento y la calidad de vida. En esta fase, se recomienda continuar con el tratamiento antipsicótico, ya que previene recaídas, rehospitalizaciones y muerte. se recomienda continuar con el antipsicótico que generó respuesta en la fase aguda. Se sugiere valorar la eficacia, efectos adversos y la adherencia a la medicación antipsicótica. Se recomienda considerar los objetivos de recuperación del paciente y los beneficios y daños de los cambios en la dosis de la medicación antipsicótica.

De acuerdo al criterio médico, se solicitará las intervenciones psicológicas o sociales correspondientes:

C) **Intervenciones psicológicas**(6)(111)(112)(113)(114)(115)(116)(117)(118):

1. Desarrollar una alianza terapéutica con el paciente desde los inicios de su enfermedad psicótica.
2. Toma de la conciencia de enfermedad a través de la psicoeducación individual.
3. Apoyo al equipo terapéutico en torno a la adherencia al tratamiento, tanto farmacológico como psicológico.
4. Orientación en torno a la prevención de la recaída, así como la derivación oportuna al psiquiatra en caso de necesidad de ajuste de tratamiento farmacológico.
5. Realizar la terapia cognitivo conductual (Cognitive-behavioral therapy, o CBT por sus siglas en inglés) para los síntomas psicóticos residuales.
6. Realizar la remediación cognitiva para la mejoría de síntomas cognitivos (atención, memoria, función ejecutiva, cognición social o metacognición) y el funcionamiento psicosocial.
7. Realizar intervenciones grupales, como la terapia cognitivo conductual grupal y el entrenamiento meta-cognitivo.
8. Abordaje familiar, que incluya la psicoeducación familiar sobre la esquizofrenia y estrategias de afrontamiento.
9. Enseñar estrategias compensatorias, como el uso de diarios, recordatorios y modificaciones del entorno.
10. Desarrollar programas para la cognición social (como el entrenamiento meta-cognitivo, o el entrenamiento en habilidades sociales).

11. Implementar Terapia de aceptación y compromiso (Acceptance and Commitment Therapy, o ACT por sus siglas en inglés) y Mindfulness (conciencia plena) en espacios terapéuticos grupales.
12. Entrenar en técnicas de relajación y manejo del estrés.
13. Evaluación psicológica de perfiles de personalidad y de nivel intelectual en los casos que así lo requieran.
14. Rehabilitación vocacional de acuerdo a la valoración del caso.
15. Implementar otras terapias: terapia de arte, terapia de música, terapia narrativa, terapia enfocada en soluciones.

D) Intervenciones sociales(6)(74)(119)(120)(121)(122):

1. Desarrollar una alianza terapéutica con el paciente y su familia.
2. Evaluar el funcionamiento psicosocial, con la identificación de las áreas de necesidad.
3. Proporcionar el apoyo continuo, ayudando a los pacientes a establecer y mantener las redes de apoyo social.
4. Desarrollar estrategias para el abordaje multidisciplinario a través del Tratamiento Asertivo Comunitario (Assertive Community Treatment).
5. Implementar la psicoterapia individual de apoyo.
6. Realizar intervenciones de apoyo y colocación individual para el empleo (Individual Placement and Support, o IPS por sus siglas en inglés).
7. Identificar las necesidades del paciente, además de acompañar en el proceso de: vivienda, actividades de ocio, quehaceres diarios, acceso al empleo.
8. Identificar situaciones de alto riesgo de abandono familiar, en especial en contextos de hospitalización, y hacer las intervenciones oportunas en coordinación con el equipo multidisciplinario.
9. Identificar situaciones de riesgo familiar, que requieran la intervención social por parte del equipo multidisciplinario.
10. Brindar psicoeducación familiar (incluye educación sobre la enfermedad, entrenamiento en habilidades de resolución de problemas y comunicación y el soporte social).
11. Proveer consejería legal en algunas situaciones específicas.

Las intervenciones descritas pueden ser aplicadas por cualquier profesional de un equipo multidisciplinario (médico, enfermera, psicólogo, trabajadora social), de acuerdo a su organización y disponibilidad de recursos.

E) Escalas Parte del proceso del manejo, es complementar la valoración clínica con el uso de escalas, las cuales se describen a continuación:

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud Mental
Dirección Ejecutiva de la DEIDNE de Adultos y Adultos Mayores

1. PANSS:

La Escala de Síndromes Positivos y Negativos (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) fue desarrollada por Kay y colaboradores en 1987. Está constituida por 30 ítems que están agrupados en Síntomas Positivos (7 ítems), Síntomas Negativos (7 ítems) y la Escala de Psicopatología General (16 ítems). Cada ítem está constituido por una escala de puntos de severidad: 1 = ausente, 2 = mínimo, 3 = leve, 4 = moderado, 5 = moderado-severo, 6 = severo y 7 = extremo. Esta escala está basada en un periodo específico de la enfermedad, usualmente la semana previa. Utiliza la información de la entrevista clínica psiquiátrica semi-estructurada, que dura 30-40 minutos(123)(124). Es considerada el "gold standard" para la evaluación de la eficacia del tratamiento antipsicótico(125). La escala en extenso se encuentra en Anexo N° 01.

2. PANSS-6:

La escala de síntomas positivos y negativos de 6 ítems (PANSS-6) es una herramienta de valoración de síntomas en la esquizofrenia. Es una forma abreviada del PANSS de 30 ítems. Un valor total <14 indica remisión(126). La escala se encuentra en Anexo N° 02.

3. CGI:

La escala de Impresión Clínica Global (CGI – Clinical Global Impression) es un instrumento de evaluación breve sobre el funcionamiento global del paciente. El CGI proporciona una medida resumen en general, que es determinada por el clínico, la cual considera la información concerniente sobre la historia del paciente, los factores psicosociales, la conducta, los síntomas y el impacto de los mismos sobre el funcionamiento. Comprende dos medidas complementarias: la severidad y mejoría de la psicopatología, que en ambos casos el rango es desde 1 a 7. La escala es una medida dependiente del estado de los siete días previos, el cual incluye el día de la evaluación(127). Puede encontrar la escala en Anexo N° 03.

4. Escala de Calgary:

Es una escala para la valoración del trastorno depresivo en los pacientes con esquizofrenia. Una puntuación superior a 6 tiene una especificidad del 82% y una sensibilidad del 85% para predecir la presencia de un episodio depresivo mayor en pacientes con esquizofrenia(128). Puede encontrar la escala en Anexo N° 04.

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental Dirección Ejecutiva de la UNIDAE de Adultos y Adultos Mayores

6.4.2 Terapéutica

1. **Recomendaciones generales**(74)(129)(130)(131)(132):

1.1 Se recomienda el tratamiento antipsicótico para las personas con esquizofrenia.

1.2 Se recomienda la valoración de la efectividad y tolerabilidad (efectos adversos) de los antipsicóticos en las personas con esquizofrenia.

1.3 Se recomienda que las personas con esquizofrenia que han presentado mejoría de síntomas con un antipsicótico, sean tratados con medicación antipsicótica.

1.4 Se sugiere que las personas con esquizofrenia continúen con el antipsicótico que produjo la mejoría de los síntomas.

1.5 Se recomienda mantener la dosis antipsicótica a la cual se observó respuesta clínica.

1.6 Se recomienda que las personas con esquizofrenia resistente al tratamiento reciban clozapina.

1.7 Los pacientes que no respondan a clozapina, se recomienda realizar el dosaje de este antipsicótico. Los valores recomendados son mayores a 350 ng/ml.

1.8 Se requieren mayores dosis para el tratamiento de los episodios agudos en comparación con el primer episodio.

1.9 Se recomienda que las personas con esquizofrenia con riesgo suicida que persiste a pesar de otros tratamientos, puedan recibir clozapina.

1.10 Se sugiere que las personas con esquizofrenia con conducta agresiva que persiste a pesar de otros tratamientos, puedan recibir clozapina.

1.11 Se recomienda que las personas con esquizofrenia que no responden a clozapina, considerar Terapia Electroconvulsiva.

1.12 Se sugiere que las personas con esquizofrenia con historia de mala o desconocida adherencia a la medicación, o por elección propia, reciban antipsicóticos de larga acción (depósito).

1.13 Se recomienda que las personas con esquizofrenia que presenten una distonía aguda asociada a antipsicótico reciban medicación anticolinérgica.

1.14 Se sugiere las siguientes estrategias para las personas con esquizofrenia que desarrollan parkinsonismo asociado a antipsicótico: disminuir la dosis de la medicación antipsicótica, cambiar a otra medicación antipsicótica, o tratar con una medicación anticolinérgico.

1.15 Se sugiere las siguientes estrategias para las personas con esquizofrenia que desarrollan acatisia asociada a un antipsicótico:

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud Mental "HDH-HN"
Dirección Ejecutiva de la [illegible] de Adultos y Adultos Mayores

disminuir la dosis de la medicación antipsicótica, cambiar a otra medicación antipsicótica, agregar vitamina B6, agregar mirtazapina, agregar una benzodiazepina, agregar un agente bloqueador beta-adrenérgico o agregar un anticolinérgico.

1.16 Se recomienda que las personas con esquizofrenia que presentan una disquinesia tardía moderada a severa, o que afecte considerablemente su funcionalidad, y esté asociada a un antipsicótico, se recomienda el cambio a clozapina o agregar un inhibidor reversible del transportador de monoaminas vesiculares tipo 2 (VMAT2).

1.17 Se recomienda individualizar el tratamiento antipsicótico. Esto debe incluir:

- Dialogar con la persona los efectos adversos que puede tolerar. Realizar el registro respectivo.
- Registrar la indicación, los beneficios y efectos adversos esperados de la medicación antipsicótica vía oral, y el tiempo esperado para la remisión de síntomas y recuperación.
- Al inicio del tratamiento brindar la dosis mínima efectiva e incrementar lentamente dentro del rango terapéutico recomendado.
- Explicar y registrar las razones para uso de dosis fuera de los rangos recomendados.
- Registrar el motivo para continuar, cambiar o suspender la medicación, y los efectos de tales cambios.
- Llevar a cabo una prueba del antipsicótico en dosis óptima durante 4 a 6 semanas.

1.18 Monitorear y registrar de manera regular y sistemática:

- Respuesta al tratamiento antipsicótico (cambios en síntomas y en la conducta).
- Efectos adversos del tratamiento y su impacto en la funcionalidad.
- Aparición de trastornos del movimiento.

1.19 Se sugiere usar benzodiazepinas o antihistamínicos como agentes adyuvantes si hay riesgo o angustia producida por excitación, hostilidad, insomnio o ansiedad severa.

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDHN" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

2. Recomendaciones para un primer episodio psicótico de la esquizofrenia:

2.1 Antes de iniciar la medicación antipsicótica(130)(131)(129):

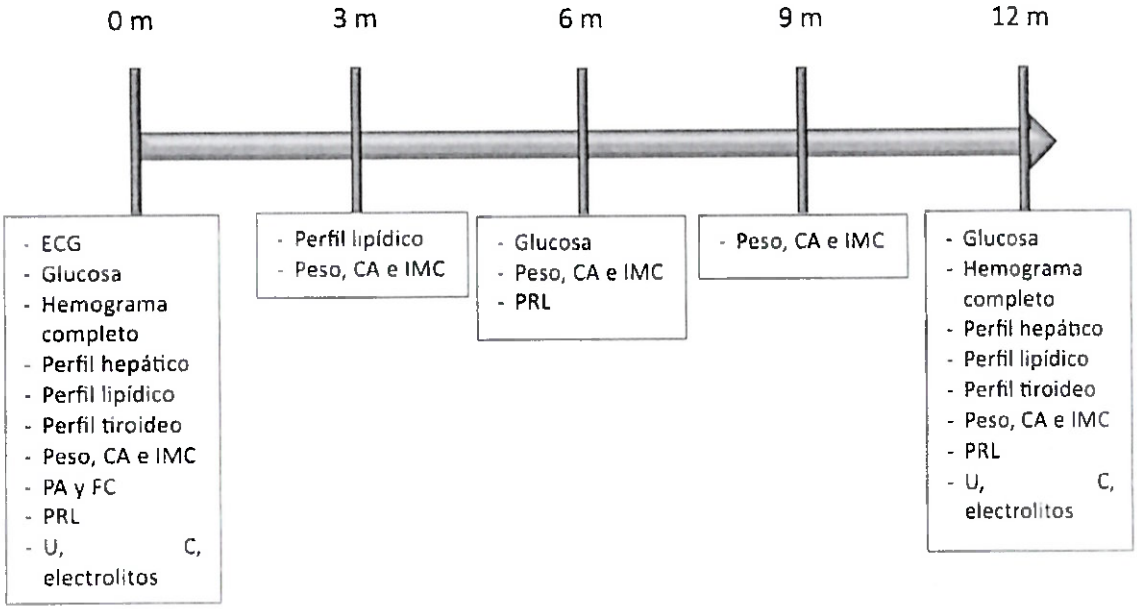
Se recomienda la obtención y el registro de los siguientes exámenes basales (mayor información en Tabla 14 y Gráfico 1):

Tabla 14. Monitoreo.

Parámetro / prueba	Frecuencia sugerida
Creatinina fosfoquinasa (CPK)	Basal si hay sospecha de Síndrome Neuroléptico Maligno
Electrocardiograma (ECG)	Basal y cuando se haya alcanzado la dosis objetivo en la admisión a hospitalización y antes del alta si se ha cambiado la dosificación de la medicación
Glucosa plasmática	Basal, a los 4-6 meses y luego anualmente
Hemograma completo	Basal y anualmente *En el caso de clozapina, ver **Monitoreo de hemograma para clozapina**
Perfil hepático	Basal y anualmente
Perfil lipidico	Basal, a los 3 meses y luego anualmente
Perfil tiroideo	Basal y anualmente
Peso, circunferencia abdominal (CA) e Indice de Masa Corporal (IMC)	Basal, cada 3 meses el primer año y luego anualmente
Presión arterial (PA) y pulso (FC)	Basal, frecuentemente durante la titulación de la dosis y cambio de dosis
Prolactina (PRL)	Basal, a los 6 meses y luego anualmente
Úrea (U), creatinina (C) y electrolitos	Basal, luego anualmente
Evaluación del estado nutricional, dieta y nivel de actividad física	Basal, cada 3 meses el primer año y luego anualmente
Evaluación de algún trastorno del movimiento	Basal, cada 3 meses el primer año y luego anualmente
Evaluación neurológica	Basal, luego de acuerdo a evolución clínica

MINISTERIO DE SALUD
Directora Ejecutiva de la DERIAE de Adultos y Adultos Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental "HDH-HN"

Gráfico 1. Frecuencia de monitoreo de exámenes basales.



Monitoreo de hemograma para clozapina(133)(134):

- Semanal durante las primeras 18 semanas
- Mensual desde las 19 semanas hasta las 52 semanas
- A partir del segundo año, cada 3 meses

2.1.1 Factores que influyen en la elección del antipsicótico(74):

A) Formulación disponible del medicamento:
- La elección de la medicación debe valorar los concentrados orales o las tabletas de disolución rápida.
- Se puede preferir el uso de antipsicóticos de larga acción (depósito) en los pacientes con una pobre o incierta adherencia a la medicación.
- Se recomienda las formulaciones parenterales de acción rápida para uso por un breve tiempo en los pacientes que son incapaces de tomar medicación vía oral, o en estado de agitación psicomotriz.

B) Interacciones con otros medicamentos y metabolismo:
- Se puede generar mayores efectos adversos cuando se usan múltiples medicamentos: sedación y efectos anticolinérgicos.
- La mayoría de antipsicóticos se unen a proteínas plasmáticas: tener precaución en el uso concomitante de medicamentos con unión a proteínas.

- Interacciones a nivel de las enzimas del citocromo P450 (CYP): se puede generar inducción o inhibición de la actividad de las enzimas CYP, alterando los niveles de los antipsicóticos.
- Uso de tabaco y marihuana induce el CYP1A2: disminución de los niveles de los medicamentos que se metabolizan a través de esta vía.
- Diferencias genéticas en la actividad metabólica enzimática: polimorfismos en CYP2D6, polimorfismos del gen B 1 (ABCB1) de la subfamilia de casetes de unión a ATP.
- Algunos etiquetados de antipsicóticos recomiendan ajuste de la dosis basado en el estado metabolizador del paciente, a través de pruebas farmacogenómicas.

C) Propiedades farmacocinéticas:

- Presencia de comida en el estómago: algunos antipsicóticos son afectados por este motivo.
- Vida media: antipsicóticos con vida media corta requieren dosificaciones divididas, a diferencia de los antipsicóticos con vida media cercana a las 24 horas
- Precaución con antipsicóticos de vida media larga en: adultos mayores, personas con uso concomitante de medicamentos que afectan el metabolismo del antipsicótico, personas con insuficiencia renal o hepática.

D) Tolerabilidad: efectos adversos:

- Acatisia, aumento de peso, sedación, hipotensión ortostática, disfunción sexual: algunos efectos adversos específicos pueden dificultar la adherencia a la medicación o la funcionalidad en la persona.
- Presencia de enfermedades médicas concomitantes (ejm: diabetes, arritmia cardiaca, epilepsia): algunos antipsicóticos pueden exacerbar estos problemas de salud.
- Adultos mayores: más sensibles a disquinesia tardía, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos.

2.2 Antipsicóticos y dosis:

Tabla 15. Dosis antipsicótica mínima efectiva para un primer episodio(129):

Psicofármaco	Primer episodio (dosis al día)
Antipsicóticos de primera generación	
Clorpromazina	200 mg
Haloperidol	2 mg
Sulpiride	400 mg
Trifluoperazina	10 mg
Antipsicóticos de segunda generación	
Amisulpride	300 mg

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Niños y Adultos Mayores

Aripiprazol	10 mg
Olanzapina	5 mg
Quetiapina	150 mg (se pueden usar mayores dosis)
Risperidona	2 mg

Tabla 16. Dosis antipsicótica mínima efectiva para múltiples episodios(129):

Psicofármaco	Múltiples episodios (dosis al día)
Antipsicótico de primera generación	
Clorpromazina	300 mg
Haloperidol	4 mg
Sulpiride	800 mg
Trifluoperazina	15 mg
Antipsicóticos de segunda generación	
Amisulpride	400 mg
Aripiprazol	10 mg
Olanzapina	7.5 mg
Quetiapina	300 mg
Risperidona	4 mg

Tabla 17. Dosis antipsicótica máxima(74)(129):

Psicofármaco	Dosis máxima (dosis al día)
Antipsicótico de primera generación – vía oral	
Clorpromazina	1000 - 2000 mg
Haloperidol	20 - 100 mg
Sulpiride	2400 mg
Trifluoperazina	20 mg - 50 mg
Antipsicóticos de segunda generación – vía oral	
Amisulpride	1200 mg
Aripiprazol	30 mg
Clozapina	900 mg
Olanzapina	20 - 30 mg
Quetiapina	750 - 1200 mg
Risperidona	8 - 16 mg

Tabla 18. Antipsicóticos de larga acción(129).

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental · JHDLH · Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

Psicofármaco	Rango de dosis (mg/semana)	Intervalo de dosis (semanas)
Decanoato de haloperidol	50-300 mg cada 4 semanas	4
Decanoato de flufenazina Palmitato de Paliperidona (mensual)	12.5 mg cada 2 semanas a 100 mg cada 2 semanas 50-150 mg cada 30 días	2-5 Mensual
Risperidona microesferas	25-50 mg cada 2 semanas	2

Tabla 19. Equivalencia de antipsicóticos(129).

Psicofármaco	Dosis equivalente (consenso)
Antipsicótico de primera generación – vía oral	
Clorpromazina	100 mg
Haloperidol	2 mg
Sulpiride	200 mg
Trifluoperazina	5 mg
Antipsicóticos de segunda generación – vía oral	
Amisulpride	400 mg
Aripiprazol	15 mg
Olanzapina	10 mg
Quetiapina	400 mg
Risperidona	4 mg

Tabla 20. Opciones de tratamiento farmacológico en la agitación psicomotriz(74)(135).

Psicofármaco	Dosis	Comentario
Antipsicóticos – Vía oral		
Olanzapina	5-10 mg	
Risperidona	1-3 mg	
Quetiapina	50-100 mg	
Aripiprazol	15-30 mg	

MINISTERIO DE SALUD
Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN"

Haloperidol	5 mg	
Antipsicóticos – Vía intramuscular		
Haloperidol	5-15 mg	Se puede administrar 2-5 mg IM cada 4-8 horas
Olanzapina	2.5-10 mg	Máxima dosis: 30 mg/d. No se recomienda uso concomitante de benzodiazepinas por vía parenteral por riesgo de sedación excesiva y depresión cardiorespiratoria
Ziprasidona	20 mg	Máxima dosis: 40 mg/d
Benzodiazepinas – Vía oral		
Clonazepam	1-2 mg	Estos psicofármacos se pueden usar en abstinencia de alcohol o de benzodiazepinas.
Diazepam	5-10 mg	
Lorazepam	1 mg	
Benzodiazepinas – Vía intramuscular		
Midazolam	5 mg	
Diazepam	5-10 mg	

2.2.1 Clozapina(13)(74)(111)(129)(130)(131)(134)(136):

- La clozapina es el antipsicótico que más evidencia científica tiene sobre su uso en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento.
- Tiene aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) para los pacientes con esquizofrenia que son refractarios al tratamiento y con conducta suicida recurrente.
- Se recomienda iniciar con una dosis de 25 mg/d, por las noches. Luego, realizar incrementos de 25-50 mg/d, para alcanzar una dosis objetivo de 300-450 mg/d entre 2-3 semanas.
- Se debe esperar entre 2-3 semanas con la dosis objetivo antes de realizar incrementos en la dosis, valorando en todo momento si presenta efectos adversos significativos.
- Si el paciente requiere dosis mayores a 300-450 mg/d, se recomienda incrementos de 50-100 mg cada semana(129). La dosis máxima de

MINISTERIO DE SALUD · INSTITUTO Nacional de Salud Mental "HDN" · Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

clozapina es de 900 mg/d, sin embargo, dosis ≥500 mg/d se han relacionado con síndrome convulsivo.

- Se recomienda conseguir niveles séricos mayores de 350 ng/ml (o 1070 nmol/l) si el paciente no presenta una respuesta clínica durante 3 semanas.
- Se recomienda, en general, mantener la dosis de clozapina al menos 8 semanas, para valorar la respuesta clínica, cuando los niveles terapéuticos han alcanzado los 350 ng/ml.
- Se recomienda obtener los niveles séricos de clozapina en un estado estable (≥3 días luego de un cambio de dosis), con un lapso de tiempo de 12 horas luego de la última dosis. Se puede llegar a niveles de hasta 1000 ng/ml (o 3057 nmol/l) si no hay respuesta y el paciente no presenta efectos adversos significativos. Son muy pocos los pacientes que responden a un nivel mayor a 1000 ng/ml. En caso de no contar con el dosaje sérico de clozapina, las decisiones dependerán de la evolución clínica.
- En cuanto al impacto de la clozapina, los estudios han dado una tasa de respuesta entre el 30% al 60% en los pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento. Esta proporción podría ser mayor si se usa de forma oportuna en esta entidad, y no demorar probando esquemas farmacológicos cuando ya está determinada una esquizofrenia refractaria al tratamiento.
- Los efectos adversos suelen ser más comunes y severos al inicio del tratamiento, además, son dosis-dependiente, y están relacionados con la velocidad a la que se aumenta la dosis. Por lo tanto, se recomienda una titulación lenta (2-3 semanas) para evitar las convulsiones, la hipotensión ortostática, y la sedación excesiva.
- Puede ser necesario realizar titulaciones más lentas en personas muy sensibles a los eventos adversos relacionados con la dosis, en adultos mayores, en personas muy jóvenes, en individuos con alguna condición física comprometida y en aquellos que son sensibles a los efectos adversos de otros antipsicóticos. Si aparecen efectos intolerables, es necesario reducir la dosificación a la dosis previamente tolerada y luego incrementar a un ritmo más lento.
- Si el paciente deja de tomar la clozapina por menos de 2 días, reiniciar a la dosis previa.
- Si el paciente deja de tomar la clozapina 48 horas o más, empezar nuevamente con dosis de 25 mg/día y subir la dosis según tolerancia del paciente, de una manera más rápida que la dosificación inicial.

3 Esquizofrenia refractaria a la clozapina(137):

En la práctica clínica, entre el 40-70% de los pacientes tienen una pobre respuesta a la clozapina, por lo cual es necesario reconocer la Esquizofrenia

MINISTERIO DE SALUD
Directora Ejecutiva
Área DEIDAS de
Adultos y Adultos
Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental "HDHN"

refractaria a clozapina, o CRS por sus siglas en inglés (Clozapine-resistant Schizophrenia). A continuación, se describen los criterios, además de las opciones a considerar para potenciación de este antipsicótico:

Tabla 21. Criterios de esquizofrenia refractaria a clozapina.

Dominio	Requerimiento
Dosis	200 - 500 mg/d
Niveles séricos	≥ 350 ng/ml
Duración	2 meses para pacientes agresivos o con conducta autolesiva 3 meses para pacientes con síntomas positivos 4 meses para pacientes con síntomas negativos y cognitivos
Adherencia	≥ 80% de la dosis prescrita.
Severidad	Severidad moderada de síntomas
Funcionalidad	Deterioro funcional moderado
No respuesta	<20% de disminución en los síntomas y una mínima respuesta en la funcionalidad

Tabla 22. Opciones a considerar para potenciación de la clozapina(129)(138)(139)(140).

Opción (añadir)	Dosis recomendada
Amisulpride	400-800 mg/d
Aripiprazol	15-30 mg/d
Haloperidol	2-3 mg/d
Lamotrigina	25-300 mg/d
Omega-3	2-3 g EPA al día
Risperidona	2-6 mg/d
Sulpiride	400 mg/d
Topiramato	50-300 mg/d
Valproato de sodio	400-800 mg/d
Ziprasidona	80-160 mg/d
Mirtazapina	30 mg/d
Terapia Electroconvulsiva	

4. TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

La Terapia Electroconvulsiva (TEC) es un procedimiento médico que consiste en la administración de una carga eléctrica baja, a través del cuero cabelludo, para inducir una convulsión terapéutica en el paciente, quien se encuentra bajo efectos de medicación anestésica. Se puede dividir, de acuerdo al curso del tratamiento(145,146): inicial o índice y continuo o de mantenimiento:

MINISTERIO DE SALUD
Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental

A) Curso inicial:
- Objetivo: obtener una respuesta máxima sostenida (disminución de síntomas).
- Consiste en un promedio de 6-12 sesiones, con una frecuencia de 3 veces a la semana, aunque esto puede ser variable (se podrían llegar a 20 sesiones), de acuerdo a la evolución, mejoría clínica y efectos adversos.
- Se recomienda usar la técnica bitemporal.
- Se recomienda continuar con la medicación antipsicótica.

B) Curso de mantenimiento:
- Objetivo: prevenir la recaída con la menor cantidad de tratamientos
- Puede continuar luego del curso inicial.
- Consiste en administrar una sesión de manera semanal (por 4 semanas), para luego ampliar los intervalos de manera progresiva a cada dos semanas (por 4 tratamientos consecutivos), luego cada 3-4 semanas y finalmente acabar con una sesión cada 4-6 semanas.

Las indicaciones de la TEC(138)(145-147) en los pacientes con esquizofrenia son las siguientes:

- Esquizofrenia refractaria al tratamiento antipsicótico (incluida la clozapina)
- Esquizofrenia que requieren mejoría clínica rápida de sus síntomas positivos
- Esquizofrenia catatónica
- Esquizofrenia con alto riesgo suicida
- Esquizofrenia que desarrolla un síndrome neuroléptico maligno por antipsicóticos
- Esquizofrenia con intolerancia a la medicación antipsicótica

5. Contextos de intervención y opciones residenciales

Se recomienda que el cuidado del paciente debe ser en el contexto menos restrictivo y que pueda permitir la instauración de las medidas terapéuticas más eficaces para el paciente y su contexto biopsicosocial(74)(111). Las intervenciones predominantes en el paciente con esquizofrenia son de corte ambulatorio. No obstante, es frecuente que el paciente requiera ser hospitalizado. En tal sentido, se dispone de las siguientes opciones de hospitalización:

a) Hospital Psiquiátrico Especializado:

Los criterios de ingreso(30)(148)(149) de un paciente con esquizofrenia a una unidad de hospitalización psiquiátrica son:

1. Ideación homicida grave o comportamientos agresivos o violentos.
2. Ideación suicida persistente y grave: Esto incluye pensamientos suicidas con un plan o intención, un historial de comportamientos relacionados con el suicidio.
3. Síntomas psicóticos que representan una grave amenaza de daño para sí mismo o para otros, o es incapaz de cuidar de sí mismo y necesita supervisión o apoyo constante como resultado.
4. Autolesiones o comportamientos que puedan ser preparatorios para el suicidio.
5. Alucinaciones imperativas que puedan poner en riesgo la seguridad: como alucinaciones auditivas que incitan al individuo a autolesionarse, dañar a otras personas o realizar actividades peligrosas.
6. Catatonía que causa incapacidad para mantener una nutrición o autocuidado adecuados, y el apoyo familiar/comunitario no puede proporcionar cuidados esenciales, de modo que el paciente no puede funcionar en un nivel de atención menos intensivo durante la evaluación y el tratamiento.
7. Discurso o comportamientos gravemente desorganizados que causa incapacidad para mantener una nutrición o autocuidado adecuados, y el apoyo familiar/comunitario no puede proporcionar cuidados esenciales, de modo que el paciente no puede funcionar en un nivel de atención menos intensivo durante la evaluación y el tratamiento.

Los objetivos de la hospitalización psiquiátrica son: el diagnóstico apropiado, la estabilización de los síntomas con los psicofármacos, la seguridad del paciente por ideas suicidas u homicidas, el cuidado apropiado cuando presenta una conducta marcadamente desorganizada y establecer un vínculo con los sistemas de soporte comunitario. Las estancias hospitalarias de 4-6 semanas son tan efectivas como estancias más prolongadas(30).

b) Hospital de Día

A pesar de que hay pocos estudios sobre la eficacia de los hospitales de día en esquizofrenia, y que estos estudios no han podido demostrar la mejoría del paciente comparado con tratamiento estándar, estos programas son muy populares.

Hospital de día es un programa de tratamiento ambulatorio que puede estar dirigido a pacientes con esquizofrenia que requieren tratamiento intensivo, multidisciplinario y coordinado; que no es provisto por la consulta ambulatoria. Por ejemplo, puede incluir terapia individual, de grupo, terapia expresiva, participación en clubs de la comunidad, psicoeducación, terapia de familia, terapia de apoyo, revisión de medicación y revisiones del caso entre el equipo multidisciplinario. Los pacientes requieren entre 6 a 8hrs de tratamiento diario por

MINISTERIO DE SALUD Dirección Ejecutiva de la UNIDAE de Adultos y Adultos Mayores Instituto Nacional de Salud Mental "HDN"

5 días a la semana, está dirigido a pacientes que tienen un riesgo moderado de hacerse daño o hacerlo a otros y su nivel de funcionamiento requiere tratamientos menos restrictivos.

La otra forma de hospital de día está dirigido a pacientes ambulatorios en tratamiento de mantenimiento, que requieren terapia de apoyo y mejorar la adherencia al tratamiento; usualmente está conducido por el médico psiquiatra y una enfermera especializada y puede requerirse la intervención de servicio social y psicoeducación. Las intervenciones pueden ser entre varios días a la semana, semanales o incluso mensuales, está dirigido a pacientes con leve riesgo de hacerse daño o hacerlo a otros y su nivel de funcionamiento es similar al del nivel premórbido(30)(150).

6.4.3 Efectos adversos o colaterales con el tratamiento antipsicótico(74)(131)(30)(141)(142)(132)(143)(111)(144).

A continuación, se presentan tablas con los principales síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por antipsicóticos:

Tabla 23. Distonía aguda.

Efecto	Distonía aguda
Manifestaciones	Espasmos prolongados involuntarios de músculos de los ojos, cabeza, lengua, cuello, extremidades o tronco.
Frecuencia	34-36%
Tiempo de inicio	Desde horas hasta los 5 días
Factores de riesgo	• Hombres • Menores de 30 años • Altas dosis de antipsicóticos de alta potencia
Tratamiento	1. IM: Biperideno 5 mg o difenhidramina 50 mg 2. Opcional: Diazepam 10 mg EV 3. Puede requerir biperideno vía oral para evitar recurrencia hasta reducir la dosis del antipsicótico causante o cambio a uno con menor riesgo de distonía. 4. Considerar profilaxis con biperideno en pacientes que reciben antipsicóticos de alta potencia vía intramuscular, como el haloperidol.

Tabla 24. Acatisia.

Efecto	Acatisia
Manifestaciones	Experiencia subjetiva de intranquilidad, asociado a una necesidad imperiosa de moverse.
Frecuencia	• 23% a los 7 días • 31% a las 2 semanas
Tiempo de inicio	De forma gradual en días a semanas, aunque puede ser agudo.
Factores de riesgo	• Relacionado a dosis y velocidad de incremento de antipsicótico • Asociado a antipsicóticos de alta potencia y aripiprazol
Tratamiento	1. Disminuir dosis antipsicótica 2. Cambiar de antipsicótico 3. Se puede usar cualquiera de las siguientes: - Mirtazapina (15 mg/d) por ≥ 5 días - Biperideno (2.5-12 mg/d) por 14 días - Vitamina B6 (600 mg/d) por ≥ 5 días - Propranolol (20-120 mg/d) por 8 días - En casos severos: diazepam vía endovenosa

Tabla 25. Parkinsonismo

Efecto	Parkinsonismo
Manifestaciones	Tremor parkinsoniano, rigidez muscular (en tubo de plomo, en rueda dentada), acinesia o bradicinesia, postura encorvada, salivación excesiva, caminar arrastrando los pies. Síndrome del conejo: temblor de labios y músculos periorales.
Frecuencia	20-35%
Tiempo de inicio	5-90 días
Factores de riesgo	• Mujeres • Adultos mayores • Rigidez pre-existente • Virus de inmunodeficiencia humana
Tratamiento	1. Disminuir la dosis antipsicótica 2. Cambiar a un antipsicótico con menor riesgo de parkinsonismo 3. Uso concomitante de anticolinérgicos (biperideno 2-6 mg/d) 4. Los anticolinérgicos deben ser retirados luego de 4-6 semanas para evaluar el desarrollo de la tolerancia a los efectos parkinsonianos

Tabla 26. Discinesia tardia.

Efecto	Discinesia tardía
Manifestaciones	Movimientos involuntarios atetoides o coreiformes (que duran al menos unas pocas semanas), que generalmente se presentan a nivel facial (movimientos orobucofaciolinguales): lengua, la parte inferior de la cara y la mandíbula. También se puede apreciar en las extremidades (aunque también pueden involucrar los músculos faríngeos, diafragmáticos o del tronco). Es más común: gesticulaciones, chasquidos/fruncimiento de labios, movimientos de la lengua como protrusión, masticación y movimientos laterales de la mandíbula y parpadeo excesivo.
Frecuencia	24%
Tiempo de inicio	Meses a años
Factores de riesgo	• Edad mayor de 55 años • Mujer • Presencia de un trastorno afectivo • Discapacidad intelectual • Daño a nivel del sistema nervioso central • Historia previa o actual de SEP • Interrupciones continuas del antipsicótico
Tratamiento	1. Cambiar a un antipsicótico con menor riesgo de discinesia tardía (quetiapina, clozapina) 2. Usar medicación en casos de moderada a severa discapacidad: Inhibidores del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2): valbenazina, deutetrabenazina. 3. Evaluar factores de riesgo para discinesia tardía 4. Se puede considerar: vitamina B6 (400-1200 mg/d) por corto tiempo, amantadina (400 mg/d) por 1-2 semanas, estimulación cerebral profunda del globo pálido interno.

6.4.4 Criterios de Alta Hospitalaria

- El alta hospitalaria debe darse en el menor tiempo posible, cuando se resuelve la causa de la hospitalización. Se recomienda una disminución del 20% en el valor total del PANSS-6.

6.4.5 Signos de alarma para recaídas (30)

Se han descrito diversos signos de alarma, que indican el inicio de una recaída, estos suelen ser inespecíficos:

- Alteraciones del sueño; insomnio o hipersomnia
- Sensación de cansancio

- Cambios en el carácter; irritabilidad, desinterés, apatía, aburrimiento
- Soledad, distanciamiento de familiares
- Tensión, ansiedad, temores
- Tristeza
- Problemas de atención, falta de concentración, confusión
- Consumo de sustancias adictivas

6.4.6 Pronóstico

El pronóstico de la esquizofrenia es menos favorable que otros trastornos psicóticos. Depende de varios factores, tanto personales, sociales, comórbidos o relacionados al tratamiento, que pueden determinar el curso de la enfermedad. Una revisión sistemática y meta-análisis reciente de Molstrom y colaboradores de estudios de seguimiento a largo plazo (20 años o más), encontró que aproximadamente el 24.2% de los pacientes logran recuperarse, el 35.5% experimentaron un "resultado mejor", y el 59.7% obtuvieron un resultado "moderado o mejor"(62). Como se puede apreciar, si bien es posible la recuperación, la esquizofrenia sigue siendo un trastorno mental complejo y grave. Sin embargo, existen factores que pueden ayudar a que la persona tenga un mejor pronóstico, los cuales se enumeran en la siguiente tabla:

Tabla 27. Factores de buen pronóstico en la esquizofrenia(151).

Factor
Sexo femenino
Estado civil Casado
Edad de inicio tardío
Factores precipitantes evidentes
Funcionamiento premórbido conservado
Buena red de apoyo familiar y social
Familia con bajo nivel de emoción expresada
Inicio agudo
Intervención temprana
Episodio breve
Reducción del número de recaídas
Historia familiar de trastornos del ánimo
Predominio de síntomas positivos
Predominio de síntomas afectivos (especialmente los depresivos)
Buena adherencia a la medicación
Buena respuesta clínica a la medicación
Ausencia de síntomas neurológicos
Ausencia de trauma perinatal

Luego del primer episodio de psicosis, pueden haber recaídas de los síntomas psicóticos. Con cada recaída, el nivel de funcionamiento va disminuyendo, llevando incluso a la resistencia a la medicación. Estos cambios también se traducen a nivel cerebral, con una pérdida del tejido cerebral y agrandamiento de los ventrículos laterales cuando una persona tiene tres o más episodios(151)(152)(153). Es importante el reconocimiento de los diferentes factores pronósticos para el abordaje farmacológico y no farmacológico de la esquizofrenia.

6.5 COMPLICACIONES

6.5.1 Suicidio

El suicidio está entre las principales causas de muerte prematura en personas con esquizofrenia (hasta un 46%)(6). La tasa de suicidio a lo largo de la vida en esta población está entre el 4% y el 6%. Entre el 18 al 55% de los pacientes con esquizofrenia intentan suicidarse y entre el 10 al 13% mueren por suicidio, alrededor del 15% de los suicidios está relacionado a esquizofrenia (75)(76).

6.5.2 Agitación psicomotriz

Alrededor del 25% de los pacientes presentan al menos un episodio de agitación psicomotriz cada año(91). De otro lado, los reportes clínicos reportan una prevalencia de agitación en el 14% de los pacientes hospitalizados con esquizofrenia, y de ellos, el 20% van a presentar episodios de agitación a lo largo de su vida (90).

6.5.3 Deterioro neurocognitivo

Aproximadamente el 80% de las personas con esquizofrenia presentan afectación de leve a severa en varios dominios cognitivos (69). A su vez, en estudios prospectivos, se ha demostrado que los déficits en la atención, en las habilidades motoras y en la memoria a corto plazo detectadas entre los 7 a los 12 años, predecían el desarrollo del primer episodio esquizofrénico en el 58%, 75% y 83% de los casos respectivamente. Con ello, se sugiere que las alteraciones cognitivas preceden a la aparición de los síntomas psicóticos (70).

De otro lado, las funciones cognitivas más afectadas son la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbal, el aprendizaje y la memoria visuoespacial, el razonamiento y la resolución de problemas (69).

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDN" Dirección Ejecutiva de la UNIDAE de Adultos y Adultos Mayores

6.5 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

6.6.1 Criterios de referencia:

Si nos encontramos frente a la necesidad de pruebas diagnósticas que ayuden a confirmar o descartar algún problema médico que desencadene los síntomas psicóticos(6)(30), la presencia de alguna comorbilidad que esté causando la recaída de los síntomas, así como la evacuación por situaciones de emergencia, en determinados casos es necesario la referencia a un establecimiento para el manejo de las siguientes entidades:

- Cuadros de psicosis no típica, con antecedentes de alguna patologia orgánica de corta o larga data o antecedente de convulsiones.
- Alteraciones en los resultados de laboratorio básico o alteraciones en las funciones vitales.
- Cuadros de psicosis asociados a un historial de traumatismo encéfalo craneano importante o de episodios de pérdida de conciencia que requirieron o no intervención quirúrgica.
- Cuadros de psicosis asociados a síntomas somáticos y/o neurológicos atípicos.
- Cuadros de psicosis asociados a alteraciones en las funciones neuropsicológicas no típicas del cuadro psiquiátrico.
- Cuadros de psicosis asociados a antecedentes de enfermedades metabólicas o nutricionales.
- Cuadros de psicosis asociados a alteraciones fenotípicas o trastornos congénitos.
- Psicosis de inicio súbito sin aparente antecedente prodrómico o familiar.
- Cuadros de psicosis asociados a patologías que requieran ser atendidas por emergencia porque existe un potencial riesgo para la vida del paciente: sindrome neuroléptico maligno, intoxicaciones medicamentosas, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.

6.6.2 Criterios de contrarreferencia(154):

Paciente estabilizado, cuyo establecimiento de referencia está en capacidad de brindar el tratamiento necesario.

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adultos y Adultos Mayores del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" es responsable de la difusión, coordinación, supervisión e implementación del Documento Técnico: *Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia en Adultos y Adultos Mayores en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi"*.

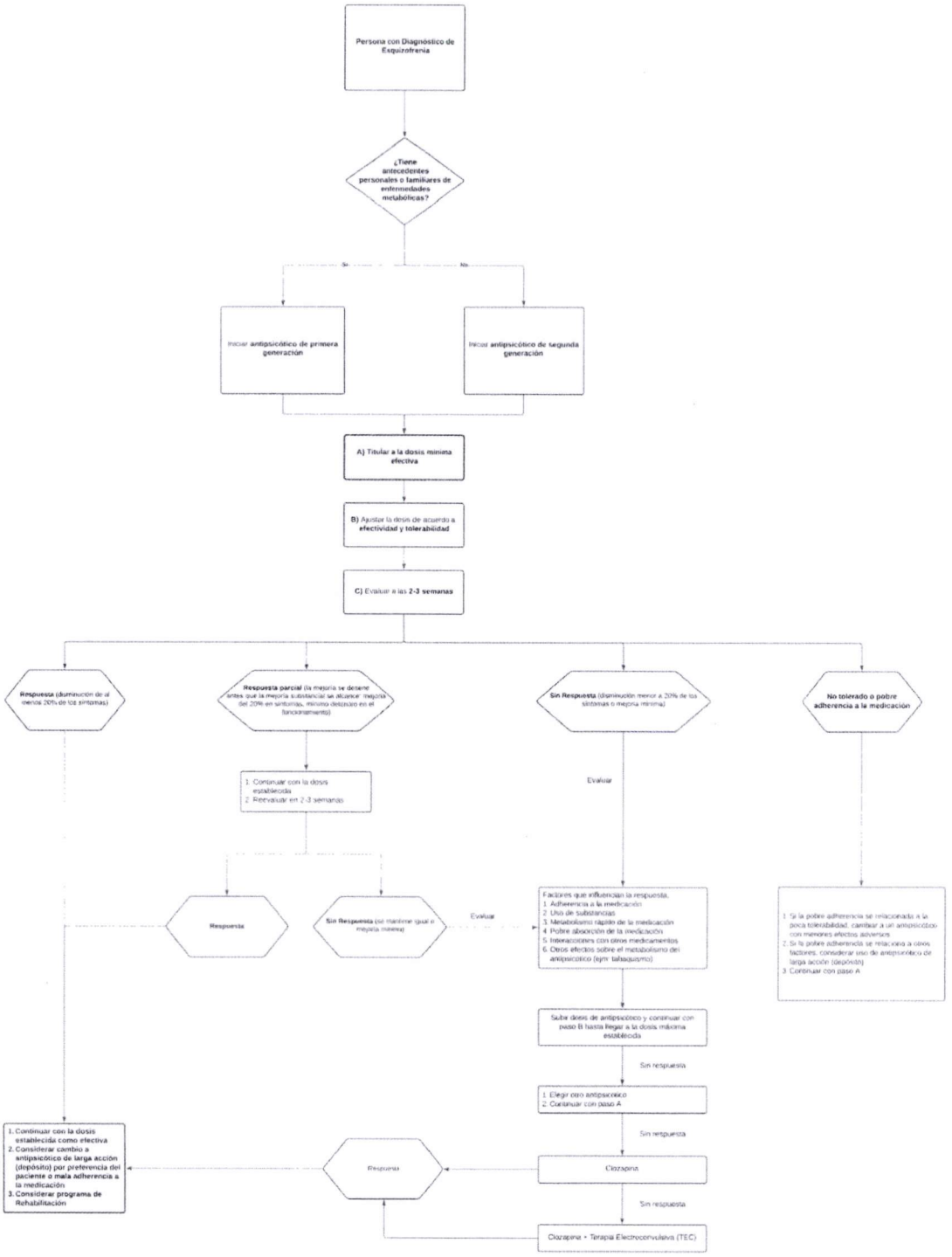
7.2 Los profesionales y técnicos de la salud en la especialidad de salud mental de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adultos y Adultos Mayores del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" son los encargados del proceso de ejecución en la implementación del Documento Técnico: *Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia en Adultos y Adultos Mayores en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi"*.

7.3 La Oficina de Comunicaciones del INSM "HD-HN", es responsable de su difusión en el Portal de Transparencia Estándar de la Institución.

VIII ANEXOS

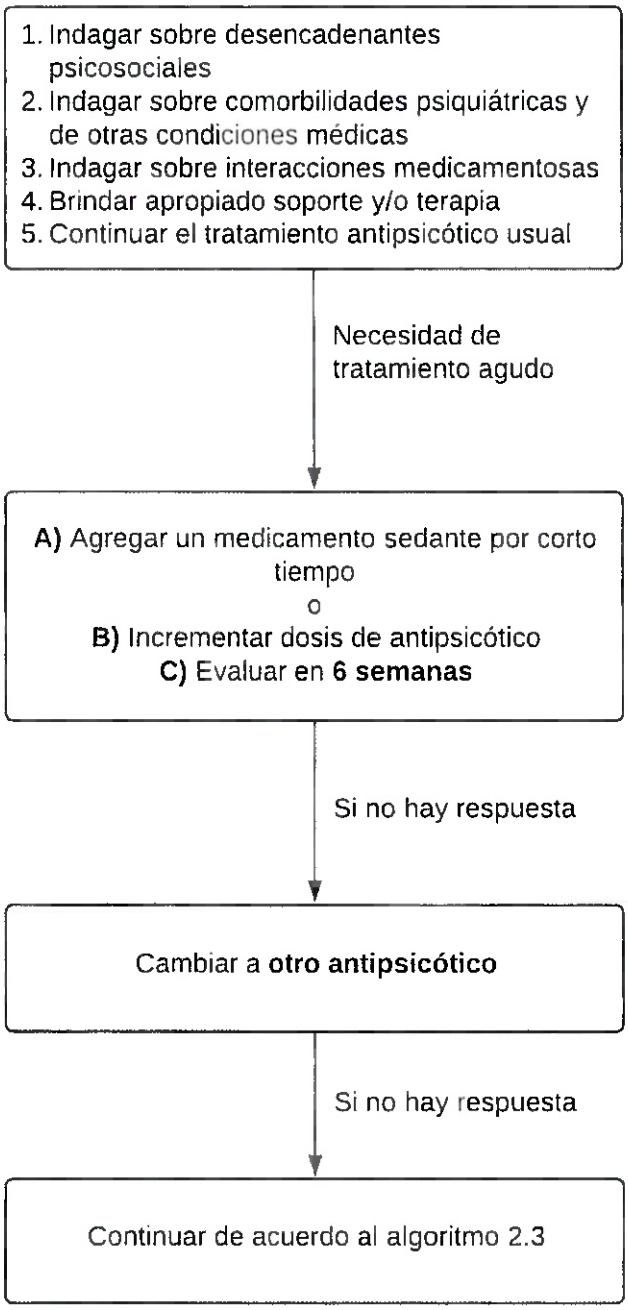
8.1 FLUJOGRAMAS

8.1.1 Algoritmo de tratamiento de esquizofrenia(74)(129).

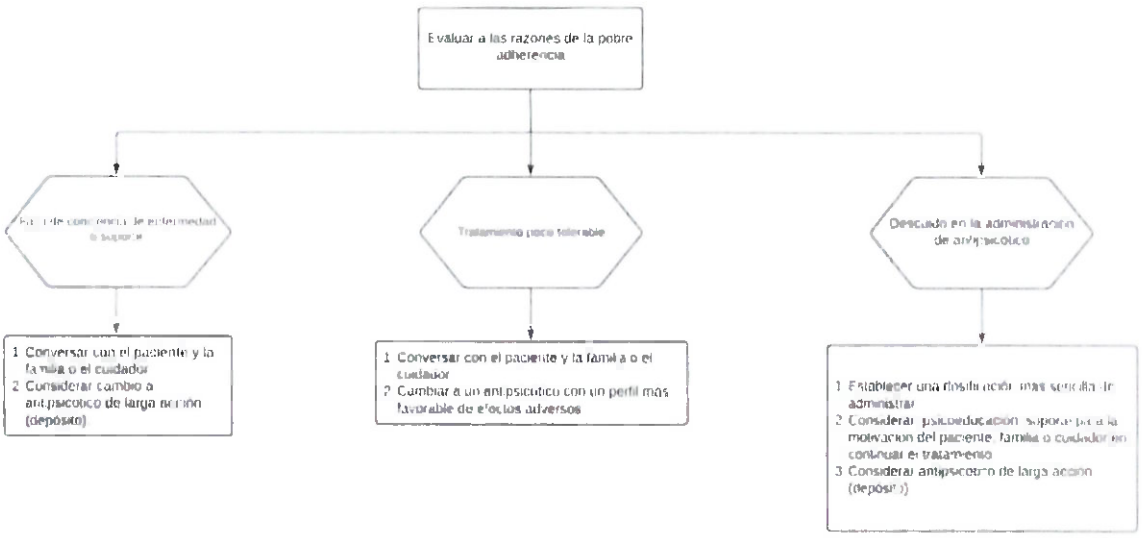


MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN"
Dirección Ejecutiva de la DEPAE de Adultos y Adultos Mayores

8.1.2 Algoritmo de recaída o exacerbación aguda (paciente adherente a la medicación)(74,129):



8.1.3 o exacerbación aguda (paciente no adherente o dudas sobre la adherencia a la medicación)(74,129):


Evaluar a las razones de la pobre adherencia
Tratamiento poco tolerable
Descuido en la administración de antipsicotico
1 Conversar con el paciente y la familia o el cuidador
2 Considerar cambio a antipsicotico de larga acción (depósito)
1 Conversar con el paciente y la familia o el cuidador
2 Cambiar a un antipsicotico con un perfil más favorable de efectos adversos
1 Establecer una dosificación mas sencilla de administrar
2 Considerar psicoeducación enfocada a la motivación del paciente, familia o cuidador en continuar el tratamiento
3 Considerar antipsicotico de larga acción (depósito)

8.2 ESCALAS

8.2.1 PANSS(124):

Escala Positiva (PANSS-P):

	Ausente	Mínimo	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
P1) Delusiones	1	2	3	4	5	6	7
P2) Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
P3) Comportamiento alucinatorio	1	2	3	4	5	6	7
P4) Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P5) Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
P6) Suspicacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
P7) Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7

Escala Negativa (PANSS-N):

	Ausente	Mínimo	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
N1) Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
N2) Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3) Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
N4) Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
N5) Dificultad en el pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
N6) Espontaneidad y fluidez en la conversación	1	2	3	4	5	6	7
N7) Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

Escala de psicopatología general (PANSS-PG):

	Ausente	Mínimo	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
G1) Preocupaciones somáticas	1	2	3	4	5	6	7
G2) Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
G3) Sentimiento de culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4) Tensión	1	2	3	4	5	6	7
G5) Manierismos y posturas	1	2	3	4	5	6	7
G6) Depresión	1	2	3	4	5	6	7
G7) Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7

	Ausente	Mínimo	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
G8) Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
G9) Inusuales contenidos del pensamiento	1	2	3	4	5	6	7
G10) Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
G11) Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
G12) Ausencia de juicio e insight	1	2	3	4	5	6	7
G13) Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
G14) Control deficiente de impulsos	1	2	3	4	5	6	7
G15) Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
G16) Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

8.2.2 PANSS-6(124):

	Ausente	Mínimo	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Extremo
P1) Delusiones	1	2	3	4	5	6	7
P2) Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
P3) Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
N1) Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
N4) Pasividad-retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
N6) Falta de espontaneidad y de fluidez de conversación	1	2	3	4	5	6	7

MINISTERIO DE SALUD · Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" · Dirección Ejecutiva de la Unidad de Adultos y Adultos Mayores

8.2.3 Impresión clínica global (CGI)(155):

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?:

CGI-S (CGI-Severidad):

1	Normal: los síntomas del trastorno no están presentes los siete días previos
2	Mínimamente afectado: sutil o sospecha de patología
3	Levemente afectado: síntomas establecidos claramente con mínimo, si hay alguna, dificultad en la función social y ocupacional
4	Moderadamente afectado: síntomas manifiestos que causan notable, pero modesto, deterioro funcional; el nivel de síntomas puede requerir medicación
5	Marcadamente afectado: síntomas intrusivos que distintamente deterioran la función social/ocupacional o causan niveles intrusivos de angustia
6	Severamente afectado: patología disruptiva, la conducta y la función son frecuentemente influenciadas por síntomas, puede requerir asistencia de otros.
7	Está entre los pacientes más extremadamente afectados: la patología drásticamente interfiere en muchas funciones de la vida; puede ser hospitalizado

Comparado con la condición del paciente a la admisión al estudio, la condición del paciente es:

CGI-I (CGI-Mejoría):

1	Muy mejorado: casi todo mejor; buen nivel de funcionamiento; síntomas mínimos; representa un cambio muy sustancial
2	Mucho mejor: notablemente mejor con reducción significativa de los síntomas; aumento en el nivel de funcionamiento, pero algunos síntomas permanecen
3	Mínimamente mejorado: ligeramente mejor con poca o ninguna reducción clínicamente significativa de los síntomas. Representa muy poco cambio en el estado clínico básico, nivel de cuidado, o capacidad funcional
4	Ningún cambio: los síntomas permanecen esencialmente sin cambios
5	Mínimamente peor: ligeramente peor, pero puede no ser clínicamente significativo; puede representar muy poco cambio en el estado clínico básico o capacidad funcional
6	Mucho peor: incremento clínicamente significativo en los síntomas y disminución del funcionamiento
7	Mucho peor: exacerbación severa de los síntomas y pérdida del funcionamiento

8.2.4 Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia (CDSS)(128):

8.2.4.1 DEPRESIÓN: ¿Cómo describiría su estado de ánimo durante las dos últimas semanas? ¿Ha estado animado o se ha encontrado muy deprimido o decaído últimamente? En las dos últimas semanas, ¿Cuántas veces se ha sentido (usar sus propias palabras) al día? ¿Todo el día?

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" Dirección Ejecutiva de la UNIDAD de Adultos y Adultos Mayores

0. Ausente
1. Leve Expresa cierta tristeza o desánimo al ser preguntado.
2. Moderado Claro ánimo deprimido que persiste más de la mitad del tiempo en las dos últimas semanas, presente diariamente.

3. Severo Marcado ánimo deprimido que persiste más de la mitad del tiempo en las dos últimas semanas, que interfiere en el normal funcionamiento psicomotor y social.

8.2.4.2 DESEPERANZA: ¿Cómo ve su futuro? ¿Ve algún futuro o por el contrario ha perdido algo la esperanza? ¿Hay aún alguna razón para seguir luchando o se ha dado por vencido?
0. Ausente
1. Leve Sentimiento de desesperanza en las dos últimas semanas, pero aún conserva cierto grado de esperanza en el futuro.
2. Moderado Sentimiento moderado de desesperanza, persistente en las dos últimas semanas; puede ser persuadido para reconocer la posibilidad de que las cosas pueden ir mejor.
3. Severo Persistente y angustioso sentimiento de desesperanza.

3. BAJA AUTOESTIMA: ¿Cuál es la opinión que tiene de sí mismo en comparación con los demás? ¿Se siente mejor, no tan bueno o como los demás? ¿Se siente inferior o incluso inútil?
0. Ausente
1. Leve Cierta inferioridad; no suficiente como para sentirse inútil.
2. Moderado El sujeto se siente inútil, pero menos del 50% del tiempo.
3. Severo El sujeto se siente inútil más del 50% del tiempo; si se le contrasta puede cambiar de opinión.

4. IDEAS AUTORREFERENCIALES DE CULPA: ¿Tiene la sensación de que le culpan de algo o incluso de que le acusan erróneamente? ¿De qué? (No incluir las culpas o acusaciones justificables. Excluir los delirios de culpa)
0. Ausente
1. Leve El sujeto se siente culpabilizado, pero no acusado, y menos del 50% del tiempo.
2. Moderado Sentimiento persistente de que le culpabilizan y/o con sentimiento ocasional de estar acusado.
3. Severo Persistente sentimiento de estar acusado. Cuando se le contrasta, reconoce que esto no es así.

5. CULPA PATOLÓGICA: ¿Tiende a culpabilizarse por pequeñas cosas que haya podido hacer en el pasado? ¿Cree que Ud. se merece estar tan preocupado por ello?
0. Ausente
1. Leve El sujeto se culpabiliza por alguna falta menor, pero menos del 50% del tiempo.
2. Moderado El sujeto se siente culpable habitualmente (más del 50% del tiempo) por actos pasados, cuya importancia exagera.

3. Severo El sujeto siente habitualmente que se le debe culpar de todo lo que ha ido mal, incluso aunque no sea por responsabilidad suya.

6. DEPRESIÓN MATUTINA: Cuando ha estado deprimido durante las dos últimas semanas, ¿Ha notado que la depresión fuese peor en algún momento concreto del día?
0. Ausente No se ha encontrado deprimido.
1. Leve Depresión pero sin variación diurna.
2. Moderado Depresión espontáneamente referida como peor por la mañana
3. Severo Depresión marcadamente peor por las mañanas, con pérdida de rendimiento, que mejora por la tarde.

7. DESPERTAR PRECOZ: ¿Se despierta más temprano de lo que es normal para usted? ¿Cuántas veces a la semana le ocurre?
0. Ausente No hay despertar precoz
1. Leve Ocasionalmente (más de dos veces por semana) se despierta 1 hora o más antes de la hora normal o que el despertador.
2. Moderado A menudo (más de 5 veces por semana) se despierta 1 hora o más antes de la hora normal o que el despertador.
3. Severo Se despierta diariamente 1 hora o más antes de lo normal.

8. SUICIDIO ¿Ha sentido que no merece la pena vivir? ¿Ha tenido la tentación de acabar con todo? ¿Qué ha pensado que podría hacer? ¿Lo ha llegado a intentar?
0. Ausente
1. Leve Pensamientos frecuentes de muerte, u ocasionalmente ideas de suicidio.
2. Moderado Ha considerado el suicidio, con un plan, pero no ha realizado tentativa alguna.
3. Severo Intento de suicidio con intencionalidad letal (p. ej. Se incluyen las tentativas frustradas por descubrimiento accidental o empleo de métodos ineficaces)

9. DEPRESIÓN OBSERVADA: Basado en las observaciones del evaluador durante la entrevista. La pregunta "¿Tiene ganas de llorar?" usada en momentos determinados de la entrevista puede proporcionar información útil al efecto.
0. Ausente
1. Leve El sujeto se muestra triste y afligido incluso durante partes de la entrevista afectivamente neutras.

2. Moderado El sujeto se muestra triste y afligido durante toda la entrevista, con una voz monótona y está lloroso o a punto de llorar en ocasiones.
3. Severo El sujeto se sofoca con los temas angustiosos, suspira frecuentemente y llora abiertamente, o está permanentemente en un estado de sufrimiento, si el evaluador está seguro de que está presente.

8.2.5 Escala de Bush - Francis para catatonía (156):

1. Excitement
Extreme hyperactivity, constant motor unrest which is apparently non-purposeful. Not to be attributed to akathisia or goal-directed agitation.
0= Absent
1= Excessive motion, intermittent
2= Constant motion, hyperkinetic without rest periods
3= Full-blown catatonic excitement, endless frenzied motor activity

2. Immobility/Stupor:
Extreme hypoactivity, immobile, minimally responsive to stimuli.
0= Absent
1= Sits abnormally still, may interact briefly
2= Virtually no interaction with external world
3= Stuporous, non-reactive to painful stimuli

3. Mutism:
Verbally unresponsive or minimally responsive.
0= Absent
1= Verbally unresponsive to majority of questions; incomprehensible whisper
2= Speaks less than 20 words/5 minutes
3= No speech

4. Staring:
Fixed gaze, little or no visual scanning of environment, decreased blinking.
0= Absent
1= Poor eye contact, repeatedly gazes less than 20 sec between shifting of attention; decreased blinking
2= Gaze held longer than 20 sec, occasionally shifts attention
3= Fixed gaze, non-reactive

5. Posturing/Catalepsy:
Spontaneous maintenance of posture(s), including mundane (e.g., sitting/standing for long periods without reacting).
0= Absent
1= Less than one minute
2= Greater than one minute, less than 15 minutes
3= Bizarre posture, or mundane maintained more than 15 min

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

6. Grimacing:
Maintenance of odd facial expressions.
0= Absent
1= Less than 10 sec
2= Less than 1 min
3= Bizarre expression(s) or maintained more than 1 min

7. Echopraxia/Echolalia:
Mimicking of examiner's movements/ speech.
0= Absent
1= Occasional
2= Frequent
3= Constant

8. Stereotypy:
Repetitive, non-goal-directed motor activity (e.g. finger-play; repeatedly touching, patting or rubbing self); abnormality not inherent in act but in its frequency.
0= Absent
1= Occasional
2= Frequent
3= Constant

9. Mannerisms:
Odd, purposeful movements (hopping or walking tiptoe, saluting passersby or exaggerated caricatures of mundane movements); abnormality inherent in act itself.
0= Absent
1= Occasional
2= Frequent
3= Constant

10. Verbigeration:
Repetition of phrases or sentences (like a scratched record).
0= Absent
1= Occasional
2= Frequent, difficult to interrupt
3= Constant

11. Rigidity:
Maintenance of a rigid position despite efforts to be moved, exclude if cog-wheeling or tremor present.
0= Absent
1= Mild resistance
2= Moderate

3= Severe, cannot be repostured

12. Negativism:
Apparently motiveless resistance to instructions or attempts to move/examine patient. Contrary behavior, does exact opposite of instruction.
0= Absent
1= Mild resistance and/or occasionally contrary
2= Moderate resistance and/or frequently contrary
3= Severe resistance and/or continually contrary

13. Waxy Flexibility:
During reposturing of patient, patient offers initial resistance before allowing himself to be repositioned, similar to that of a bending candle.
0= Absent
3= Present

14. Withdrawal:
Refusal to eat, drink and/or make eye contact.
0= Absent
1= Minimal PO intake/ interaction for less than one day
2= Minimal PO intake/ interaction for more than one day
3= No PO intake/interaction for one day or more

15. Impulsivity:
Patient suddenly engages in inappropriate behavior (e.g. runs down hallway, starts screaming or takes off clothes) without provocation. Afterwards can give no, or only a facile explanation.
0= Absent
1= Occasional
2= Frequent
3= Constant or not redirectable

16. Automatic Obedience:
Exaggerated cooperation with examiner's request or spontaneous continuation of movement requested.
0= Absent
1= Occasional
2= Frequent
3= Constant

17. Mitgehen:
"Anglepoise lamp" arm raising in response to light pressure of finger, despite instructions to the contrary.

MINISTERIO DE SALUD
Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN"

0= Absent
3= Present

18. Gegenhalten:
Resistance to passive movement which is proportional to strength of the stimulus, appears automatic rather than willful.
0= Absent
3= Present

19. Ambitendency:
Patient appears motorically "stuck" in indecisive, hesitant movement.
0= Absent
3= Present

20. Grasp Reflex:
Per neurological exam.
0= Absent
3= Present

21. Perseveration:
Repeatedly returns to same topic or persists with movement.
0= Absent
3= Present

22. Combativeness:
Usually in an undirected manner, with no, or only a facile explanation afterwards.
0= Absent
1= Occasionally strikes out, low potential for injury
2= Frequently strikes out, moderate potential for injury
3= Serious danger to others

23. Autonomic Abnormality:
Circle: temperature, BP, pulse, respiratory rate, diaphoresis.
0= Absent
1= Abnormality of one parameter [exclude pre-existing hypertension]
2= Abnormality of 2 parameters
3= Abnormality of 3 or greater parameter

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN"
Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. World Health Organization. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/42326

2. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. [cited 2024 Aug 6]. Available from: https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/es

3. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. N Engl J Med. 2018;379(3):270-80.

4. Addington D, Abidi S, Garcia-Ortega I, Honer WG, Ismail Z. Canadian Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Patients with Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. Can J Psychiatry. 2017;62(9):594-603.

5. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. Lancet. 2022;399(10323):473-86.

1. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Schizophrenia. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2020.

7. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162(3):441-9.

8. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2002;14(4):256-72.

9. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2013;13:50.

10. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):789-94.

11. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. Trends Neurosci. 2019;42(3):205-20.

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" • Dirección Ejecutiva de la UDIDAE de Adultos y Adultos Mayores

12. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2019;80(2).

13. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry. 2017;174(3):216-29.

14. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A meta-analysis of family high-risk studies. Schizophr Bull. 2014;40(1):28-38.

15. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, Escott-Price V, Ripke S, Carrera N, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. Nat Genet. 2018;50(3):381-9.

16. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A Systematic Review and Meta-analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2003;29(3):587-93.

17. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. Am J Psychiatry. 2002;159(7):1080-92.

18. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: A systematic review of population-based studies. Psychol Med. 2013;43(2):239-57.

19. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1303-10.

20. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-Analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. Schizophr Bull. 2016;42(5):1262-9.

21. Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: Meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(3):208-19.

22. Freedman R, Hunter SK, Hoffman MC. Prenatal Primary Prevention of mental illness by micronutrient supplements in pregnancy. Am J Psychiatry. 2018;175:607-19.

23. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. Schizophr Bull. 2012;38(4):661-71.

24. Van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? Am J Psychiatry. 2003;160(3):477-82.

25. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsson BJ, Pedersen CB, Mors O, Børglum AD, et al. Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: A Danish population-based study and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015;72(7):635-41.

26. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: A reconceptualization. Transl Psychiatry. 2017;7:e1024.

27. Bourque F, Van Der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. Psychol Med. 2011;41(5):897-910.

28. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Tarricone I, Velthorst E, Van Der Ven E, Quattrone D, et al. Social disadvantage, linguistic distance, ethnic minority status and first-episode psychosis: Results from the EU-GEI case-control study. Psychol Med. 2021;51(9):1536-48.

29. Torrey EF, Buka S, Cannon TD, Goldstein JM, Seidman LJ, Liu T, et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: How important is it? Schizophr Res. 2009;114(1-3):1-5.

30. Boland R, Verduin M, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 12th ed. Baltimore, MD, USA: Wolters Kluwer Health; 2021.

31. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature. 2022;604(7906):502-8.

32. Maia TV, Frank MJ. An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2017;81(2):52-66.

MINISTERIO DE SALUD
Directora Ejecutiva
Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN"

33. Van Hooijdonk CFM, van der Pluijm M, Bosch I, van Amelsvoort TAMJ, Booij J, de Haan L, et al. The substantia nigra in the pathology of schizophrenia: A review on post-mortem and molecular imaging findings. Eur Neuropsychopharmacol. 2023;68:57-77.

34. Sohal VS. Neurobiology of schizophrenia. Curr Opin Neurobiol. 2024;84:52-8.

35. Frankle WG, Cho RY, Prasad KM, Mason NS, Paris J, Himes ML, et al. In vivo measurement of GABA transmission in healthy subjects and schizophrenia patients. Am J Psychiatry. 2015;172(11):1148-59.

36. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Fritze S, Topor CE, Koethe D, et al. Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia: Implications for Pharmacological Intervention. CNS Drugs. 2018;32(7):605-19.

37. Dickerson DD, Overeem KA, Wolff AR, Williams JM, Abraham WC, Bilkey DK. Association of aberrant neural synchrony and altered GAD67 expression following exposure to maternal immune activation, a risk factor for schizophrenia. Transl Psychiatry. 2014;4:e418.

38. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: A systematic literature review. BMC Psychiatry. 2015;15(1):193.

39. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry. 2022;27(1):281-95.

40. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. PLoS One. 2012;7(3):e31660.

41. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2019;4(5):e229-44.

42. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1211-59.

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental • INSM-HDH • Dirección Ejecutiva de la UEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

43. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. Psychiatry Res. 2013;210(1):16-20.

44. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):295-301.

45. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry. 2015;72(12):1172-81.

46. Olfson M, Stroup TS, Huang C, Wall MM, Crystal S, Gerhard T. Suicide Risk in Medicare Patients With Schizophrenia Across the Life Span. JAMA Psychiatry. 2021;78(8):876.

47. Galletly C, 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. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(5):410-72.

48. Woodberry KA, Shapiro DI, Bryant C, Seidman LJ. Progress and Future Directions in Research on the Psychosis Prodrome: A Review for Clinicians. Harv Rev Psychiatry. 2016;24(2):87-103.

49. Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S, Michel C. "A rose is a rose is a rose", but at-risk criteria differ. Psychopathology. 2013;46(2):75-87.

50. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting Psychosis Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(3):220-9.

51. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. Eur Psychiatry. 2015;30(3):405-16.

52. McHugh MJ, McGorry PD, Yuen HP, Hickie IB, Thompson A, de Haan L, et al. The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. Schizophr Res. 2018;195:543-8.

53. Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2017;27(8):835-44.

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDH-CH" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

54. Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M, Madsen T. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. World Psychiatry. 2023;22(3):424-32.

55. Griffiths SL, Leighton SP, Mallikarjun PK, Blake G, Everard L, Jones PB, et al. Structure and stability of symptoms in first episode psychosis: a longitudinal network approach. Transl Psychiatry. 2021;11(1):624.

56. Kleinhaus K, Harlap S, Perrin MC, Manor O, Weiser M, Harkavy-Friedman JM, et al. Catatonic schizophrenia: A cohort prospective study. Schizophr Bull. 2012;38(2):331-7.

57. Funayama M, Takata T, Koreki A, Ogino S, Mimura M. Catatonic Stupor in Schizophrenic Disorders and Subsequent Medical Complications and Mortality. Psychosom Med. 2018;80(4):370-6.

58. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. Lancet Psychiatry. 2019;6(6):610-9.

59. Tsapakis EM, Mitkani CA, Fountoulakis KN. Neurological soft signs and schizophrenia. CNS Spectr. 2023;28(1):167-74.

60. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Bull. 2010;36(6):1089-104.

61. Rathod B, Kaur A, Basavanagowda DM, Mohan D, Mishra N, Fuad S, et al. Neurological Soft Signs and Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Literature Review. Cureus. 2020;12(10):e11050.

62. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, Handest R, Berge J, Henriksen MG. The prognosis of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. Schizophr Res. 2022;250:152-63.

63. Franco-Rubio L, Puente-Martínez A, Ubillos-Landa S. Factors associated with recovery during schizophrenia and related disorders: A review of meta-analysis. Schizophr Res. 2024;267:201-12.

64. Spangaro M, Martini F, Bechi M, Buonocore M, Agostoni G, Cocchi F, et al. Longitudinal course of cognition in schizophrenia: Does treatment resistance play a role? J Psychiatr Res. 2021;141:346-52.

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" • Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

65. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(7):485-515.

66. Lecomte T, Potvin S, Samson C, Francoeur A, Hache-Labelle C, Gagné S, et al. Predicting and preventing symptom onset and relapse in schizophrenia–A metareview of current empirical evidence. J Abnorm Psychol. 2019;128(8):840-54.

67. Van Dee V, Schnack HG, Cahn W. Systematic review and meta-analysis on predictors of prognosis in patients with schizophrenia spectrum disorders: An overview of current evidence and a call for prospective research and open access to datasets. Schizophr Res. 2023;254:133-42.

68. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2020;2020(8):CD008016.

69. Vita A, Gaebel W, Mucci A, Sachs G, Erfurth A, Barlati S, et al. European Psychiatric Association guidance on assessment of cognitive impairment in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2022;65(1):e21.

70. Sachdev PS, Keshavan MS, editors. Secondary Schizophrenia. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010.

71. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):383-92.

72. Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. Neuropsychol Rev. 2003;13(2):43-77.

73. Peitl V, Štefanović M, Karlović D. Depressive symptoms in schizophrenia and dopamine and serotonin gene polymorphisms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;77:209-15.

74. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Third Edition. American Psychiatric Pub; 2020. 336 p.

75. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(6):418-26.

MINISTERIO DE SALUD
Dirección Ejecutiva de la UNIDAE de Adultos y Adultos Mayores
Instituto Nacional de Salud Mental "HDH"

76. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. Medicina [Internet]. 2019;55(7). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/medicina55070361

77. Herings RMC, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12(5):423-4.

78. Berardelli I, Rogante E, Sarubbi S, Erbuto D, Lester D, Pompili M. The Importance of Suicide Risk Formulation in Schizophrenia. Front Psychiatry. 2021;12:596388.

79. Ferrara M, Curtarello EMA, Gentili E, Domenicano I, Vecchioni L, Zese R, et al. Sex differences in schizophrenia-spectrum diagnoses: results from a 30-year health record registry. Arch Womens Ment Health. 2024;27(1):11-20.

80. Li R, Ma X, Wang G, Yang J, Wang C. Why sex differences in schizophrenia? J Transl Neurosci (Beijing). 2016;1(1):37-42.

81. Sommer IE, Tiihonen J, van Mourik A, Tanskanen A, Taipale H. The clinical course of schizophrenia in women and men-a nation-wide cohort study. NPJ Schizophr. 2020;6(1):12.

82. Da Silva TL, Ravindran AV. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review. Asian J Psychiatr. 2015;18:2-14.

83. Cohen CI, Meesters PD, Zhao J. New perspectives on schizophrenia in later life: Implications for treatment, policy, and research. Lancet Psychiatry. 2015;2(4):340-50.

84. Meesters PD, De Haan L, Comijs HC, Stek ML, Smeets-Janssen MMJ, Weeda MR, et al. Schizophrenia spectrum disorders in later life: Prevalence and distribution of age at onset and sex in a Dutch catchment area. Am J Geriatr Psychiatry. 2012;20(1):18-28.

85. Cohen CI, Vahia I, Reyes P, Diwan S, Bankole AO, Palekar N, et al. Focus on geriatric psychiatry: schizophrenia in later life: clinical symptoms and social well-being. Psychiatr Serv. 2008;59(3):232-4.

86. Rajji TK, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Arenovich T, Menon M, et al. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: A study using the MATRICS consensus cognitive battery. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(2):108-18.

87. Cohen CI, Freeman K, Ghoneim D, Vengassery A, Ghezelaiagh B, Reinhardt MM. Advances in the Conceptualization and Study of Schizophrenia in Later Life: 2020 Update. Clin Geriatr Med. 2020;36(2):221-36.

88. Krause M, Huhn M, Schneider-Thoma J, Rothe P, Smith RC, Leucht S. Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;28(12):1360-70.

89. Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 14:5-10.

90. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. World J Biol Psychiatry. 2016;17(2):86-128.

91. Garrido Viñado E, Lizano-Díez I, Roset Arissó PN, Villagrán Moreno JM, Mur de Viu Bernad C. El coste económico de los procedimientos de contención mecánica de origen psiquiátrico en España. Psiquiatr Biol. 2015;22(1):12-6.

92. Whiting D, Gulati G, Geddes JR, Fazel S. Association of Schizophrenia Spectrum Disorders and Violence Perpetration in Adults and Adolescents From 15 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2022;79(2):120-32.

93. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. PLoS One. 2013;8(2):e55942.

94. Sen P, Adewusi D, Blakemore AI, Kumari V. How do lipids influence risk of violence, self-harm and suicidality in people with psychosis? A systematic review. Aust N Z J Psychiatry. 2022;56(5):451-88.

95. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and Its Treatment. Schizophr Bull. 2010;36(2):239-42.

96. Walther S, Strik W. Catatonia. CNS Spectr. 2016;21(4):341-8.

97. Heckers S, Walther S. Catatonia. N Engl J Med. 2023;389(19):1797-802.

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDHN" • Dirección Ejecutiva de la DIDAE de Adultos y Adultos Mayores

98. Wilson JE, Niu K, Nicolson SE, Levine SZ, Heckers S. The diagnostic criteria and structure of catatonia. Schizophr Res. 2015;164(1-3):256-62.

99. Cuevas-Esteban J, Sanagustin D, Iglesias-González M. Catatonia: Back to the future of the neuropsychiatric syndrome. Med Clin. 2022;158(8):369-77.

100. Ungvari GS, Caroff SN, Gerevich J. The catatonia conundrum: Evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. Schizophr Bull. 2010;36(2):231-8.

101. Clinebell K, Azzam PN, Gopalan P, Haskett R. Guidelines for Preventing Common Medical Complications of Catatonia. J Clin Psychiatry. 2014;75(06):644-51.

102. Crockford D, Addington D. Canadian Schizophrenia Guidelines: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders with Coexisting Substance Use Disorders. Can J Psychiatry. 2017;62(9):624-34.

103. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ. 2002;325(7374):1212-3.

104. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Merette C, Roy MA. How Prevalent Are Anxiety Disorders in Schizophrenia? A Meta-Analysis and Critical Review on a Significant Association. Schizophr Bull. 2011;37(4):811-21.

105. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. CNS Drugs. 2015;29(10):819-32.

106. Rasmussen AR, Parnas J. What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum: Obsession and differential diagnosis. Schizophr Res. 2022;243:1-8.

107. Delgado H. Curso de Psiquiatría. 6ta edición. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1993. p. 458.

108. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

109. Marcsisin MJ, Rosenstock JB, Gannon JM, editors. Schizophrenia and related disorders. Oxford University Press; 2017.

110. Correll CU, Martin A, Patel C, Benson C, Goulding R, Kern-Sliwa J, et al. Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics. Schizophrenia. 2022;8(1):43.

111. Galletly C, 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. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(5):410-72.

112. Rodolico A, Bighelli I, Avanzato C, Concerto C, Cutrufelli P, Mineo L, et al. Family interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2022;9(3):211-21.

113. Guaiana G, Abbatecola M, Aali G, Tarantino F, Ebuenyi ID, Lucarini V, et al. Cognitive behavioural therapy (group) for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD009608.

114. Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, et al. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Psychiatry. 2021;78(8):848-58.

115. Wakefield S, Roebuck S, Boyden P. The evidence base of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in psychosis: A systematic review. J Contextual Behav Sci. 2018;10:1-13.

116. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W. Schizophrenia. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(24):412-9.

117. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2021;8(11):969-80.

118. Du SC, Li CY, Lo YY, Hu YH, Hsu CW, Cheng CY, et al. Effects of Visual Art Therapy on Positive Symptoms, Negative Symptoms, and Emotions in Individuals with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Healthcare. 2024;12(11):1156.

119. Solmi M, Croatto G, Piva G, Rosson S, Fusar-Poli P, Rubio JM, et al. Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. Mol Psychiatry. 2023;28(1):354-68.

MINISTERIO DE SALUD · INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL · Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

120. Hindenoch M, Kostova M, Urdapilleta I, Del Goleto S, Passerieux C. Health and Social Case Management for the Inclusion of People Living with a Schizophrenic Disorder: The PASSVers Experience. Community Ment Health J. 2023;59(7):1375-87.

121. Campbell J, Brophy L, Davidson G. International Perspectives on Mental Health Social Work: Second Edition. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2024 Mar 13;21(3). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijerph21030336

122. Ow R, Poon AWC, editors. Mental health and social work. Singapore: Springer Singapore; 2020.

123. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. Br J Psychiatry Suppl. 1989;(7):59-67.

124. Servicio Andaluz de Salud [Internet]. [cited 2024 Aug 6]. Detección e intervención temprana en las psicosis. Documentos e instrumentos de evaluación. Available from: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/deteccion-e-intervencion-temprana-en-las-psicosis-documentos-e-instrumentos-de-evaluacion

125. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. Innov Clin Neurosci. 2017;14(11-12):77-81.

126. Østergaard SD, Lemming OM, Mors O, Correll CU, Bech P. PANSS-6: A brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2016;133(6):436-44.

127. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry. 2007;4(7):28-37.

128. Cumming School of Medicine [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. CDSS. Available from: https://cumming.ucalgary.ca/research/calgary-depression-scale-schizophrenia/about-scale.

129. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th ed. Wiley-Blackwell; 2021.

130. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and Schizophrenia in Adults: The NICE Guideline on Treatment and

Management (Updated Edition) (Clinical Guideline CG178). National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

131. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2020;34(1):3-78.

132. Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, Loundou A, Boyer L, Fond G. Drug Efficacy in the Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024;7(3):e241527.

133. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias - IETS. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia [Internet]. 2014. Available from: http://hdl.handle.net/10554/49055

134. Meyer JM, Stahl SM. The Clozapine Handbook: Stahl's Handbooks. Cambridge University Press; 2019. 326 p.

135. Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, et al. Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation. BMC Psychiatry. 2017;17(1):328.

136. Wagner E, Siafis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. Transl Psychiatry. 2021;11(1):312.

137. Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management. World J Psychiatry. 2021;11(8):429-48.

138. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2016;171(1-3):215-24.

139. Yeh TC, Correll CU, Yang FC, Chen MH, Tseng PT, Hsu CW, et al. Pharmacological and nonpharmacological augmentation treatments for clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis with normalized entropy assessment. Asian J Psychiatr. 2023;79:103286.

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HD-HN" Dirección Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

140. Grover S, Sarkar S, Sahoo S. Augmentation strategies for clozapine resistance: a systematic review and meta-analysis. Acta Neuropsychiatr. 2023;35(2):65-75.

141. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. 2018;17(3):341-56.

142. Friedman JH. Medication-Induced Movement Disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2015.

143. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. Neurol Ther. 2018;7(2):233-48.

144. Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, Martino D, Gardner D, Remington G, et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. Can J Psychiatry. 2019;64:388-99.

145. Rasmussen K. Principles and practice of Electroconvulsive Therapy. 1st ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association Publishing; 2019.

146. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy. N Engl J Med [Internet]. 2022;386(7):667-72. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2034954

147. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, Waite S, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. Aust N Z J Psychiatry. 2019;53(7):609-23.

148. Casher MI, Bess JD. Manual of Inpatient Psychiatry. Cambridge University Press; 2020. 234 p.

149. Fletcher J, Oostermeijer S, Hamilton B, Brophy L, Minshall C, Harvey C, et al. Models of care and practice for the inpatient management of highly acute mental illness and acute severe behavioural disturbance: an Evidence Check rapid review brokered by the Sax Institute for NSW Ministry of Health [Internet]. Sydney: Sax Institute; 2020 Oct [cited 2024 Aug 6]. Available from: www.saxinstitute.org.au doi: 10.57022/lppe2712

150. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(4):CD003240.

MINISTERIO DE SALUD Instituto Nacional de Salud Mental "HDH" Directora Ejecutiva de la DEIDAE de Adultos y Adultos Mayores

151. Queirós T, Coelho F, Linhares L, Telles-Correia D. Schizophrenia: What non-psychiatrist physicians need to know. Acta Med Port. 2019;32:70-7.

152. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: A prospective longitudinal MRI study. Am J Psychiatry. 2013;170(6):609-15.

153. Berger GE, Bartholomeusz CF, Wood SJ, Ang A, Phillips LJ, Proffitt T, et al. Ventricular volumes across stages of schizophrenia and other psychoses. Aust N Z J Psychiatry. 2017;51(10):1041-51.

154. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30947, Ley de Salud Mental - DECRETO SUPREMO - N° 007-2020-SA - SALUD [Internet]. Elperuano.pe. [citado el 7 de agosto de 2024]. Disponible en: https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/1861796-1

155. Haro JM, Novick D, Ochoa S, Wright P, Mavreas V, Jones P. ICG-ESQ Escala de Impresión Clínica Global - Versión Esquizofrenia: Guía de Usuario. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003;(416):16-23.

156. Bush-Francis Catatonia Rating Scale [Internet]. [cited 2024 Aug 6]. Available from: https://www.urmc.rochester.edu/psychiatry/divisions/collaborative-care-and-wellness/bush-francis-catatonia-rating-scale/bfcrs.aspx

MINISTERIO DE SALUD • Instituto Nacional de Salud Mental "HDHN" • Dirección Ejecutiva de la DEGAE de Adultos y Adultos Mayores

Documento Técnico Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia en Adultos en el Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi"

Autores:

Joshep Revilla Zúñiga
Abel Sagastegui Soto
Maria Carazas Vera
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adultos y Adultos Mayores

Alfredo Saavedra Castillo
Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Adicciones