

# El abordaje temprano y tratamiento mixto en el manejo de la esquizofrenia: Guía de práctica clínica basada en evidencia de un hospital especializado en salud mental del Ministerio de Salud del Perú

## Early approach and mixed treatment in schizophrenia management: Evidence-based clinical practice guideline from a specialized mental health public hospital in the Ministry of Health of Peru

Luis Arturo Vilchez Salcedo<sup>1,a</sup>, Elena Turco Arévalo<sup>1,a</sup>, Rudy Ángel Varillas Marín<sup>1,a</sup>, Carlos Alexis Salgado Valenzuela<sup>1,a</sup>, Miriam Salazar de la Cruz<sup>1,b</sup>, Gloria Carmona Clavijo<sup>2,c,h</sup>, Karen Huamán Sánchez<sup>2,3,d</sup>, Catherine Bonilla Untiveros<sup>2,e</sup>, Nora Reyes Puma<sup>2,3,f,h</sup>, Patricia Caballero Ñopo<sup>2,3,g,h</sup>

<sup>1</sup> Hospital Victor Larco Herrera. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico psiquiatra

<sup>b</sup> Médico familiar y comunitario

<sup>c</sup> Licenciada en obstetricia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5945-7046>

<sup>d</sup> Licenciada en enfermería, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3896-0421>

<sup>e</sup> Licenciada en nutrición, MSc. nutrición y alimentos, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1083-3386>

<sup>f</sup> Médico cirujano, MSc. salud pública, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-5169>

<sup>g</sup> Médico infectólogo, MSc. salud pública, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9402-2531>

An Fac med. 2019; 80(3):389-96 / DOI: <https://10.15381/anales.803.16869>

### Correspondencia:

Gloria Carmona Clavijo  
[gloriacarmona.c@gmail.com](mailto:gloriacarmona.c@gmail.com)

**Recibido:** 5 de setiembre 2019

**Aprobado:** 19 de setiembre 2019

**Publicación en línea:** 30 de setiembre 2019

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Fuente de financiamiento:** Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud del Perú. Hospital Victor Larco Herrera, Ministerio de Salud del Perú.

**Contribuciones de autoría:** Todos los autores participaron en el proceso de elaboración de la guía. Karen Huamán redactó la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios y la formulación de las recomendaciones. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

**Citar como:** Vilchez Salcedo LA, Turco Arévalo E, Varillas Marín RA, Salgado Valenzuela CA, Salazar de la Cruz M, Carmona Clavijo G, et al. El abordaje temprano y tratamiento mixto en el manejo de la esquizofrenia: Guía de práctica clínica basada en evidencia de un hospital especializado en salud mental del Ministerio de Salud del Perú. *An Fac med.* 2019;80(3):389-96. DOI: <https://10.15381/anales.803.16869>

### Resumen

**Introducción:** La esquizofrenia es un trastorno psicótico caracterizado por alteración sustantiva del funcionamiento mental y efectos sobre la funcionalidad social de la persona afectada. **Objetivo:** Brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para abordaje temprano, tratamiento farmacológico y psicosocial. **Métodos:** Se elaboró una guía de práctica clínica basada en evidencias (GPC-BE), adaptada mediante proceso sistemático, riguroso, transparente, desarrollado por un grupo elaborador integrado por metodólogos y psiquiatras expertos en el manejo de esquizofrenia. La guía comprende cuatro preguntas clínicas y recomendaciones, se realizó búsqueda de guías que respondan al tema priorizado, se preseleccionaron y evaluaron guías mediante el instrumento "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II" (AGREE-II), la de mejor calidad metodológica fue elegida para adaptación. La búsqueda sistemática de evidencias para cada pregunta clínica fue realizada en múltiples bases de datos: MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid, EMB reviews/Ovid. La selección y análisis de evidencias se realizó mediante pares clínicos y metodólogos, las recomendaciones fueron elaboradas aplicando metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Resultados:** Con participación del panel de expertos clínicos de institutos y hospitales del Perú referentes en el manejo de esquizofrenia, se elaboraron cuatro recomendaciones para la intervención temprana, tratamiento farmacológico y mixto de pacientes adultos con esquizofrenia. **Conclusiones:** Se recomienda el abordaje temprano del primer episodio psicótico a través de centros de salud mental comunitarios (CSMC) y hospitales especializados y tratamiento farmacológico junto a terapia psicosocial estandarizada. El presente artículo resume la guía de práctica clínica basada en evidencias elaborada por un hospital público peruano especializado en salud mental.

**Palabras clave:** Esquizofrenia; Guía de Práctica Clínica; Medicina Basada en la Evidencia; Salud Mental; Enfoque GRADE (fuente: DeCS BIREME).

### Abstract

**Introduction:** Schizophrenia is a psychotic disorder characterized by substantive alteration of mental functioning and effects on the social functionality of affected individuals. **Objective:** Provide recommendations based on the best available evidence for early approach, pharmacological and psychosocial treatment. **Methods:** An Evidence-based Clinical Practice Guide (GPC-BE) was developed, adapted through a systematic, rigorous, transparent process, by a working group composed of methodologists and psychiatrists who are experts in the management of schizophrenia. The guide includes four clinical questions and recommendations, we searched for guides that respond to the prioritized topic, guides were pre-selected and evaluated using the "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II" (AGREE-II) instrument, the one with the best methodological quality was chosen for adaptation. The systematic search for evidence for each clinical question was performed in multiple databases: MEDLINE / Ovid, EMBASE / Ovid, EMB reviews / Ovid. The selection and analysis of evidence was carried out using clinical pairs and methodologists, the recommendations were prepared using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. **Results:** With the participation of the panel of clinical experts from institutes and hospitals in Peru in the management of schizophrenia, four recommendations were established for the early intervention, pharmacological and mixed treatment of adult patients with schizophrenia. **Conclusions:** The early approach of the first psychotic episode through community mental health centers (CSMC) and specialized hospitals and pharmacological treatment together with standardized psychosocial therapy is recommended. This article summarizes the evidence-based clinical practice guideline developed by a Peruvian public hospital specializing in mental health disorders.

**Keywords:** Schizophrenia; Clinical Practice Guideline; Evidence-Based Medicine; Mental Health; GRADE Approach (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial los trastornos psiquiátricos causan deterioro de la calidad de vida, aumento en el uso de los servicios de salud y de costos asociados, además de la pérdida de años productivos<sup>(1)</sup>. En Latinoamérica, se estima que el costo anual total de la esquizofrenia para países latinoamericanos y el Caribe es de 1,81 en millones de dólares por millón de personas<sup>(2,3)</sup>. En el Perú, según información epidemiológica del Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi, 1 de cada 3 peruanos en algún momento de su vida presentará algún problema de salud mental<sup>(4)</sup>.

La esquizofrenia afecta tanto a hombres como mujeres, el inicio de la enfermedad puede presentarse durante la adolescencia o en la adultez temprana, y es poco frecuente observarla en la adultez tardía. Aunque existen algunas formas de psicosis de inicio en la infancia, aún no hay consenso sobre su denominación nosológica entre los expertos<sup>(5)</sup>. A pesar de la gravedad del cuadro, uno de los principales problemas presentados para su adecuado tratamiento es la falta de conocimiento que las personas tienen sobre esta enfermedad, lo que hace que no se atiendan con prontitud una vez aparecidos los primeros síntomas<sup>(6)</sup>. Asimismo, la propia persona afectada, en la mayoría de los casos, no tiene la capacidad de reconocerse como enferma (“conciencia de enfermedad”) lo que lleva al rechazo y abandono del tratamiento (a lo cual contribuye también algunos efectos adversos de los medicamentos que limitan la funcionalidad psicosocial), ocasionando recaídas frecuentes, atenciones por emergencia e incluso hospitalizaciones, empeorando el pronóstico por el deterioro producido<sup>(7)</sup>.

Todos estos factores, sumados al rol especializado de los grandes hospitales, limitan la posibilidad del abordaje temprano de la esquizofrenia, afectándose la progresión de la enfermedad y sus consecuencias clínicas y sociales, siendo que la detección y abordajes tempranos pueden ser realizados en el primer nivel de atención, por su cercanía con la familia y la comunidad.

En el contexto peruano actual, con la aprobación de la Ley N° 29889 y su poste-

rior reglamentación, se han implementado centros de salud mental comunitarios (CSMC) y hogares protegidos en el primer nivel de atención<sup>(8)</sup>, lo cual es el inicio de la aplicación de una política pública dirigida a intervenir en la mejora de la atención de los problemas de salud mental en la población, teniendo en cuenta que las intervenciones en este campo son multidisciplinarias y es importante el compromiso de las instituciones del Estado pues el tema no compromete exclusivamente al sector salud<sup>(8,9)</sup>. Los CSMC funcionan de modo articulado con los municipios, los hospitales especializados en salud mental, hospitales nacionales y regionales y el instituto de referencia nacional.

En ese sentido, considerando que el manejo de las enfermedades y/o trastornos de salud mental son de interés de diversas instituciones de salud, en el año 2017 se realizó la priorización de temas de salud para elaborar guías de práctica clínica basada en la evidencia (GPC-BE) para salud mental. En este proceso participaron gestores del Ministerio de Salud, Seguro Social del Perú, el Instituto de Referencia Nacional en Salud Mental y hospitales especializados Hospital Víctor Larco Herrera y Hospital Herminio Valdizán. Como producto de la priorización, se agendaron dos GPC-BE: depresión y esquizofrenia. Ambas GPC-BE han sido elaboradas y aprobadas por el Hospital Víctor Larco Herrera; y en el caso de la GPC-BE de Depresión, fue publicada recientemente<sup>(10)</sup>.

Se estableció la necesidad de elaborar GPC-BE con la metodología recomendada por la comunidad científica internacional GRADE y aplicando la herramienta para evaluación de calidad AGREE II<sup>(11)</sup> las cuales han sido aplicadas en la presente guía, en cumplimiento con la normativa vigente del Ministerio de Salud<sup>(12)</sup>. Esto permite estandarizar y sistematizar con equidad la práctica clínica.

## METODOLOGÍA

Se realizó un proceso metodológico de adaptación de GPC-BE de manera rigurosa, sistemática y transparente usando el enfoque GRADE, según documentos técnicos del Ministerio de salud del Perú<sup>(13)</sup>.

La versión extensa de la presente guía se encuentra disponible en: <https://tinyurl.com/y232yc3e>

## Conformación de los grupos y panel de expertos

Se conformó un grupo metodológico (GM) integrado por profesionales de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud (INS) que tuvieron a cargo el proceso de transferencia tecnológica y asesoramiento técnico del grupo elaborador (GE) integrado por profesionales psiquiatras expertos en el manejo clínico de la enfermedad pertenecientes al Hospital Víctor Larco Herrera. El panel de expertos clínicos estuvo conformado por un equipo multidisciplinario de profesionales de salud involucrados en el manejo clínico de pacientes con esquizofrenia en todos los niveles de atención incluyendo los CSMC.

## Objetivos de la GPC-BE

Promover el beneficio del abordaje terapéutico temprano del primer episodio reconocido de crisis por esquizofrenia para intervenir sobre la progresión.

Brindar recomendaciones de manejo clínico en base a la efectividad del tratamiento mixto (farmacológico y psicosocial) en los pacientes adultos con esquizofrenia para asegurar su reinserción social y productividad.

## Selección de guía internacional y formulación de preguntas PICO

Durante la búsqueda sistemática de guías, se identificaron 12 guías relacionadas al manejo de la esquizofrenia, fueron preseleccionadas tres de ellas y la determinación del nivel de calidad se realizó utilizando el instrumento AGREE II a través de su plataforma virtual (<http://www.agreetrust.org>). Dos de las guías evaluadas obtuvieron un puntaje mayor al 60% en los dominios: alcance y objetivos, rigor metodológico y aplicabilidad. De ellas, la guía “Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management” de The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) reportó resultados de calidad superiores, además de ser concordante con el alcance y objetivos de la guía a desarrollar, por lo que el GE

decidió seleccionarla para la adaptación metodológica.

Las preguntas clínicas se formularon en formato PICO (population, intervention, comparison y outcome, por sus siglas en inglés). Luego, mediante un proceso de priorización de preguntas y una validación posterior con la participación de un grupo ampliado de profesionales de la salud, se obtuvo el listado final de preguntas clínicas de la guía, mostradas en la tabla 1.

### Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia

Se identificaron y evaluaron las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas utilizadas en la GPC de NICE, estas se ejecutaron nuevamente en bases de datos para actualizar las evidencias científicas para el periodo transcurrido desde su aprobación hasta la fecha actual (periodo no cubierto). La búsqueda de evidencias se realizó en un motor integrado (Ovid) que incluía: EBM Revise- Cochrane Central Register of Controlled Trials, EBM Reviews- Cochrane Database of Systematic Reviews, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register, EBM Reviews - ACP Journal Club, EBM Reviews- Database of Abstracts of Reviews of Effects, EBM Reviews - Health Technology Assessment, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database, Embase, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid

MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions®.

### Gradación del cuerpo de la evidencia

El conjunto de evidencia resultante de la búsqueda, fue seleccionada por título y resumen por dos metodólogos del INS, luego se revisaron a texto completo los artículos seleccionados y las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso. La calificación del cuerpo de la evidencia se realizó utilizando la metodología GRADE (Tabla 2)<sup>(14)</sup>.

### Formulación de las recomendaciones y diálogo deliberativo

Para la formulación de recomendaciones se consideró la calidad de la evidencia, el balance riesgo-beneficio de la intervención, su factibilidad y los recursos necesarios o costos implicados. El GE y el panel de expertos discutieron estos aspectos y plantearon las recomendaciones finales durante el diálogo deliberativo, utilizando la metodología GRADE (Tabla 3)<sup>(15)</sup>. Considerando la importancia de la articulación entre los CSMC y los hospitales especializados, durante esta fase del proceso participaron representantes de todos los niveles de atención.

### Incorporación de la perspectiva de los pacientes

Se utilizó una guía de entrevista informal semi-estructurada validada por el GE

Tabla 2. Interpretación de niveles de evidencia según la metodología GRADE<sup>(14)</sup>.

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada ⊕⊕⊕○	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

y GM de la guía, el instrumento contenía preguntas abiertas dirigidas a recolectar la percepción de los usuarios o de sus tutores sobre aspectos como la elección del tipo de tratamiento y los eventos adversos de los mismos. Se aplicaron de manera voluntaria, intencional por oportunidad y mediante una conversación informal a pacientes con tratamien-

Tabla 3. Interpretación de la fuerza de las recomendaciones según la metodología GRADE<sup>(15)</sup>.

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo
Condiciona a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo
Condiciona en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo
Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable por ser obvia en la práctica clínica. Además apoya o complementa en base a la experiencia la recomendación a la que se dirige.

Tabla 1. Lista de Preguntas PICO de la guía de práctica clínica basada en evidencias para el manejo de la esquizofrenia en adultos.

Tema	N°	Pregunta
Intervención temprana	PICO 1	¿Cuál es el beneficio de la intervención temprana en el primer episodio psicótico?
Tratamiento farmacológico	PICO 2	¿El uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazol) es más efectivo y seguro que los antipsicóticos típicos o de primera generación (haloperidol, Trifluoperazina, Clorpromazina) en el tratamiento de personas con esquizofrenia?
	PICO 3	¿Cuáles son las ventajas de los antipsicóticos de depósito frente a la medicación oral en el tratamiento de personas con esquizofrenia?
Tratamiento mixto	PICO 4	¿Cuáles son las ventajas del tratamiento mixto (terapias psicosociales y farmacológicas) en comparación con la terapia convencional (solo farmacológicas) en las personas con esquizofrenia?

Fuente: "Guía de Práctica Clínica para el abordaje temprano y manejo de la esquizofrenia", Aprobada con Resolución Directoral N° 118-2018-DG-HVLH

to controlado y en fase de seguimiento, previo consentimiento informado. Adicionalmente se realizó una búsqueda de estudios cualitativos que con el objetivo de ampliar la evidencia sobre la opinión de los usuarios.

### Declaración de conflictos de interés

Antes de iniciar la primera etapa del proceso de elaboración de la guía y sus recomendaciones todos los miembros del GEG y el panel de expertos, dieron lectura y suscribieron el formulario para la declaración de conflictos de interés en los últimos 5 años en relación al tópico de la GPC. Ningún integrante presentó conflicto de interés.

## RECOMENDACIONES DE LA GPC

La presente guía contó finalmente con cuatro preguntas PICO y sus recomendaciones dirigidas han sido divididas en tres subsecciones: Intervención temprana, Tratamiento farmacológico y Tratamiento psicossocial de la esquizofrenia (Tabla 4).

### I. Intervención temprana

#### Pregunta 1. ¿Cuál es el beneficio de la intervención terapéutica temprana en el primer episodio psicótico?

##### Recomendación

Es recomendable aplicar la intervención temprana en el primer episodio psi-

cótico, considerando las siguientes características:

a. Para las personas que presentan un primer episodio de psicosis, se debe ofrecer medicamentos antipsicóticos orales en conjunción con intervenciones psicossociales (por ejemplo intervenciones familiares y terapias cognitivas conductuales) con el propósito de hacer más efectiva la mejoría e integrarlos a la comunidad.

b. Si el servicio al que acude el paciente no puede proporcionar una intervención a la persona en crisis, se debe referir a la persona a otro establecimiento de salud que pueda atenderla de forma inmediata con la posibilidad de ofrecerle

Tabla 4. Listado de recomendaciones de la guía de práctica clínica basada en evidencias para el manejo de la esquizofrenia en adultos.

Tema	Pico	Recomendación
Intervención temprana	Pico 1	<p>De modo independiente al nivel de atención, es recomendable aplicar la intervención temprana en el primer episodio psicótico, considerando las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Para las personas que presentan un primer episodio de psicosis, se debe ofrecer medicamentos antipsicóticos orales en conjunción con intervenciones psicossociales (intervenciones familiares y terapias cognitivas conductuales) con el propósito de hacer más efectiva la mejoría e integrarlos a la comunidad.</li> <li>La intervención temprana en los servicios de psicosis debe ser accesible a todas las personas con un primer episodio o primera presentación de psicosis, independientemente de la edad de la persona o la duración de la psicosis no tratada.</li> <li>Las personas que se presentan a una intervención temprana en servicios de psicosis deben ser atendidas sin demora pues de esto puede depender mucho el pronóstico de la enfermedad.</li> </ol> <p>Finalmente, la intervención temprana en los servicios de psicosis debe procurar proporcionar la mayor gama de opciones farmacológicas, psicossociales, ocupacionales y educativas.</p> <p><b>Recomendación fuerte basada en moderada calidad de la evidencia.</b></p> <p>Si el servicio al que acude el paciente no puede proporcionar una intervención a la persona en crisis, se debe referir a la persona a otro establecimiento de salud que pueda atenderla de forma inmediata con la posibilidad de ofrecerle un tratamiento domiciliario con el apoyo de los servicios de psicosis.</p> <p>La referencia se puede realizar hacia un establecimiento del primer nivel de atención especializado (que incluyan los servicios comunitarios de salud mental) o nivel secundario en hospitales por medio del miembro del servicio de salud o del cuidador.</p> <p>Este es un Punto de Buena Práctica Clínica</p>
	Pico 2	<p>Se recomienda que la elección del medicamento antipsicótico de primera o de segunda generación sea en función a características individuales del cuadro clínico de la persona, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que de acuerdo a la evidencia todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.</b></p>
Tratamiento farmacológico	Pico 3	<p>El panel sugiere que la selección del medicamento antipsicótico oral o el antipsicótico de depósito se realice en función del cuadro clínico de la persona, de las características del fármaco y de la valoración del psiquiatra o médico tratante.</p> <p>Cuando se inicia el medicamento antipsicótico de depósito:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Tener en cuenta las preferencias y actitudes del usuario del servicio hacia el modo de administración (intramuscular regular inyecciones) y procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de los CSMC).</li> <li>Tener en cuenta los mismos criterios recomendados previamente para el uso de la antipsicóticos de primera o segunda generación, en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico.</li> <li>Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba.</li> </ol> <p><b>Recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.</b></p>
	Pico 4	<p>Se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica sumada a la terapia psicossocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia, independiente al nivel de atención del establecimiento.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.</b></p>
Tratamiento mixto	Pico 4	<p>Se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica sumada a la terapia psicossocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia, independiente al nivel de atención del establecimiento.</p> <p><b>Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.</b></p>

Fuente: "Guía de Práctica Clínica para el abordaje temprano y manejo de la esquizofrenia", Aprobada con Resolución Directoral N° 118-2018-DG-HVLH

un tratamiento domiciliario con el apoyo de los servicios de psicosis.

c. La referencia se puede realizar hacia un centro de atención primaria o secundaria (que incluyan los servicios comunitarios de salud mental) por medio del miembro del servicio de salud o del cuidador.

Finalmente, la intervención temprana en los servicios de psicosis debe procurar proporcionar la mayor gama de opciones farmacológicas, psicosociales, ocupacionales y educativas. Esta es una recomendación fuerte a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.

De modo adicional, el panel de expertos recomienda como punto de buena práctica clínica, la intervención temprana en los servicios de psicosis, ubicados en los CSMC u hospitales, debe ser accesible a todas las personas con un primer episodio o primera presentación detectada de psicosis, independientemente de la edad de la persona o la duración de la psicosis no tratada. Las personas que se presentan a una intervención temprana en servicios de psicosis deben ser atendidas sin demora pues de esto puede depender mucho el pronóstico de la enfermedad.

### De la evidencia a la práctica clínica

La búsqueda sistemática encontró tres (03) artículos, dos de ellos corresponden a nuevos estudios hallados en la actualización de la estrategia de búsqueda de la guía original. En el estudio económico realizado por McCrone y colaboradores (2010) <sup>(16)</sup>, enfocado en personas con primer episodio de psicosis y cuyo objetivo fue comparar los costos y la relación costo-efectividad de un servicio de intervención temprana para psicosis en Londres comparado con la atención estándar, se analizaron las variables clínicas y los costos al inicio del estudio y luego a los 6 y 18 meses de seguimiento para evaluar calidad de vida y los resultados vocacionales en combinación con los costos para evaluar la relación costo-efectividad. La intervención temprana no aumentó los costos y fue altamente rentable si se compara con la atención estándar <sup>(16)</sup>. En el segundo estudio, realizado en base

a datos del Programa de Tratamiento Temprano de recuperación después de primer episodio de esquizofrenia (RAISE-ETP), Rosenheck y colaboradores (2016) <sup>(17)</sup> compararon la costo-efectividad de Navigate (NAV), que es un enfoque de tratamiento integral multidisciplinario y en equipo para el primer episodio de psicosis (FEP), y la atención comunitaria estándar (CC) en un ensayo de aleatorización por conglomerados, evidenciándose resultados positivos hacia la terapia integral. La calidad de la evidencia fue baja. En el tercer estudio, Pijnenborga y colaboradores (2015) <sup>(18)</sup>, examinaron los efectos de la dosis baja de haloperidol, amisulprida, olanzapina, quetiapina y ziprasidona sobre el primer episodio de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme. El uso de antipsicóticos se asoció con mejoras claras en la función cognitiva más allá de las mejoras en otros síntomas <sup>(18)</sup>. La calidad de la evidencia fue alta.

### Beneficios clínicos y daños potenciales de esta recomendación

El manejo de la psicosis o esquizofrenia debe ser realizarse de manera oportuna y temprana, diversos reportes sostienen que los pródromos se inician en la adolescencia, teniendo como promedio a los 15 años. Desde el primer episodio psicótico se produce un deterioro cognitivo, por lo cual el tratamiento debe ser iniciado lo más pronto posible <sup>(16)</sup>.

Las evidencias reflejan la necesidad de intervención temprana discutiendo cuál de sus variaciones sería la más favorecedora para el paciente. Por otro lado evidencia local y colectiva sostiene la necesidad de intervenciones tempranas en el grupo de la salud mental <sup>(19,20)</sup>.

Para la intervención temprana es necesario considerar como factores la demora de la familia en reconocer la necesidad de atención, a ello se suma la demora del personal en salud en identificar o referenciar al paciente hacia el tratamiento psiquiátrico. De ahí la importancia de contar con servicios de salud accesibles a nivel comunitario como los CSMC, que son cercanos a la familia para este abordaje temprano cuyo objetivo primordial es reducir el deterioro cogniti-

vo y favorecer la funcionalidad social del paciente.

### Perspectiva de los pacientes y cuidadores

Se entrevistaron usuarios y familiares que manifestaron respuestas dispares. Los pacientes tienen serias dificultades en la conciencia de enfermedad por lo que asumen que no tienen ningún padecimiento que tratar. Los familiares no tienen precisión de cuándo su familiar inició la enfermedad, relacionándola con hechos significativos en su vida. Asimismo, manifestaron que desconocían de las características de la enfermedad, lo que no les permitió detectarla a tiempo y acudir a un especialista. Sin embargo, se muestran preocupados por las expectativas de vida de sus familiares por lo que solicitan tratamientos alternativos a los fármacos que les permitan reincorporarse a la vida cotidiana.

Evidencias cualitativas analizadas concluyeron que entre las principales barreras para iniciar el tratamiento temprano en la primera crisis de psicosis se encuentran las propias atribuciones erróneas en la naturaleza de los síntomas del paciente, problemas financieros, demora en los procesos a nivel del sistema de salud y en gran medida el estigma <sup>(21)</sup>. Una vez iniciado el tratamiento, la mayor expectativa de los cuidadores se encuentra relacionada a la seguridad de su paciente y que este no agrede al entorno familiar, la conciencia de su enfermedad, el manejo del temor y del dolor, la visión de la no realidad de los fenómenos psicóticos, el comportamiento social aceptable, el logro de su proyecto de vida, entre otros <sup>(20)</sup>.

## II. Tratamiento farmacológico

**Pregunta 2. ¿El uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol) es más efectivo y seguro que los antipsicóticos típicos o de primera generación (haloperidol, trifluoperazina, clorpromazina) en el tratamiento de personas con esquizofrenia?**

### Recomendación

Se recomienda que la elección del antipsicótico de primera o de segunda generación sea en función a características



individuales del cuadro clínico de la persona, de las características del antipsicótico y de los efectos adversos relacionados, ya que de acuerdo a la evidencia todos los antipsicóticos tienen en general el mismo potencial de ser efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta es una recomendación condicional a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.

### De la evidencia a la práctica clínica

La búsqueda sistemática fue exhaustiva y se identificó una publicación científica que se relacionaba directamente con la pregunta PICO. En el estudio observacional prospectivo de tres años realizado por Haro y colaboradores (2006)<sup>(22)</sup>, para evaluar la discontinuación antipsicótica, en 7728 pacientes ambulatorios con esquizofrenia de 10 países europeos, los autores encontraron que la diferencia entre antipsicóticos respecto a la eficacia medida en función al abandono terapéutico estaba relacionada a sus efectos adversos individuales en cada paciente, los que idealmente debían ser detectados por los clínicos. Adicionalmente, una sinopsis de revisiones sistemáticas reportó en relación a la eficacia, pocas diferencias entre los fármacos antipsicóticos<sup>(23)</sup>. Cuando se encontró alguna diferencia, el haloperidol mostro menos eficacia que la amisulprida y clozapina. En los medicamentos de segunda generación la olanzapina condujo a una mayor mejoría en la capacidad funcional que la quetiapina y ziprasidona. Finalmente, este estudio reportó que no hubo diferencias en la eficacia entre los de segunda generación al medir la eficacia como síntoma respuesta. En relación a los eventos adversos, estos fueron más frecuentes principalmente en la olanzapina seguida de la clozapina y quetiapina. Sobre los efectos extrapiramidales, el haloperidol y perfenazina presentaron mayor carga, y no se encontraron diferencias entre los antipsicóticos de segunda generación. En los efectos adversos cardiovasculares y anticolinérgicos, no hubo diferencias entre la mayoría de las comparaciones. En relación a la "boca seca", esta es mucho más frecuente e intensa con la quetiapina.

### Beneficios clínicos y daños potenciales de esta recomendación

El principal beneficio de esta recomendación es la reducción del abandono

a la terapia al enfatizar en la identificación y manejo adecuado de los efectos adversos de manera individualizada en cada paciente.

Sea de primera o segunda generación el medicamento antipsicótico será efectivo en relación al síntoma psiquiátrico; sin embargo, por sus efectos adversos se podría alterar la salud integral. En ese sentido es relevante conocer la particularidad de la salud del paciente para la elección del antipsicótico.

Es relevante brindar información sobre los beneficios y riesgos del tratamiento tanto a los pacientes como a los cuidadores. Las consecuencias favorables de la recomendación son importantes, pero el desconocimiento de las consecuencias desfavorables hace que el balance general sea incierto.

### Perspectiva de los pacientes y cuidadores

Durante las entrevistas informales, los pacientes y cuidadores manifestaron la gran importancia que le dan a los efectos adversos del tratamiento farmacológico inclusive por encima de los efectos considerados como benéficos. Entre los efectos adversos tenemos: sedación, efectos extrapiramidales, sialorrea, rigidez, etc. El panel de expertos concluyó que es necesario investigar sobre los valores y preferencias de la población para contar con mayor información.

La factibilidad de implementación de la recomendación esta en función al conocimiento farmacológico sobre antipsicóticos por parte de los profesionales de salud encargados de la atención de personas con esquizofrenia.

### Pregunta 3. ¿Cuáles son las ventajas de los medicamentos antipsicóticos de depósito vía parenteral frente a la medicación vía oral en el tratamiento de personas con esquizofrenia?

#### Recomendación

El panel de expertos de la guía sugiere que la selección del antipsicótico oral o de depósito se realice en función a la clínica de la persona, a las características del fármaco y a la valoración del psiquiatra o médico tratante.

Cuando se inicia el tratamiento con el medicamento antipsicótico de depósito:

- Tener en cuenta las preferencias y actitudes del paciente hacia el modo de administración (intramuscular regular inyecciones) y los procedimientos organizativos (por ejemplo, visitas domiciliarias y ubicación de los CSMC)
- Tener en cuenta los mismos criterios recomendados para el uso de la antipsicóticos de primera o segunda generación en particular en relación con los riesgos y beneficios del régimen farmacológico
- Utilizar inicialmente una pequeña dosis de prueba

Esta es una recomendación condicional a favor de la intervención basada en moderada calidad de la evidencia.

### De la evidencia a la práctica clínica

La búsqueda sistemática encontró un artículo que respondió la pregunta PICO de forma indirecta. Es el estudio de Ingram y colaboradores (2009)<sup>(24)</sup> quienes examinaron si el uso de community treatment orders (CTO) en Australia puede estar asociado con una reducción de problemas de conducta y mejoras en funcionalidad social. Para ello, diseñaron un estudio observacional retrospectivo naturalista de imágenes de casos, con cada caso sirviendo como su propio control en 212 pacientes. Los autores encontraron que el número de episodios de agresión se redujeron a la mitad desde el año anterior a la implementación de los CTO hasta el año siguiente ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes experimentaron reducciones significativas en el número de episodios de falta de vivienda ( $p < 0,05$ ) cuando se comparó el año pre-CTO con el año de la CTO. En conclusión, un CTO puede contribuir a mejores resultados relacionados con la calidad de vida del paciente. La calidad de la evidencia del estudio fue moderada. No se encontró evidencia que reporte ventajas de una forma de medicación sobre otra de forma significativa.

### Beneficios clínicos y daños potenciales de esta recomendación

La evidencia está orientada a demostrar los factores que posibilitan el cumplimiento del tratamiento sea este oral o de depósito vía parenteral, concluyendo que

la clave para la mejoría luego de la elección pertinente del fármaco en relación con la clínica del paciente, es la adherencia que pueda tener al tratamiento.

El panel de expertos consideró que los antipsicóticos de depósito podrían aplicarse en algunas de las situaciones de emergencia en las cuales el potencial daño o consecuencia para terceros o para la misma persona con crisis incontroladas de psicosis es alto. Por otro lado, son los servicios de salud con las intervenciones psicosociales las que deben incidir sobre los beneficios de algún tratamiento específico u otras estrategias de afronte de los síntomas, siempre y cuando ellos no representan un peligro para él, familia o comunidad<sup>(19,25)</sup>.

#### **Perspectiva de los pacientes y cuidadores**

Las entrevistas informales abordaron también los efectos adversos y preferencias sobre la medicación oral y parenteral que se empleaba. En este sentido, los pacientes entrevistados refirieron que a pesar de presentar algunos de los efectos deletéreos esperados, ellos recuperaron parte de su funcionalidad social al ayudar en las actividades laborales de la familia.

El panel de expertos consideró que los antipsicóticos de depósito podrían aplicarse en algunas situaciones de emergencia en las cuales el potencial daño o consecuencia para terceros o para el mismo paciente en crisis incontrolada es alto. No se identificaron estudios económicos relacionados.

### **III. Tratamiento mixto**

**Pregunta 4. ¿Cuáles son las ventajas del tratamiento mixto (terapias psicosociales junto a las terapias farmacológicas) en comparación con la terapia convencional (solo farmacológica) en las personas con esquizofrenia?**

#### **Recomendación**

Se recomienda el uso de terapias mixtas (terapia farmacológica y psicosocial) en los tratamientos de personas con esquizofrenia. Esta es una recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.

#### **De la evidencia a la práctica clínica**

La búsqueda sistemática de evidencias encontró dos publicaciones relacionadas a

la pregunta PICO. Sungur y colaboradores (2011)<sup>(26)</sup> publicaron un estudio controlado aleatorizado en 100 personas con esquizofrenia de Turquía, que duró dos años, en el que se comparó dos grupos: uno con tratamiento clínico de rutina (antipsicóticos + intervención social), y otro con tratamiento clínico óptimo (antipsicóticos + terapia cognitiva + intervención social + inclusión de cuidadores). Los autores encontraron mejores resultados clínicos y sociales al incorporar intervenciones psicosociales a los tratamientos clínicos de rutina durante un periodo de dos años. Guo y colaboradores (2010)<sup>(27)</sup>, realizaron un ensayo aleatorio controlado en 1268 personas en China con esquizofrenia temprana, asignados a dos grupos de tratamiento: grupo únicamente con tratamiento farmacológico antipsicótico y el segundo con tratamiento antipsicótico + 12 meses de intervención psicosocial (psicoeducación, intervención familiar, formación de competencias, y terapia conductual cognitiva) administrados durante 48 sesiones grupales. Los autores encontraron mejores resultados clínicos y sociales al incorporar intervenciones psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales. En relación a los indicadores sobre el funcionamiento social con la terapia mixta, estos fueron superiores en comparación con la terapia solo farmacológica con un “p value” menor de 0,001.

#### **Beneficios clínicos y daños potenciales de esta recomendación**

Los beneficios de agregar terapias psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales son altos, ya que permiten la mejoría clínica y el control de síntomas, reduciendo la presencia de efectos adversos ocasionados por el cambio o aumento de fármacos. Además, permite mejorar la adherencia y el continuo del tratamiento farmacológico, así como mejorar la funcionalidad social y con ello la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia<sup>(19,25)</sup>. Los daños potenciales de agregar terapias psicosociales a las terapias farmacológicas convencionales no se describen en la literatura. El soporte de la familia y la sociedad es fundamental para la adherencia al tratamiento<sup>(28,29)</sup>, además de la educación, sobre los beneficios y riesgos del tratamiento a los cuidadores.

La evidencia muestra variabilidad en relación a la diversidad de las terapias psicosociales, las cuales en cada escenario son adaptadas a su propio contexto local. Es recomendable que en los CSMC se brinde terapia psicosocial considerando su diversidad, las cuales requerirán ser sistematizadas y estandarizadas a nuestro contexto real. Esta estandarización requiere ser realizada de manera multidisciplinaria y con la articulación del primer nivel de atención (CSMC) y los hospitales.

#### **Perspectiva de los pacientes y cuidadores**

La posibilidad de añadir terapias psicosociales al tratamiento farmacológico fue consultada mediante entrevista informal a pacientes en fase de mantenimiento y a sus cuidadores, estos últimos expresaron el deseo de contar con múltiples métodos terapéuticos accesibles que puedan lograr mejores resultados. Por otro lado, los pacientes reflejaron su rechazo a los efectos adversos de los medicamentos. La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal capacitado y competente en terapias psicosociales. Las diversas terapias psicosociales requieren ser estandarizadas y sistematizadas a nuestro contexto local por su amplia variabilidad. Al no existir efectos desfavorables nuevos, al agregar las terapias psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales, el balance de las consecuencias es claramente a favor de la recomendación.

### **NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Durante el dialogo deliberativo para la elaboración de recomendaciones aplicando la metodología GRADE se identificaron necesidades de investigación, las cuales pueden ser incluidas dentro de las prioridades de investigación en salud mental en el país; las mismas que se detallan a continuación:

- Conocer sobre valores y preferencias de los pacientes y cuidadores respecto al tratamiento farmacológico y mixto de la esquizofrenia con métodos cualitativos.
- Cuáles son las terapias psicosociales más efectivas para el tratamiento mixto de la esquizofrenia.

- Estudios de costo-efectividad sobre las terapias psicosociales: ¿El aumento de los costos de programas de atención de primer episodio de psicosis se compensa con la reducción de los costos de hospitalización?, o ¿el valor de los beneficios de salud justifica los costos adicionales?

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Elizabeth Rivera Chávez, Directora del Hospital Víctor Larco Herrera (HVLH) por impulsar la realización de la guía y al Dr. Favio Vega Galdós médico psiquiatra del Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi por la revisión clínica de la guía. Al Dr. Ludovic Reveiz Herault médico epidemiólogo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) Sede Washington, por la revisión metodológica realizada y asesoría permanente. Al equipo de la oficina de gestión de calidad del HVLH por el apoyo en todo el proceso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbato, Angelo. Nations for Mental Health: Schizophrenia and Public Health. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse World Health Organization Geneva. [On line]. 1998.
2. Cabello Rangel H, Díaz Castro L, Arredondo A. Costo-efectividad de intervenciones para esquizofrenia en México. *Salud Ment.* 2011;34:95-102.
3. World Health Organization. Disease control priorities related to mental, neurological, developmental, and substance abuse disorders. 2006.
4. Favio Vega Galdós. Situación, avances y perspectivas en la atención a personas con discapacidad por trastornos mentales en el Perú. Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi" (INSM "HD-HN"). [On line].
5. Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias). Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia. [On line]. 2014.
6. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2008.
7. Kirkpatrick B. El concepto de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009;2(3):7-8.
8. Ministerio de Salud, Dirección General de Salud de las Personas, Dirección de Salud Mental. Informe sobre los servicios de Salud Mental del Subsector Ministerio de Salud del Perú 2008.
9. Diario Oficial El Peruano. Ley que modifica el artículo 11 de la ley 26842, ley general de salud, y garantiza los derechos de las personas con problemas de salud mental. [On line].
10. Gisella Vargas Cajahuanca, Carolina Gallegos Cazorla, Carlos Salgado Valenzuela, Miriam Salazar de la Cruz, Karen Huamán Sánchez, Catherine Bonilla Untiveros, et al. Guía de práctica clínica basada en evidencias para el tratamiento de depresión en adultos en un hospital especializado en salud mental. Lima, Perú. *An Fac Med.* 2019;80(1):123-30. DOI: 10.15381/anales.v80i1.15882
11. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE II. [On line]. 2009.
12. Mac GRADE, Centre McMaster University. GIN-McMaster Lista de comprobación del proceso de elaboración de guías de práctica clínica. [On line]. 2014.
13. Ministerio de Salud, Perú. Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. [On line]. 2015.
14. Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017. [On line]. 2017.
15. Carmona G, Bonilla C, Huamán K, Reyes N, Hajar G, Caballero P. Utilidad de los diálogos deliberativos para la formulación de recomendaciones de guías de práctica clínica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34:738-43.
16. McCrone P, Craig TKJ, Power P, Garety PA. Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2010;196(5):377-82. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.065896
17. Rosenheck R, Leslie D, Sint K, Lin H, Robinson DG, Schooler NR, et al. Cost-Effectiveness of Comprehensive, Integrated Care for First Episode Psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull.* 2016;42(4):896-906. DOI: 10.1093/schbul/sbv224
18. Pijnenborg GHM, Timmerman ME, Derks EM, Fleischhacker WW, Kahn RS, Aleman A. Differential effects of antipsychotic drugs on insight in first episode schizophrenia: Data from the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):808-16. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.012
19. Marjorie Jayne Mendoza Zuasnar. Percepción que tiene el profesional de enfermería sobre el soporte emocional que brindan los familiares al paciente esquizofrénico que ingresa por primera vez y del reingresante de los Servicios de Psiquiatría 1 y 20 del Hospital Víctor Larco Herrera, 2009 [Tesis para optar el título profesional de Licenciada en Enfermería]. Lima: Universidad Nacional Mayor De San Marcos; 2009. Disponible: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/252/1/Mendoza\\_zm.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/252/1/Mendoza_zm.pdf)
20. Lloyd J, Lloyd H, Fitzpatrick R, Peters M. Treatment outcomes in schizophrenia: qualitative study of the views of family carers. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):266. DOI: 10.1186/s12888-017-1418-8
21. Bergner E, Leiner AS, Carter T, Franz L, Thompson NJ, Compton MT. The period of untreated psychosis before treatment initiation: a qualitative study of family members' perspectives. *Compr Psychiatry.* 2008;49(6):530-6. DOI: 10.1016/j.compsych.2008.02.010
22. Haro JM, Suarez D, Novick D, Brown J, Usall J, Naber D. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(4):235-44.
23. Pike E, Leiknes KA, Wisloff T, Ringerike T, Gjertsen MK. Efficacy and Safety of First-Generation and Second-Generation Anti-Psychotic Drugs for Schizophrenia in Adults: An Overview of Systematic Reviews [On line]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2009 [citado 20 agosto 2019]. (NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464784/>
24. Ingram G, Muirhead D, Harvey C. Effectiveness of community treatment orders for treatment of schizophrenia with oral or depot antipsychotic medication: changes in problem behaviours and social functioning. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(11):1077-83. DOI: 10.3109/00048670903179103
25. Defensoría del pueblo. Salud Mental y Derechos Humanos Supervisión de la política pública, la calidad de los servicios y la atención a poblaciones vulnerables. Equipo de Defensa y Promoción de los Derechos de las Personas con Discapacidad de la Adjuntía para los Derechos Humanos y las Personas con Discapacidad. Informe Defensorial N° 140. [On line].
26. Sungur M, Soygur H, Guner P, Ustun B, Cetin I, Falloun IR. Identifying an optimal treatment for schizophrenia: a 2-year randomized controlled trial comparing integrated care to a high-quality routine treatment. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2011;15(2):118-27. DOI: 10.3109/13651501.2011.554987
27. Guo X, Zhai J, Liu Z, Fang M, Wang B, Wang C, et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: A randomized, 1-year study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(9):895-904. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.105
28. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. 2010.
29. Olatz Ruiz Manrique. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia. Universidad del País Vasco. Disponible: <https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/16033/TFG%20Adherencia%20a%20tratamiento%20en%20la%20esquizofrenia.pdf?sequence=2>