

Artículo original

Tratamiento con antipsicóticos de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia[☆]



Carlos Gómez-Restrepo^{a,*}, Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda^b,
Ana María de la Hoz Bradford^c, Nathalie Tamayo Martínez^d,
Jenny García Valencia^e y Luis Eduardo Jaramillo González^f

^a Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de enlace, magíster en Epidemiología Clínica. Profesor titular y Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Médica psiquiatra, magistra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente del departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Médica, magistra en Epidemiología Clínica. Profesora del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d Médica, candidata a magistra en Epidemiología Clínica. Asistente de investigación del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^e Médica psiquiatra, doctora en Epidemiología Clínica. Profesora titular del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^f Médico psiquiatra, Master en Farmacología. Profesor Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2014

Aceptado el 12 de diciembre de 2014

On-line el 26 de junio de 2015

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

RESUMEN

Objetivos: Determinar la efectividad y seguridad de los diferentes antipsicóticos disponibles para el manejo de los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase de mantenimiento. Establecer recomendaciones para la fase de mantenimiento de la enfermedad.

Método: Se elaboró una guía de práctica clínica bajo los lineamientos de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social para identificar, sintetizar, evaluar la evidencia y formular recomendaciones respecto al manejo y seguimiento de los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Se adoptó y actualizó la evidencia de la guía NICE 82. Se

[☆] La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia completa fue desarrollada por el grupo que aparece en el anexo de este artículo. Este artículo-resumen fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo el título. La fuente principal del documento es la guía, aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del texto de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones. Financiación: El desarrollo de la Guía de Atención Integral fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana. Convocatoria 563 de 2012 de Colciencias (Conformación de un banco de proyectos para el desarrollo de Guías de Atención Integral (GAI) Basadas en Evidencia), fue elegido por el Consejo del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud, el proyecto fue liderado por la Pontificia Universidad Javeriana, en alianza con la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia (Alianza CINETS).

* Autor para correspondencia: Carlos Gómez Restrepo, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Carrera 7 No. 40 - 62, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: cgomez@javeriana.edu.co (C. Gómez-Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.004>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Esquizofrenia
Antipsicóticos
Mantenimiento
Seguimiento

presentó la evidencia y su graduación al grupo desarrollador de la guía (GDG) para la formulación de las recomendaciones siguiendo la metodología propuesta por el abordaje GRADE. **Resultados:** Se incluyeron 18 estudios que evaluaron la efectividad y/o seguridad de diferentes medicamentos antipsicóticos de primera y de segunda generación. En términos generales, los antipsicóticos (AP) mostraron superioridad frente a placebo en la tasa de recaídas por más de 12 meses (RR 0.59 IC95% 0.42; 0.82) y en la tasa de hospitalizaciones por más de 24 meses de seguimiento (RR 0.38 IC95% 0.27; 0.55); su uso se asocia a mayor riesgo de abandonos del tratamiento (RR 0.53 IC95% 0.46; 0.61) y de eventos adversos como ganancia de peso, distonía, síntomas extra piramidales y sedación. No se encontraron diferencias para el desenlace de re hospitalizaciones, comparaciones en la calidad de vida, síntomas negativos o aumento de peso entre AP de primera y de segunda generación. Los regímenes continuos y en dosis estándar parecen ser superiores que los regímenes intermitentes o en dosis mínimas en la disminución del riesgo de abandono del tratamiento.

Conclusión: Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia deberían recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos. La elección del medicamento dependerá del manejo de la fase aguda, la tolerancia del paciente al mismo y la presentación de eventos adversos.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Maintenance Treatment With Antipsychotics for Adult Patients Diagnosed With Schizophrenia

A B S T R A C T

Keywords:
Clinical Practice Guidelines
Schizophrenia
Antipsychotics
Maintenance
Follow-up

Objectives: To determine the effectiveness and security of the antipsychotics available for the management of adult patients with schizophrenia in the maintenance phase. To develop recommendations of treatment for the maintenance phase of the disease.

Methods: A clinical practice guideline was elaborated under the parameters of the Methodological Guide of the Ministerio de Salud y Protección Social to identify, synthesize and evaluate the evidence and make recommendations about the treatment and follow-up of adult patients with schizophrenia. The evidence of NICE guide 82 was adopted and updated. The evidence was presented to the Guideline Developing Group and recommendations, employing the GRADE system, were produced.

Results: 18 studies were included to evaluate the effectiveness and / or safety of different antipsychotic drugs first and second generation. Overall, antipsychotics (AP) showed superiority over placebo in relapse rate over 12 months (RR 0.59 95% CI 0.42, 0.82) and hospitalization rate over 24 months of follow-up (RR 0.38 95% CI 0.27, 0.55); its use is associated with increased risk of treatment dropout (RR 0.53 95% CI 0.46, 0.61) and adverse events such as weight gain, dystonia, extrapyramidal symptoms and sedation. There was no difference in the outcome of re hospitalizations, comparisons on quality of life, negative symptoms or weight gain between AP first and second generation. Continuous or standard dose regimens appear to be superior to intermittent or low doses in reducing the risk of abandonment of treatment regimes.

Conclusion: Adult patients diagnosed with schizophrenia should receive maintenance treatment with antipsychotics. The medication of choice will depend on the management of the acute phase, the patient's tolerance to it and the presentation of adverse events.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad crónica con un patrón de recaídas durante la vida¹; estas se asocian con peor pronóstico clínico, deterioro funcional y una peor respuesta al tratamiento². En relación con la carga de la enfermedad,

se estima que la esquizofrenia genera discapacidad entre moderada y severa en más del 25% de los pacientes diagnosticados, encontrándose dentro de las diez enfermedades que causan más discapacidad³. Adicionalmente la carga emocional y económica para sus cuidadores podría representar un costo social considerable⁴. Es por estas razones que se hace necesaria la implementación de intervenciones terapéuticas

farmacológicas y no farmacológicas de forma temprana que apunten a la máxima recuperación y a la disminución de la carga de enfermedad para los pacientes, sus cuidadores y la sociedad.

Entre los factores asociados a las recaídas de la enfermedad, se han descrito: menor tiempo con el diagnóstico, presencia de conductas violentas, uso de estabilizadores del ánimo y el abuso de sustancias psicoactivas; como factores protectores para recaídas se encuentran: buen funcionamiento social y cognoscitivo y uso de antipsicóticos (AP)^{5,6}. Se ha dicho que hasta el 20% de los pacientes después de un primer episodio psicótico no recaerán y que el 80% restante lo hará en un lapso de cinco años, siendo la suspensión de la medicación el factor asociado más importante para este fenómeno². A pesar de que un grupo de personas con esquizofrenia puede presentar un curso crónico de síntomas activos, en algunas cohortes con quince años de seguimiento se ha reportado la presencia de un solo episodio en el 12% de los sujetos y remisión completa de síntomas hasta en un 27% de los participantes¹.

Por el curso clínico, se puede considerar la posibilidad que la respuesta de los pacientes a la medicación no sea siempre completa. Se ha afirmado que dicha respuesta tiende a ser mejor en los primeros años de la enfermedad y que en algunas ocasiones la presencia de síntomas no interfiere en el proceso de recuperación³. Por otro lado, es de esperarse que exista variabilidad en el tratamiento farmacológico durante la vida del individuo, pues es bastante frecuente que se realicen cambios en la medicación formulada³. Adicionalmente, entre las enfermedades mentales, el diagnóstico de esquizofrenia es el principal predictor de polifarmacia⁷; se ha documentado que los pacientes inician el manejo de su condición con una prescripción única y esta cambia o se adicionan otros AP en el 18% de los casos durante los primeros dos años de tratamiento⁸; sin embargo, esta cifra podría alcanzar hasta el 50% durante el transcurso de la enfermedad en algunas prácticas clínicas⁹ y hasta el 70% cuando se incluyen estabilizadores del ánimo, antidepresivos o ansiolíticos a los AP prescritos¹⁰. Dentro de los motivos posibles para el uso de esquemas adicionales se encuentran: ausencia de respuesta a los AP, presentación de efectos adversos o de síntomas afectivos, ausencia de introspección y conductas violentas, entre otros.

La alta variabilidad observada en el curso del manejo farmacológico de la enfermedad, la ausencia de información respecto al tiempo que es necesario continuar la terapia cuando un paciente ha estado libre de crisis dado que los estudios publicados sobre la fase de mantenimiento varían en duración de seguimiento entre seis meses y cuatro años³, y la falta de conocimiento sobre los predictores específicos que indiquen cuáles pacientes se beneficiarían del uso continuo de la medicación, llevan a la necesidad de evaluar la efectividad de las intervenciones disponibles en modalidad de mantenimiento de los pacientes con esquizofrenia y del tiempo de continuación de la terapia en los pacientes libres de crisis. Con el fin de mejorar las cifras en la prevención de las exacerbaciones de los síntomas psicóticos y para mantener al paciente con la mejor calidad de vida posible, se formuló la siguiente pregunta para el desarrollo de las recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento psicofarmacológico para el mantenimiento del paciente adulto con esquizofrenia: ¿Para los

pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuál es el antipsicótico que mejor previene la exacerbación de los síntomas psicóticos o recurrencia?

Metodología

Para la realización de la guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia (GPC) se utilizaron los pasos propuestos en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones Económicas en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. La metodología detallada de la elaboración de la GPC se encuentra en el documento de soporte disponible la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minsalud.gov.co>)¹¹.

Para el desarrollo de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el tratamiento psicofarmacológico para el mantenimiento del paciente adulto con esquizofrenia, se elaboró un protocolo de revisión sistemática de la literatura que se detalla a continuación.

Búsqueda y selección de la literatura

Se realizó un proceso general de búsqueda de guías de práctica clínica sobre la evaluación y el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia. El proceso incluyó una búsqueda exhaustiva en diferentes fuentes de guías, una tamización y una evaluación de calidad. Para el desarrollo de la GPC completa se tomó como base la guía NICE 82³. Para esta pregunta clínica se utilizó la evidencia utilizada para la formulación de la recomendación relacionada con esta pregunta de la guía misma guía².

Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Embase, BVS y Cochrane para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente² y que identificó las publicaciones relevantes. De acuerdo con la guía metodológica, se buscaron en una primera fase revisiones sistemáticas de la literatura que actualizaran la revisión sistemática de la guía fuente y en una segunda fase se procedió a realizar búsquedas para la actualización de las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se llevó a cabo una búsqueda de novo para la asenapina y para otras comparaciones directas que no fueron tenidas en cuenta en los metaanálisis. Para la búsqueda de efectos adversos se hizo una búsqueda complementaria de estudios observacionales. Se realizó una selección pareada de los títulos relevantes a ser apreciados para decidir sobre su inclusión o exclusión. La fecha de la última búsqueda fue junio de 2013.

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta para la actualización de la evidencia fueron: metaanálisis, RSL, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes (para los desenlaces de efectos adversos) que evaluaran la efectividad o seguridad de: Amisulprida, aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, levomepromazina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sulpiride, trifluoperazina, ziprasidona y zotepina, comparados con placebo o entre ellos, en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia y con resultados de seguimiento a largo plazo (mayor a 24 semanas) o conducidos con pacientes en fase de

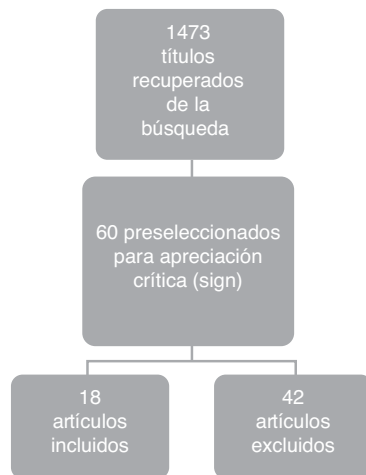


Figura 1 – Resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios.

mantenimiento en pacientes con fase aguda resuelta. Los desenlaces críticos tenidos en cuenta fueron: recaídas o recurrencias, hospitalizaciones o rehospitalizaciones y efectos adversos. Se consideraron únicamente artículos escritos en español, inglés o francés.

No fueron incluidos estudios que incluyeran pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, psicosis afectivas, demencias, o reportes conjuntos de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme), de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.

Evaluación y selección de estudios individuales

Una vez seleccionados los estudios relevantes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión descritos anteriormente, cada documento fue sometido a una evaluación del riesgo de sesgo utilizando el instrumento SIGN de apreciación crítica¹². Dicha evaluación fue realizada por dos evaluadores de manera independiente, y los desacuerdos fueron resueltos por consenso o por un tercer revisor. Solamente fueron incluidos los estudios con calificaciones de “aceptable” o “alta calidad”.

Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

Una vez se seleccionaron los artículos que deberían ser incluidos para basar la formulación de las recomendaciones, se dio paso a la síntesis de la información y a la consolidación del cuerpo de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados como críticos por el grupo desarrollador (GDG); posteriormente, se pasó a evaluar la calidad de la evidencia para cada desenlace utilizando para esto el abordaje GRADE, y teniendo en cuenta los siguientes criterios: Diseño del estudio y riesgo de sesgo, inconsistencia, presencia de evidencia indirecta, imprecisión en los estimativos y sesgo de publicación¹³.

El resumen de los hallazgos y la calificación de la evidencia para cada desenlace en cada una de las comparaciones abordadas, fueron presentados en una reunión al GDG, en conjunto con un borrador de las recomendaciones, que fueron definidas y graduadas en fortaleza a partir de las siguientes consideraciones: calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, consumo de recursos y valores y preferencias de los pacientes (el grupo contaba con delegados de Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares). En caso de no contar con evidencia que basara la recomendación, o en caso de que esta fuera de muy baja calidad, se establecieron las recomendaciones y su fortaleza por consenso.

Para facilitar la lectura del artículo e interpretación de las recomendaciones, se utilizarán las siguientes convenciones:

Recomendación fuerte a favor de la intervención	↑↑
Recomendación débil a favor de la intervención	↑
Recomendación débil en contra de la intervención	↓
Recomendación fuerte en contra de la intervención	↓↓
Punto de buena práctica	✓
Por consenso de expertos	CE

Resultados

En la figura 1 se ilustran los resultados del proceso de búsqueda y selección de los estudios para actualizar el cuerpo de la evidencia que sirvió de base para la formulación de recomendaciones. El detalle de los artículos incluidos y excluidos puede ser consultado en el documento completo de la guía en la página del Ministerio de Salud y Protección Social (gpc.minsalud.gov.co)¹⁴.

Descripción de los hallazgos y calidad de la evidencia^a

En los estudios incluidos, el GDG encontró evidencia sobre la efectividad y seguridad de los medicamentos comparados con placebo y entre ellos y respecto a las formas de prescripción de la medicación. A continuación se presentan los hallazgos principales.

AP comparados con placebo

Se incluyó solamente un metaanálisis que comparaba los efectos de los AP de manera general con placebo¹⁵. La comparación incluyó AP en forma de administración oral y parenteral, con seguimientos entre 3 meses y 3 años en pacientes ambulatorios y hospitalizados. La calidad de la evidencia para los diferentes desenlaces es variable y se presenta de manera

^a La descripción detallada de los juicios del grupo desarrollador sobre los elementos que definen la calidad de la evidencia para cada desenlace en las comparaciones evaluadas se encuentra en el documento completo de la guía disponible en www.gpc.minsalud.gov.co

Tabla 1 – Resumen de la evidencia de los desenlaces para la comparación entre AP en general frente a placebo para el tratamiento de mantenimiento de los adultos con esquizofrenia

Desenlace	Número de estudios	Número de participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Recaída a los 3 meses	36	3.942	RR: 0,30 (0,24; 0,38) ^a	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída entre los 4 y 6 meses	40	5.258	RR: 0,35 (0,3; 0,42) ^a	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída entre los 7 y 12 meses	24	2.669	RR: 0,41 (0,34; 0,49) ^a	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída a más de 12 meses	6	811	RR: 0,59 (0,42; 0,82)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Recaída de 3 a más de 12 meses	62	6.392	RR: 0,35 (0,29; 0,41) ^a	⊕⊕⊕⊕ Alta
Tasa de hospitalización de 1 a 24 meses	16	2.009	RR: 0,38 (0,27; 0,55)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Acatisia de 3 a 12 meses	12	2.026	RR: 1,75 (0,87; 3,51)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Distonía de 3 a 12 meses	6	824	RR: 1,89 (1,05; 3,41)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Uso de antiparkinsonianos de 4 a 12 meses	7	1.317	RR: 1,40 (1,03; 1,89)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Sedación de 4 a 12 meses	10	2.146	RR: 1,50 (1,22; 1,84)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ganancia de peso de 4 a 12 meses	10	2.321	RR: 2,07 (1,31; 3,25)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Suicidio de 3 a 12 meses	8	1.941	RR: 0,34 (0,04; 3,28)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Abandono por cualquier causa de 1 a 36 meses ^b	47	4.718	RR: 0,53 (0,46; 0,61)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Abandono por efectos adversos de 1 a 36 meses ^b	43	4.333	RR: 1,16 (0,7; 1,91)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Mortalidad por otras causas de 4 a 12 meses ^b	12	2.401	RR: 1,24 (0,39; 3,97)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Estatus ocupacional: empleo de 7 a 12 meses ^b	2	259	RR: 0,96 (0,75; 1,23)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Fuente de evidencia: Leucht 2012¹⁵.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo.

Recaída: Definido por los estudios originales o por un deterioro en el estado mental que requiere tratamiento adicional.

^a : Gran tamaño del efecto (RR por debajo de 0,5).^b : Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones.

detallada en la tabla 1. Se encontró que el uso de AP previene las recaídas desde los 3 meses y hasta por más de 12 meses, aunque también aumenta el riesgo de abandono del tratamiento. Adicionalmente parece prevenir las hospitalizaciones durante un tiempo de seguimiento de 24 meses y asociarse a mayor riesgo de ganancia de peso. Con una baja calidad de la evidencia se encontró que su uso se asocia con la aparición de distonía, mayor uso de medicamentos antiparkinsonianos y sedación. Los resultados para riesgo de suicidio, abandono por efectos adversos, mejoría en la calidad de vida, acatisia, mortalidad por otras causas y reporte de empleo no fueron concluyentes.

Se identificó un experimento clínico aleatorizado conducido por Kane y colaboradores¹⁶, que evaluó la efectividad de la asenapina comparada con placebo en un seguimiento de 26 semanas. La asenapina mostró diferencias significativas frente a placebo en la disminución de recaídas y riesgo de discontinuación de la medicación por cualquier causa, con una moderada calidad de la evidencia. Así mismo, la asenapina muestra mayor riesgo de aumento de peso frente a placebo, pero con una baja calidad de evidencia.

AP de primera generación comparados con AP de segunda generación

Recaída

Se incluyeron los resultados de dos metaanálisis que comparaban los AP de primera con los de segunda generación¹⁷⁻¹⁹. En la tabla 2 se resumen los resultados sobre el riesgo de recaída de las comparaciones que evaluaban este desenlace; se encontró superioridad de la ziprasidona frente a haloperidol para la prevención de recaídas. Ninguna de las otras comparaciones evaluadas mostró resultados concluyentes. La calidad de la evidencia en términos generales fue baja o muy baja, debido a riesgos serios de sesgo y falta de precisión por tamaños de muestra limitados.

Hospitalizaciones o rehospitalizaciones

Se incluyeron los resultados de dos metaanálisis que comparaban los AP de primera con los de segunda generación para este desenlace¹⁷⁻¹⁹. La información encontrada para este desenlace fue de baja calidad en términos generales, y no

Tabla 2 – Resumen de la evidencia para riesgo de recaída^a para las comparaciones entre AP de primera generación y segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulpiride Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	2	Ami: 81 Hal: 63	52 semanas	RR: 0,68 (0,41; 1,13)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Aripiprazol Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	1	Ari: 444 Hal: 189	52 semanas	RR: 0,81 (0,57; 1,14)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Clozapina Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	4	Clo: 207 Hal: 148	52 a 143 semanas	RR: 0,72 (0,47; 1,1)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	6	Ola: 816 Hal: 324	52 a 104 semanas	RR: 0,88 (0,7; 1,1)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Quetiapina Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	1	Que: 36 Hal: 32	52 semanas	RR: 1,00 (0,62; 1,61)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja
Risperidona Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	6	Ris: 562 Hal: 562	52 a 104 semanas	RR: 0,75 (0,56; 1,00)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ziprasidona Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	1	Zip: 34 Hal: 32	52 semanas	RR: 0,35 (0,16; 0,79)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Clorpromazina Clozapina	Hartling 2012 ^{17,18}	1	Cpz: 83 Clo: 81	52 semanas	RR: 0,83 (0,39; 1,73)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. Ami: amisulpirid; Ari: aripiprazol; Ase: asenapina; Clo: clozapina; Cpz: clorpromazina; Hal: haloperidol; Lev: levomepromazina; Ola: olanzapina; Pal: paliperidona; Que: quetiapina; Ris: risperidona; Sul: sulpiride; Zip: ziprasidona; Zot: zotepina.

^a : Recaída en el seguimiento definida por cada uno de los estudios; cuando no había definición o no era apropiada, se empleó un desenlace cercano, generalmente rehospitalización.

se encontraron diferencias significativas para ninguna de las comparaciones descritas en la tabla 3.

Fallas en el tratamiento

Este desenlace fue reportado en el metaanálisis de Kishimoto 2013 con seguimientos entre 46 y 143 semanas¹⁹, y se definió falla en el tratamiento como recaída o discontinuación por cualquier causa, dependiendo de los datos disponibles en los estudios. En la **Error! Reference source not found.** se resumen los hallazgos de la evidencia. Se observa, con baja calidad

de evidencia, un menor riesgo de falla de Olanzapina comparada con haloperidol. No se reportaron datos concluyentes para ninguna de las demás comparaciones evaluadas en los estudios incluidos y que se resumen en la tabla 4.

Comparación entre AP de segunda generación

Los efectos de diferentes AP de segunda generación fueron comparados entre ellos en 5 meta análisis²⁰⁻²⁴ y 1 experimento clínico²⁵. En la tabla 5 se presenta el resumen de la

Tabla 3 – Resumen de la evidencia de riesgo de hospitalización en las comparaciones entre AP de primera generación con los de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	1	Ami: 88 Hal: 64	52 semanas	RR: 0,73 (0,37; 1,42)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Clozapina Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	2	Clo: 156 Hal: 128	40 a 143 semanas	RR: 0,63 (0,22; 1,76)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	4	Ola: 716 Hal: 244	46 a 84 semanas	RR: 0,77 (0,56; 1,05)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	3	Ris: 274 Hal: 275	52 semanas	RR: 0,71 (0,47; 1,08)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Haloperidol Quetiapina	Hartling 2012 ^{17,18}	1	Hal: 103 Que: 104	12 meses	RR: 1,01 (0,51; 2,02)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Haloperidol Ziprasidona	Hartling 2012 ^{17,18}	2	Hal: 256 Zip: 230	6 a 12 meses	RR: 2,62 (0,99; 6,97)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Clorpromazina Clozapina	Hartling 2012 ^{17,18}	1	Cpz: 83 Clo: 81	52 semanas	RR: 0,70 (0,23; 2,11)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. Ami: amisulpiride; Clo: clozapina; Cpz: clozapina; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Que: quetiapina; Ris: risperidona, Zip: ziprasidona.

Tabla 4 – Resumen de la evidencia de falla en el tratamiento en las comparaciones entre AP de primera generación con los de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Amisulprida/Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	2	Ami: 282 Hal: 100	52 semanas	RR: 0,86 (0,66; 1,13)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Clozapina/Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	2	Clo: 96 Hal: 86	52 a 143 semanas	RR: 0,88 (0,08; 9,26)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Olanzapina/Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	3	Ola: 627 Hal: 180	46 a 84 semanas	RR: 0,85 (0,74; 0,98)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona/Haloperidol	Kishimoto 2013 ¹⁹	3	Ris: 287 Hal: 292	52 a 104 semanas	RR: 0,83 (0,65; 1,05)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, DM: diferencia de medias, RR: Riesgo relativo. Ami: amisulpiride; Clo: clozapina; Hal: haloperidol; Ola: olanzapina; Ris: risperidona.

evidencia y la calidad de los desenlaces con información para estas comparaciones.

Recaída

Se encontró información para las comparaciones entre aripiprazol y olanzapina²⁰, amisulprida, olanzapina y risperidona²², olanzapina y risperidona²³ y ziprasidona y risperidona²⁵ en seguimientos que oscilaron entre 26 y 52 semanas. Se observa superioridad de la ziprasidona frente a risperidona para el desenlace de mantenimiento de la respuesta a 52 semanas, evaluado en un experimento clínico pequeño²⁵, con un RR de 1,76 (IC 95% 1,35; 2,3). Ninguna de las otras comparaciones evaluadas mostró diferencias significativas para los desenlaces asociados a recaídas (tabla 5).

Hospitalizaciones o rehospitalizaciones

En el metaanálisis de Komossa 2010²³, con una baja calidad de evidencia, se observa superioridad de la olanzapina frente a la quetiapina en el riesgo de hospitalizaciones a 78 semanas; sin embargo la olanzapina parece aumentar el riesgo de rehospitalizaciones cuando se comparan sus efectos con los de la clozapina en seguimiento a dos años, con calidad de evidencia moderada. No se encontraron diferencias entre los medicamentos evaluados en las demás comparaciones evaluadas y la calidad de la evidencia en términos generales fue baja.

Calidad de vida

Ninguno de los medicamentos incluidos en las comparaciones evaluadas mostró superioridad frente a en la calidad de vida de los pacientes²². La calidad de la evidencia para este desenlace se encontró entre moderada y baja principalmente por riesgo de sesgo en los estudios y falta de precisión por tamaños de muestra limitados.

Síntomas negativos

El único de los estudios incluidos que evaluó la evolución de los síntomas negativos durante el manejo en fase de mantenimiento fue el experimento conducido por Addington y colaboradores²⁵. Se observa una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de los síntomas con el uso de

ziprasidona comparada con risperidona utilizando la subescala de síntomas negativos de la escala PANSS, pero con limitada importancia clínica (DM: -2.2 (IC 95% -1,67; -2,72)).

Aumento de peso

Se encontró información únicamente para la comparación entre ziprasidona y risperidona, sin evidencia de diferencias significativas en la proporción de pacientes con aumento de peso significativo (cambio $\geq 7\%$ del peso inicial al final del seguimiento) a 52 semanas de seguimiento²⁵.

Formas de prescripción de la medicación

Tratamiento intermitente comparado con medicación AP de forma continua para el manejo de pacientes con esquizofrenia en la fase estable de mantenimiento

El estudio clínico de Gaebel 2011²⁶ comparó los regímenes continuo e intermitente (risperidona o haloperidol) en un grupo de pacientes al completar un año de tratamiento después de un primer episodio psicótico. No se encontraron diferencias para recaídas, pero el régimen intermitente se asocia a mayor riesgo de abandonos del tratamiento (RR 3,1 IC 95% 1,34; 7,15).

AP en muy bajas dosis comparados con AP en dosis estándar para el manejo de pacientes con esquizofrenia en fase de mantenimiento

Se identificó un meta análisis²⁷ que evaluó la comparación de varios AP suministrados en diferentes regímenes de dosificación utilizando la dosis diaria definida (DDD)^b para la definición de cada grupo de comparación de la siguiente manera: grupo de muy bajas dosis, (menos de la mitad de la DDD), y grupo de dosis estándar, (DDD completa o mayor). Los AP incluidos en la comparación fueron olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, flufenazina, propericiacina, pimozida y haloperidol, y se incluyeron en el meta análisis estudios con seguimientos entre 24 y

^b El término empleado por la OMS hace referencia a la dosis promedio diaria de mantenimiento de un medicamento usado para su indicación principal en el adulto y se emplea para medir la utilización de medicamentos.

Tabla 5 – Resumen de la evidencia de las comparaciones entre AP de segunda generación para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Aripiprazol Olanzapina	Khanna 2013 ²⁰	2	Ari: 386 Ola: 392	Recaída ^a en 28 a 52 semanas	RR: 0,89 (0,5; 1,56)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Amisulprida Olanzapina	Komossa 2010 ²²	1	Ami: 70 Ola: 140	Recaída en 26 semanas	RR: 0,93 (0,4; 2,18)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Amisulprida Risperidona	Komossa 2010 ²²	1	Ami: 92 Ris: 81	Recaída en 26 semanas	RR: 0,67 (0,42; 1,07)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 60 Ris: 75	Recaída en 52 semanas	RR: 0,59 (0,27; 1,27)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ziprasidona Risperidona	Addington 2009 ²⁵	1	Zip: 60 Ris: 77	Mantenimiento de la respuesta en 52 semanas	RR: 1,76 (1,35; 2,3)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Olanzapina Clozapina	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 490 Clo: 490	Rehospitalizaciones en 104 semanas	RR: 1,28 (1,02; 1,61)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 12/108 Que: 19/95	Hospitalización en 26 semanas	RR: 0,56 (0,28; 1,08)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 38/336 Que: 68/337	Hospitalización en 78 semanas	RR: 0,56 (0,39; 0,81)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 12/108 Ris: 16/104	Hospitalización en 26 semanas	RR: 0,72 (0,36; 1,45)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 38/336 Ris: 51/341	Hospitalización en 78 semanas	RR: 0,76 (0,51; 1,12)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 12/108 Zip: 22/137	Hospitalización en 26 semanas	DR: -0,05 (-0,13; 0,04)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 38/336 Zip: 33/185	Hospitalización en 78 semanas	DR: -0,07 (-0,13; 0,00)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Quetiapina Risperidona	Komossa 2009 ²⁴	2	Que: 432 Ris: 445	Hospitalización en 26 a 78 semanas	RR: 1,34 (1,00; 1,79)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ziprasidona Quetiapina	Komossa 2009 ²¹	2	Zip: 432 Que: 432	Hospitalización en 26 a 78 semanas	RR: 0,86 (0,63; 1,17)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ziprasidona Risperidona	Komossa 2009 ²¹	2	Zip: 322 Ris: 445	Hospitalización en 26 a 78 semanas	RR: 1,14 (0,82; 1,59)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Amisulpiride Olanzapina	Komossa 2010 ²²	1	Ami: 233 Ola: 277	Calidad de vida en 26 semanas	DM: 0 (-0,22; 0,22)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Olanzapina Clozapina	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 49 Clo: 50	Calidad de vida ^b en 26 semanas	DM: -8,2 (-21,67; 5,27)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Quetiapina	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 143 Que: 143	Calidad de vida en 26 semanas	DM: -1,8 (-6,02; 2,42)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Olanzapina Risperidona	Komossa 2010 ²³	2	Ola: 148 Ris: 148	Calidad de vida en 28 a 30 semanas	DM: -5,1 (-9,1; -1,09)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Olanzapina Ziprasidona	Komossa 2010 ²³	1	Ola: 200 Zip: 193	Calidad de vida en 28 semanas	DM: -3,7 (-8,61; 1,21)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ziprasidona Risperidona	Addington 2009 ²⁵	1	Zip: 60 Ris: 77	Aumento de peso clínicamente significativo (52 semanas)	RR: 0,71 (0,42; 1,2)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Ziprasidona Risperidona	Addington 2009 ²⁵	1	Zip: 60 Ris: 77	Síntomas negativos (52 semanas)	DM: -2,2 (-1,67; -2,72)	⊕⊕⊕⊕ Moderada

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, DM: diferencia de medias, RR: Riesgo relativo. Ami: amisulpiride; Clo: clozapina; Ola: olanzapina; Que: quetiapina; Ris: risperidona; Zip: ziprasidona.

^a : Exacerbación de síntomas psicóticos como efecto adverso.

^b : Puntaje general final SWN, del inglés Subjective Well-being under Neuroleptics Scale; valores altos indican pobre respuesta.

104 semanas. Se encontró superioridad del régimen de dosis estándar en las tasas de abandonos del tratamiento, hospitalizaciones y recaídas, pero con baja calidad de la evidencia. No se encontraron diferencias significativas para abandonos por eventos adversos entre los dos regímenes de dosificación.

Discusión

Para la formulación de estas recomendaciones se consideró información sobre la efectividad de los AP comparados con placebo y entre ellos para la fase de mantenimiento de

adultos con diagnóstico de esquizofrenia, proveniente de los ECA y meta análisis incluidos^{15,20-27}, y la evidencia que basó la formulación de recomendaciones para el tratamiento con AP para la fase aguda, relacionada con la seguridad de los AP^c (véase artículo del tratamiento farmacológico para la fase aguda).

Los AP, en términos generales, mostraron ser más efectivos que el placebo en la prevención de las recaídas y hospitalizaciones; sin embargo, también produjeron más efectos adversos, como ganancia de peso y síntomas extra piramidales¹⁵. Para las comparaciones entre AP de primera y de segunda generación¹⁷⁻¹⁹, se detectó superioridad de la ziprasidona y de la olanzapina sobre el haloperidol en la prevención de recaídas y de fallas en el tratamiento respectivamente.

Para la comparación entre los AP de segunda generación, se encontró que la ziprasidona tuvo mayor probabilidad de mantener la respuesta frente a la risperidona en un año de seguimiento²⁵, que la olanzapina es superior a la quetiapina para la prevención de hospitalizaciones (al año y medio de seguimiento)²⁴, y que para este mismo desenlace, la clozapina mostró superioridad frente a olanzapina²³. No se encontraron otras diferencias significativas en los desenlaces de tasa de recaídas^{20,22,23} ni calidad de vida^{22,23}.

Adicionalmente, respecto a la forma de administración de la medicación, parece ser que el tratamiento continuo con antipsicótico y en dosis estándar (en lugar de medicación intermitente y/o dosis muy bajas) disminuye el riesgo de abandonos del tratamiento.

No encontró evidencia para ninguna de las comparaciones respecto a los desenlaces de funcionamiento social y recuperación.

El grupo desarrollador revisó la evidencia descrita anteriormente, el balance entre beneficios y riesgos para cada medicamento, las consideraciones de los pacientes y las implicaciones sobre los recursos de las alternativas en estudio. La evidencia sobre la efectividad de los AP para la prevención de recaídas y hospitalizaciones indicó un efecto a favor de las intervenciones sobre el placebo, y los hallazgos diferenciales para cada medicamento, en cuanto a su perfil de seguridad, fueron determinantes en el momento de hacer un balance entre los beneficios y riesgos para la formulación de las recomendaciones. Desde la perspectiva de los pacientes, se dio énfasis a la experiencia de los mismos con la intervención y a los resultados que para ellos eran considerados críticos para la elección de la medicación. Teniendo en cuenta cada uno de estos puntos, en una amplia discusión del grupo, se determinaron los contenidos, la dirección y la pertinencia de cada una de las recomendaciones formuladas, junto con su fortaleza.

^c La evidencia de seguridad abarcó efectos a corto, mediano y largo plazo de los antipsicóticos e incluyó estudios observacionales que proporcionaran evidencia sobre desenlaces críticos para la toma de decisiones en el manejo de fase aguda pero que su presentación es poco frecuente o muy tardía para alcanzar a ser detectado en un ECA.

Recomendaciones pertinentes para la pregunta

Recomendación 1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia que se encuentre en un estado posterior a la crisis aguda o con enfermedad estable debe recibir tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos. ↑↑

Recomendación 2. Para el tratamiento en la fase de mantenimiento de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda al médico continuar con el antipsicótico seleccionado en la fase aguda, siempre y cuando el paciente lo tolere y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este. ↑↑

Recomendación 2.1. Para los adultos con diagnóstico de esquizofrenia que vienen recibiendo tratamiento farmacológico con alguno de los antipsicóticos a los cuales no se les hizo recomendación para fase aguda (asenapina, levomepromazina, sulpiride o trifluoperazina) se sugiere continuar con el tratamiento establecido, siempre y cuando se encuentren estables clínicamente y los efectos adversos que hayan surgido en el curso del tratamiento no sobrepasen los beneficios de este. ↑

Recomendación 3. Se recomienda al médico considerar los siguientes riesgos, en particular, en el momento de definir la continuidad o el cambio de antipsicótico:

- Desarrollo de diabetes
- Desarrollo de disquinesia tardía
- Presencia de Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Desarrollo de Síndrome metabólico
- Incremento de peso ↑↑

Recomendación 4. No se recomienda el uso de estrategias de dosificación intermitente de forma rutinaria para el tratamiento de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia. ↓↓

Recomendación 5. El médico psiquiatra puede considerar bajar la dosis del antipsicótico teniendo en cuenta consideraciones especiales derivadas del contexto clínico y sociofamiliar del paciente, siempre y cuando los riesgos no sobrepasen los beneficios. ↑

Conflictos de interés

La declaración de intereses y evaluación de los mismos se presenta en el anexo 3 de la guía completa que se puede consultar en la página web (gpc.minsalud.gov.co). Los autores no declararon conflictos de interés relacionados con el tópico de artículo.

Agradecimientos

Al Ministerio de Salud y Protección Social y al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COL-CIENCIAS), por la financiación para el desarrollo de la guía mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Al personal de soporte administrativo para el desarrollo de la guía.

Anexo 1. Equipo desarrollador ampliado

Dirección y coordinación

Carlos Gómez Restrepo (Líder), Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda (Coordinadora)

Equipo Metodológico

Jenny García Valencia, Ana María De la Hoz Bradford, Álvaro Enrique Arenas Borrero

Asistentes de investigación

Mauricio José Avila Guerra, Nathalie Tamayo Martínez, María Luisa Arenas González, Carolina Vélez Fernández, Sergio Mario Castro Díaz.

Equipo Temático

Luis Eduardo Jaramillo, Gabriel Fernando Oviedo Lugo, Angela Vélez Traslaviña,

Luisa Fernanda Ahunca

Equipo de Evaluación Económica

Hoover Quitian, Jair Arciniegas, Natalia Castaño

Equipo de Implementación

Natalia Sánchez Díaz, Andrés Duarte Osorio

Expertos de la Fuerza de Tarea Ampliada

Ana Lindy Moreno López, Edwin Yair Oliveros Ariza, Maribel Pinilla Alarcón

Usuarios

Gloria Nieto de Cano, Marisol Gómez, Gloria Pinto Moreno

Equipo de soporte administrativo

Carlos Gómez Restrepo, Jenny Severiche Báez, Marisol

Machetá Rico

Equipo de coordinación metodológica y editorial

Ana María De la Hoz Bradford, Carlos Gómez Restrepo

Equipo de comunicaciones

Mauricio Ocampo Flórez, Pedro Mejía Salazar, Carlos Prieto

Acevedo

Marisol Machetá Rico, Jenny Severiche Báez, Paola Andrea

Velasco Escobar

Equipo de coordinación general alianza CINETS

Carlos Gómez Restrepo, Rodrigo Pardo Turriago, Luz Helena

Lugo Agudelo

Otros Colaboradores

Dr. Carlos Alberto Palacio Acosta, Dr. Alexander Pinzón, Dr. Omar Felipe Umaña

BIBLIOGRAFÍA

- Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull.* 1998;24(1):75-85.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(3):241-7.
- National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. *Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition).* National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/>
- World Health Organization. *Schizophrenia and public health* [Internet]. 1998 [citado 3 de junio de 2013]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/mental_health/media/en/55.pdf
- Ciudad A, Haro JM, Alonso J, Bousoño M, Suárez D, Novick D, et al. The Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: 3-year results of antipsychotic treatment discontinuation and related clinical factors in Spain. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2008;23(1):1-7.
- Haro JM, Novick D, Suarez D, Alonso J, Lépine JP, Ratcliffe M, et al. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(6):571-8.
- Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. *Clin Ther.* 2007;29(1):183-95.
- Tsutsumi C, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Takeuchi H, Nakajima S, et al. The evolution of antipsychotic switch and polypharmacy in natural practice—a longitudinal perspective. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):40-6.
- Barnes TRE, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs.* 2011;25(5):383-99.
- Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PloS One.* 2008;3(9):e3150.
- Ministerio de la Protección Social - COLCIENCIAS. *Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* [Internet]. Bogotá. Colombia; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN 50, A guideline developer's handbook.* Edinburgh, 2011 [Internet]. 2011. Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
- 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. Recuperado a partir de: <http://gpc.minsalud.gov.co>
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2012;5:CD008016.
- Kane JM, Mackle M, Snow-Adami L, Zhao J, Szegedi A, Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(3):349-55.
- Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, et al. *First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 [citado 4 de julio de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107254/>
- Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):498-511.

19. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2013;18(1):53-66.
20. Khanna P, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2013;2:CD006569.
21. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PSS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2009;(4):CD006627.
22. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2010;(1):CD006624.
23. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2010;(3):CD006654.
24. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2010;(1):CD006625.
25. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J, Johnson G, Loebel A, Mandel FS. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2009;54(1):46-54.
26. Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia—maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):205-18.
27. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):788-99.