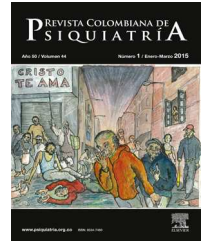




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Tratamiento con intervenciones psicoterapéuticas en la fase aguda y de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia[☆]



Jenny García Valencia^{a,*}, Luisa Fernanda Ahunca Velásquez^b,
Adriana Bohórquez Peñaranda^c, Carlos Gómez Restrepo^d,
Luis Eduardo Jaramillo González^e y Carlos Palacio Acosta^f

^a Médica Psiquiatra, Magíster y Doctora en Epidemiología. Profesora Asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia., Medellín, Antioquia, Colombia

^b Médica Psiquiatra, subespecialista en Neuropsiquiatría. Estudiante de Maestría en Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Delegada Asociación Colombiana de Psiquiatría, Medellín, Antioquia, Colombia

^c Médica Psiquiatra, Magíster en Epidemiología Clínica. Profesora Titular del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^d 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

^e Médico Psiquiatra, Master en Farmacología. Profesor Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^f Médico Psiquiatra, Magíster en Epidemiología. Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría, Decano de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de julio de 2014

Aceptado el 9 de diciembre de 2014

On-line el 23 de junio de 2015

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

R E S U M E N

Objetivos: Determinar cuáles son las estrategias psicoterapéuticas efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con esquizofrenia tanto en la fase aguda como de mantenimiento de la enfermedad, con el fin de realizar recomendaciones dentro de la Guía de Atención Integral para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia.

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

[☆] 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: Profesora Asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Carrera 51 D # 62-29, Medellín, Antioquia, Colombia.

Correo electrónico: jenny.garcia@udea.edu.co (J. García Valencia).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.011>

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

Esquizofrenia
 Terapia cognitivo conductual
 Terapia de adherencia
 Terapia de orientación psicodinámica
 Consejería y terapia de apoyo

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, que contestaba la pregunta acá planteada. Se 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: La terapia cognitivo-conductual mostró mayor eficacia comparada con el tratamiento usual para disminución de síntomas positivos al final del tratamiento, prevención de recaídas y rehospitalizaciones, y mejorar el estatus ocupacional, pero la calidad de la evidencia fue baja. No había suficiente evidencia sobre la eficacia de las terapias de adherencia, orientación psicodinámica y apoyo para los desenlaces críticos evaluados.

Conclusión: A los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia se les debe ofrecer manejo psicoterapéutico según sus características clínicas y necesidades. Entre las modalidades psicoterapéuticas se recomienda ofrecer la terapia cognitivo-conductual.

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

Psychotherapeutic Interventions in Acute and Maintenance Treatment of Adult Patients Diagnosed With Schizophrenia

A B S T R A C T

Keywords:

Clinical Practice Guideline
 Schizophrenia
 Cognitive Behavioral Therapy
 Adherence Therapy
 Psychodynamic Psychotherapy
 Counseling
 Support Therapy

Objectives: To determine the effectiveness of the psychotherapeutic strategies designed to improve the outcomes in adults with schizophrenia in both, acute and stable phase of disease. This evidence is used to propose recommendation in the guidelines of integral attention for the diagnosis, treatment and psychosocial rehabilitation of adults with schizophrenia.

Methods: A guideline for clinical practice was developed using the methodological framework of the Ministerio de la Protección Social to collect evidence and grading recommendations. A search, evaluation and synthesis of evidence were carried out. The evidence was presented to the Guideline Developing Group and recommendations, employing the GRADE system, were produced.

Results: The cognitive behavioral therapy showed higher efficacy, compared with the usual treatment, to reduce positive symptoms, prevent relapses and hospital readmissions and to improve the occupational stats. However, the quality of evidence was low. There was not enough evidence about the efficacy of adherence, psychodynamic and support therapy.

Conclusion: Psychotherapeutic management must be offered to the patients with schizophrenia according to their needs and clinical characteristics. Among the different psychotherapeutic modalities, cognitive behavioral therapy is recommended.

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

Introducción

El curso de la esquizofrenia es crónico con recaídas y recurrencias de síntomas psicóticos, intercalados con períodos sin síntomas positivos, pero en los cuales generalmente no se logra una recuperación completa por la presencia de síntomas negativos y neurocognitivos que producen gran discapacidad¹. La recaída es el empeoramiento de la sintomatología en un paciente en quien se había producido mejoría parcial; y recurrencia es la reaparición de síntomas en un paciente que ya se encontraba libre de ellos². La tasa de recaída es de hasta el 56% a los dos años y 82% a los cinco años. Cuando hay una recaída aumenta el riesgo de tener otras, y a mayor cantidad de episodios psicóticos la recuperación funcional

es menor, y mayor el compromiso del funcionamiento global del paciente. La tasa de recaídas depende en parte de la adherencia al tratamiento con fármacos antipsicóticos, y es frecuente que los pacientes suspendan total o parcialmente estos fármacos, lo cual genera aumento de las hospitalizaciones y peor pronóstico. Esto tiene como consecuencia mayor estrés y estigma social para el paciente y su familia, como también un incremento de los costos económicos para las familias, la sociedad y el sistema de salud³.

Por lo anterior se considera que el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia debe ser integral, tanto con fármacos como con otro tipo de intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales que tengan impacto en el pronóstico al producir disminución del estrés, los síntomas, la discapacidad, el riesgo de suicidio y la carga sobre los cuidadores; y mejoría de

la calidad de vida, la comunicación, los mecanismos de adaptación y la adherencia al tratamiento farmacológico⁴. Entre las intervenciones psicoterapéuticas que se han empleado en esquizofrenia están las siguientes: cognitiva-conductual, psicoterapia de apoyo y consejería, de adherencia y de orientación psicodinámica⁵. La **Terapia Cognitiva-Conductual (TCC)** utiliza la discusión de sentimientos, pensamientos y acciones con el fin de lograr un mejor entendimiento de los síntomas; se pretende unir los patrones de pensamientos y sentimientos del paciente con sus conductas. El paciente debe tomar parte activa en la terapia con la idea de: 1. Cambiar sus patrones habituales de pensamiento, 2. Examinar la evidencia a favor y en contra de las creencias, 3. Utilizar habilidades de razonamiento o su experiencia para desarrollar interpretaciones alternativas que le permitan modificar su conducta⁶. En esquizofrenia se ha empleado para: delirios o alucinaciones persistentes con el fin de que el paciente modifique su conducta, aun en presencia de ellos; síntomas negativos y prevención de recaídas⁷. La **terapia de adherencia** es una terapia individual breve con una aproximación cognitivo conductual y basada en intervenciones motivacionales. La intervención es colaborativa y centrada en el paciente y el objetivo principal es promover la adherencia haciendo que el paciente se convierta en una parte activa del manejo y de la toma de decisiones⁸. La **psicoterapia de apoyo y consejería** no tiene una definición aceptada universalmente, y en general se refiere a cualquier intervención individual cuyo objetivo es mantener el funcionamiento actual o ayudar a la persona con sus habilidades preexistentes para mejorar la adaptación y reducir la ansiedad; no incluye intervenciones cuyo objetivo es educar, entrenar o cambiar mecanismos de adaptación⁹. La **terapia de orientación psicodinámica** se utiliza como un medio para hacer que el paciente reconozca sus experiencias emocionales pasadas y su influencia en la vida mental actual; el método emplea asociaciones libre, recuerdo e interpretación de fenómenos de transferencia y resistencia¹⁰.

Hay amplia variabilidad en la práctica clínica con respecto a las intervenciones psicoterapéuticas en esquizofrenia y en la actualidad, no hay consenso sobre cuáles son las que deben recomendarse a los pacientes con esquizofrenia, lo cual se refleja en la discordancia existente entre las Guías de Práctica Clínica (GPC) de distintos países¹¹. Además deben tenerse en cuenta las particularidades de la población en la que se va a aplicar, incluyendo factores demográficos, legales, sociales y del sistema de salud¹². Es por esto que en la elaboración de la presente guía se incluyeron estas intervenciones, y se dan las recomendaciones correspondientes para cada una de ellas.

Se formuló la siguiente pregunta para el desarrollo de las recomendaciones sobre intervenciones psicoterapéuticas en esquizofrenia: ¿Cuáles son las estrategias psicoterapéuticas efectivas para mejorar los desenlaces en adultos con diagnóstico de Esquizofrenia tanto en la fase aguda como en la de mantenimiento de la enfermedad?

Métodos

Para la realización de la GPC se utilizaron los pasos propuestos en el documento Guía Metodológica para la elaboración de

Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. La metodología detallada de la elaboración de la guía se encuentra en el documento completo disponible la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minsalud.gov.co>)¹³.

Para el desarrollo de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre intervenciones psicoterapéuticas, 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 guía completa se tomó como base la guía NICE 82¹⁴. Para esta pregunta clínica, se hizo actualización de la búsqueda hecha en la guía NICE desde 2008 hasta diciembre de 2013 empleando las bases de datos PUBMED, EMBASE, PSYCinfo y COCHRANE y se realizó una selección pareada de los títulos para apreciar críticamente. La fecha de la última búsqueda fue en diciembre de 2013.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, cuya intervención fuera alguna intervención psicoterapéutica (Terapia cognitiva-conductual, terapia de adherencia, terapia de apoyo y consejería, y terapia de orientación psicodinámica) en comparación con el tratamiento usual. Como desenlaces se incluyeron adherencia al tratamiento, síntomas, recurrencia/exacerbación o recaída, hospitalizaciones, funcionamiento social, desenlaces familiares (incluye carga), calidad de vida, estatus ocupacional y suicidio. Se incluyeron revisiones sistemáticas y meta-análisis, como también ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y la literatura revisada estaba escrita en español, inglés, francés y portugués.

No se incluyeron estudios que tuvieran como población principal: personas con otros trastornos psiquiátricos, mujeres en embarazo con diagnóstico de esquizofrenia, personas menores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia y sujetos con esquizofrenia de inicio tardío (inicio después de los 60 años). Tampoco se incluyeron intervenciones que hicieran parte de tratamientos multimodales porque no se podría discernir cuál es la contribución de la terapia específica a los desenlaces.

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 crítica¹⁰. 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 «acceptable» 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.

La evidencia fue presentada en una reunión al GDG, en conjunto con un borrador de las recomendaciones. Las cuales 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 se establecieron las recomendaciones y su fortaleza por consenso.

Para facilitar la lectura del artículo e interpretación de las recomendaciones, se utilizaron 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

Búsqueda en la literatura

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)¹⁵.

Descripción de los hallazgos y calidad de la evidencia

Terapia cognitivo-conductual

No se tomaron directamente los resultados de los meta-análisis de las revisiones sistemáticas porque incluían estudios con otros trastornos e intervenciones multimodales. Además, algunos no hacían separación de intervenciones activas y tratamiento usual como comparadores. Por esta razón, se emplearon para hacer nuevos meta-análisis, los datos de los estudios incluidos en estas revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios para responder a la pregunta de la guía. Es decir, que fueran en pacientes con esquizofrenia, compararan terapia cognitivo-conductual con tratamiento usual, y

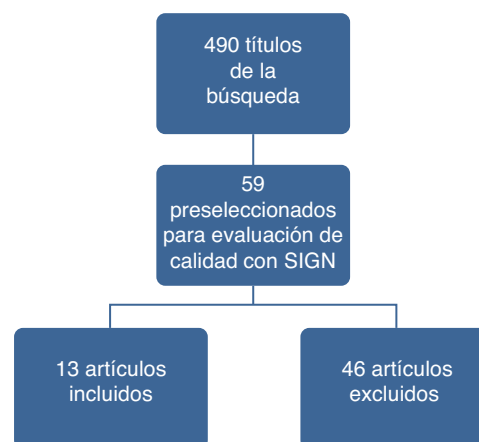


Figura 1 – Diagrama de flujo con resultados de la búsqueda.

Nota: En el diagrama está el consolidado para las cuatro intervenciones. Se hizo una búsqueda para cada intervención y por tipo de estudio, cuyos detalles pueden ser consultados en la guía completa de la página del Ministerio de Salud y Protección Social (gpc.minsalud.gov.co).

la terapia cognitiva-conductual no debía hacer parte de una intervención multimodal.

Síntomas: Se evaluaron síntomas globales, positivos y negativos al final del tratamiento, a mediano plazo (menos de un año de seguimiento después de finalizar el tratamiento) y a largo plazo (un año o más de seguimiento). En general, se encontró significación estadística a favor de la intervención para disminuir los síntomas positivos al final del tratamiento, y los síntomas negativos en la evaluación a mediano plazo ([tabla 1](#)); sin embargo, la calidad de la evidencia fue muy baja por moderado riesgo de sesgos y alta inconsistencia.

Recaídas: Para la evaluación de recaídas a los seis meses se encontraron tres artículos con heterogeneidad moderada entre ellos. Los resultados estuvieron levemente a favor del uso de TCC, pero estos no fueron estadísticamente significativos. Para las recaídas a los 12 meses se incluyó un único artículo con alto riesgo de sesgos, cuyos resultados estuvieron a favor de la TCC⁵. Además, se evaluó la utilidad de esta terapia para aumentar el tiempo promedio hasta la recaída, para ello se incluyó un estudio que mostró que el tiempo hasta la recaída es mayor en quienes tienen la intervención en comparación con el tratamiento usual¹⁶ ([tabla 1](#)).

Hospitalizaciones: Se evaluó la tasa de hospitalizaciones a mediano (menos de un año de seguimiento), largo (un año o más de seguimiento pero menos de dos años) y a los 24 meses ([tabla 1](#)). Sólo un artículo medía la re-hospitalización a los seis meses de tratamiento cuya calidad fue calificada como muy baja por imprecisión y baja consistencia, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Para la evaluación de tasas de hospitalización a largo plazo, la calidad de la evidencia fue baja por el riesgo moderado de sesgos en los estudios y los resultados estuvieron a favor de la TCC.

Funcionamiento social: El resultado para la evaluación de funcionamiento social al final del tratamiento no mostró diferencia entre la TCC y el tratamiento usual al final del

Tabla 1 – Resumen de la evidencia sobre eficacia de la Terapia Cognitivo-Conductual frente a Tratamiento Usual

Referencia/ Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo TCC vs.TAU	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
- Lincoln 2012 - Rathod 2013 ⁷ - Datos de ECAs tomados de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , England 2007, Garety 2008 ²⁴ , Kuipers 1997 ²⁵ , Startup 2004 ²⁶ , Turkington 2002 ²⁷)	Síntomas de esquizofrenia ¹ al final del tratamiento	8	534 vs. 431	DME: -0,16 (-0,33; 0,02) ²	Muy baja
- Rathod 2013 ⁷ - Datos de ECAs tomados de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Startup 2004 ²⁶)	Síntomas de esquizofrenia ¹ a mediano plazo (menos de 12 meses)	3	99 vs. 91	DME: -0,29 (-0,79; 0,21) ³	Muy baja
- Lincoln 2012 ²² - Rathod 2013 ⁷ - Datos de ECAs tomados de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Garety 2008 ²⁴)	Síntomas positivos ⁴ al final del tratamiento	4	198 vs. 191	DME: -0,22 (-0,42; -0,02) ⁵	Moderada
- Rathod 2013 ⁷ - Datos de ECAs tomados de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Garety 2008 ²⁴ , Gumley 2003 ²⁸	Síntomas positivos ⁴ a mediano plazo (menos de 12 meses)	4	185 vs. 181	DME: -0,04 (-0,35; 0,27) ⁶	Muy baja
- Lincoln 2012 ²² - Datos de ECAs tomados de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Garety 2008 ²⁴ , Startup 2004 ²⁶	Síntomas negativos ⁷ al final del tratamiento	4	218 vs. 207	DME: -0,09 (-0,28; 0,10) ⁸	Baja
- Datos de ECAs tomados de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Garety 2008 ²⁴ , Startup 2004 ²⁶ , Gumley 2003 ²⁸	Síntomas negativos ⁷ a mediano plazo (menos de 12 meses)	4	244 vs. 232	DME: -0,33 (-0,57; -0,09) ⁹	Muy baja
- Klingberg 2010 ¹⁶ - Datos de ECAs tomados del meta-análisis de la guía NICE ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ y Startup 2004 ²⁶	Recaídas a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	3	44/167 vs. 51/160	RR: 0,82 (0,51; 1,31) ¹⁰	Muy baja
- Datos de ECAs tomado del meta-análisis de la guía NICE ¹⁷ que es: Gumley 2003 ²⁸	Recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento)	1	13/72 vs. 29/72	RR: 0,45 (0,25; 0,79)	Baja
- Klingberg 2010 ¹⁶	Rehospitalización a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	1	16/84 vs. 19/84	RR: 0,84 (0,47; 1,52)	Muy baja
- Malik 2009 ²⁹ - Datos de ECA tomado del meta-análisis NICE 82 ¹⁷ (Gumley 2003 ²⁸)	Rehospitalización a un año	2	47/329 vs. 57/237	RR: 0,60 (0,42; 0,85) ¹¹	Baja
- Malik 2009 ²⁹	Rehospitalización a dos años	1	64/257 vs. 57/165	RR: 0,72 (0,53; 0,97)	Baja
- Datos de ECAs tomados del meta-análisis de NICE 82 ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Garety 2008 ²⁴ , Startup 2004 ²⁶	Puntaje en escalas de funcionamiento social ¹² al final del tratamiento	3	177 vs. 167	DME: -0,09 (-0,37; 0,19) ¹³	Baja

Tabla 1 (Continuación)

Referencia/ Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo TCC vs.TAU	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
- Datos de ECAs tomados del meta-análisis de NICE 82 ¹⁷ que son: Barrowclough 2006 ²³ , Garety 2008 ²⁴ , Startup 2004 ²⁶	Puntaje en escalas de funcionamiento social ¹² al mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	3	170 vs.162	DME: -0,24 (-0,56; 0,09) ¹⁴	Muy baja
- Malik 2009 ²⁹	Retorno al trabajo	1	21/205 vs. 17/105	RR: 0,63 (0,35; 1,15)	Muy baja
- Lysaker 2009 ³⁰	Horas de trabajo	1	50/50	DME: 0,59 (0,19; 0,99)	Baja
- Lysaker 2009 ³⁰	Puntaje en Work Behavior Inventory (WBI)	1	50/50	DME: 0,54 (0,14; 0,94)	Baja
- Datos de ECAs tomados del meta-análisis de NICE 82 ¹⁷ que son: Garety 2008 ²⁴ , Kuipers 1997 ²⁵ , Startup 2004 ²⁶ , Turkington 2002 ²⁷	Suicidio al final del tratamiento	4	0/465 vs. 4/380	RR: 0,31 (0,06; 1,49) ¹⁵	Muy baja
- Klingberg 2010 - Datos de ECAs tomados del meta-análisis de NICE 82 ¹⁷ que son: Kuipers 1997 ²⁵ , Startup 2004 ²⁶)	Suicidio a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	3	0/159 vs. 4/160	RR: 0,28 (0,05; 1,71) ¹⁶	Muy baja

Abreviaturas: ECAs = Ensayos Clínicos Aleatorizados; TCC = Terapia Cognitivo Conductual; TAU = Tratamiento Usual; DME: Diferencia de medias estandarizada. RR: Riesgo Relativo.

¹ Medidos con la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y la Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS).

² Heterogeneidad: $\chi^2 = 10,45$, $df = 7$ ($p = 0,16$); $I^2 = 33\%$.

³ Heterogeneidad: $\chi^2 = 5,32$, $df = 2$ ($p = 0,07$); $I^2 = 62\%$.

⁴ Medidos con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y la Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).

⁵ Heterogeneidad: $\chi^2 = 2,61$, $df = 3$ ($p = 0,46$); $I^2 = 0\%$.

⁶ Heterogeneidad: $\chi^2 = 6,46$, $df = 3$ ($p = 0,09$); $I^2 = 54\%$.

⁷ Medidos con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).

⁸ Heterogeneidad: $\chi^2 = 1,62$, $df = 3$ ($p = 0,66$); $I^2 = 0\%$.

⁹ Heterogeneidad: $\chi^2 = 4,97$, $df = 3$ ($p = 0,17$); $I^2 = 40\%$.

¹⁰ Heterogeneidad: $\chi^2 = 3,63$, $df = 2$ ($p = 0,16$); $I^2 = 45\%$.

¹¹ Heterogeneidad: $\chi^2 = 0,02$, $df = 2$ ($p = 0,90$); $I^2 = 0\%$.

¹² Escalas de funcionamiento social: Social Functioning Scale (SFS) y Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS).

¹³ Heterogeneidad: $\chi^2 = 3,18$, $df = 2$ ($p = 0,20$); $I^2 = 37\%$.

¹⁴ Heterogeneidad: $\chi^2 = 4,15$, $df = 2$ ($p = 0,13$); $I^2 = 52\%$.

¹⁵ Heterogeneidad: $\chi^2 = 0,07$, $df = 3$ ($p = 0,99$); $I^2 = 0\%$.

¹⁶ Heterogeneidad: $\chi^2 = 0,08$, $df = 2$ ($p = 0,96$); $I^2 = 0\%$.

tratamiento y a mediano plazo. La calidad de la evidencia fue baja por moderado riesgo de sesgos e inconsistencia (tabla 1).

Desenlaces laborales: En lo relacionado con el funcionamiento laboral se evaluaron tres desenlaces y se incluyeron dos artículos. La evaluación del retorno al trabajo se hizo con los resultados de un artículo cuya evaluación de calidad dio un resultado muy bajo pues no tenía doble ciego, tuvo pérdidas de más de 20% y no fue claro que usara análisis por intención de tratar. El resultado estuvo a favor de la intervención pero no fue significativo. La evaluación de las horas laborales se hizo incluyendo un artículo con alto riesgo de sesgos porque no se ocultó la secuencia de asignación. El resultado estuvo a favor de la intervención indicando que los pacientes que fueron sometidos a ella lograron trabajar más horas que aquellos que recibieron tratamiento usual. El último desenlace evaluado en este tópico fue la actitud laboral, para ello se incluyó el mismo estudio que para el desenlace anterior y se obtuvo una evaluación de calidad similar, el resultado está a favor de la intervención y es estadísticamente significativo (tabla 1).

Suicidio: El resultado estuvo a favor de la intervención pero sin significación estadística, tanto al final del tratamiento como a mediano plazo. La calidad global de evidencia fue muy baja porque un estudio tenía riesgo de sesgo moderado y los tres restantes alto (tabla 1).

Terapia de adherencia

No se tomaron directamente los resultados de los meta-análisis de la guía NICE porque incluían estudios con otros trastornos y no hacían separación de intervenciones activas y tratamiento usual como comparadores¹⁷. Por esta razón, se tomaron los datos de los ECAs incluidos en NICE que cumplían con los criterios para responder a la pregunta de la presente guía para hacer nuevos meta-análisis; es decir, que fueran pacientes con esquizofrenia y compararan terapia de adherencia con tratamiento usual. Además, se incluyeron los ECAs seleccionados específicamente para esta guía en la actualización de la literatura.

Síntomas: No se observaron diferencias entre la terapia de adherencia y el tratamiento usual en los síntomas globales, positivos y negativos al final de la intervención, ni a mediano plazo. La calidad de evidencia fue muy baja por la pobre calidad metodológica de los estudios incluidos, la alta inconsistencia e imprecisión (tabla 2).

Recaídas: Se tomaron los resultados de un artículo¹⁸ tomado de la guía NICE¹⁷ para evaluar la mejoría de las tasas de recaída a mediano plazo, la calidad de la evidencia fue muy baja por riesgo de sesgos y falta de precisión. Los resultados no mostraron diferencias entre la terapia de adherencia y el tratamiento usual (RR 1,00; IC95% 0,24 a 4,23).

Hospitalización: Se evaluaron los resultados de un estudio realizado en 54 pacientes en el grupo de terapia de adherencia y 55 en el de tratamiento usual¹⁹, la calidad se clasificó como muy baja por el riesgo de sesgos y las bajas precisión y consistencia. El resultado se mostró a favor de la intervención pero no fue estadísticamente significativo (RR 0,65; IC95% 0,31 a 1,38).

Calidad de vida: Un solo estudio con 54 pacientes en el grupo de intervención y 55 en el de tratamiento usual, incluyó la medición la calidad de vida con la escala EQ-5D al final del

tratamiento y a mediano plazo¹⁹. Para ambos desenlaces la calidad fue baja por riesgo de sesgos, baja precisión e inconsistencia. No había diferencias estadísticamente significativas entre terapia de adherencia y tratamiento usual al final de la intervención (RR -0,16; IC95% -0,53 a 0,22) ni a mediano plazo (RR 0,0; IC95% -0,38 a 0,37).

Adherencia: Se evaluó la adherencia al final del tratamiento incluyendo los resultados de dos estudios. La calidad de la evidencia global fue moderada porque había riesgo de sesgos al no ser clara la evaluación ciega de los desenlaces. El resultado global estuvo a favor de la intervención y es estadísticamente significativo. La evaluación de la adherencia a mediano plazo incluyó los resultados de tres estudios y la calidad de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgos de estos. El resultado mostró un pequeño efecto a favor de la intervención, pero no hubo significación estadística (tabla 2).

Consejería y terapia de apoyo

Síntomas: Se hizo una medición de síntomas al final del tratamiento para síntomas de esquizofrenia y específicamente, síntomas positivos. Los síntomas positivos sólo estaban incluidos en un estudio que tenía alto riesgo de sesgos porque no describió claramente el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria y era un ciego simple. Se observó un pequeño efecto, que no fue estadísticamente significativo, para mejoría de síntomas positivos y globales de esquizofrenia al final del tratamiento (tabla 3).

Recaídas: Se midieron las recaídas a largo plazo (un año o más de seguimiento). Para evaluar este desenlace se incluyeron los resultados de un solo estudio que tenía 26 pacientes en el grupo de la intervención y 28 en el de tratamiento usual^{20,21}, tomado de la revisión sistemática de Buckley 2007⁹. Se consideró que la calidad de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgos dados por la falta de claridad en el ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria y no ser doble ciego; además había baja precisión y pobre consistencia. Aunque los resultados mostraron que la intervención podría tener efecto en disminuir las recaídas a largo plazo, los resultados no fueron estadísticamente significativos (RR: 0,96; IC95%: 0,44 a 2,11).

Terapia de orientación psicodinámica

En la revisión sistemática incluida, que fue la de Malmberg 2009¹⁰ había comparaciones de la terapia individual de orientación psicodinámica combinada con antipsicóticos y los antipsicóticos solos para suicidio y readmisión hospitalaria; con un estudio por cada uno de estos desenlaces y baja precisión en los resultados. Se asumió que el uso de antipsicóticos junto con el control psiquiátrico podría considerarse como tratamiento usual.

Hospitalización: En el estudio incluido en la revisión sistemática de Malmberg¹⁰, que duró 20 meses y tuvo 12 pacientes por grupo, se observó que no había diferencias entre los que recibían la intervención y el tratamiento usual (RR: 1.00; IC95%: 0.39 a 2.58). En este estudio no es claro cómo se generó y ocultó la secuencia de aleatorización, el ciego en la evaluación de los desenlaces y si hubo pérdidas en el seguimiento. Por esto tiene alto riesgo de sesgos, lo que se suma a la baja precisión y a la posible baja consistencia para considerar que la evidencia es de muy baja calidad.

Tabla 2 – Resumen de la evidencia sobre eficacia de la Terapia de Adherencia frente a Tratamiento Usual

Referencia/ Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo TCC vs.TAU	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
- Staring ¹⁹ 2010 - Schulz 2013 ³¹ - Datos de ECA tomado del meta-análisis de NICE 82 ¹⁷ (Tsang 2005 ¹⁸)	Síntomas de esquizofrenia ¹ al final del tratamiento	3	155 vs. 137	DME: 0,01 (–0,51; 0,53) ²	Muy baja
- Staring 2010 ¹⁹	Síntomas de esquizofrenia ¹ a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	1	54 vs. 55	DME: 0,22 (–0,16; 0,59)	Muy baja
- Staring 2010 ¹⁹	Síntomas positivos ¹ al final del tratamiento	1	54 vs. 55	DME: –0,17 (–0,55; 0,21)	Muy baja
- Staring 2010 ¹⁹	Síntomas positivos ³ a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	1	54 vs. 55	DME: –0,03 (–0,40; 0,35)	Muy baja
- Staring 2010 ¹⁹	Síntomas negativos ¹ al final del tratamiento	1	54 vs. 55	DME: –0,17 (–0,55; 0,21)	Muy baja
- Staring 2010 ¹⁹	Síntomas negativos ¹ a mediano plazo (menos de un año de seguimiento)	1	54 vs. 55	DME: –0,03 (–0,41; 0,34)	Muy baja
- Staring 2010 ¹⁹ - Datos de ECA tomado del meta-análisis de la guía NICE ¹⁷ que es Tsang 2005 ¹⁸ .	Adherencia: Puntaje en escala de actitudes hacia la medicación ⁴ al final del tratamiento.	2	81 vs. 71	DME: –0,39 (–0,71; –0,07) ²	Moderada
- Staring 2010 ¹⁹ - Schulz 2013 ³¹ - Datos de ECA tomado del meta-análisis de la guía NICE ¹⁷ que es Tsang 2005 ¹⁸	Adherencia: Puntaje en escala de actitudes hacia la medicación ⁴ a mediano plazo (menos de un año de seguimiento).	3	150 vs. 117	DME: –0,13 (–0,37; 0,11)	Baja

Abreviaturas: ECAs = Ensayos Clínicos Aleatorizados; TCC = Terapia Cognitivo Conductual; TAU = Tratamiento Usual; DME: Diferencia de medias estandarizada. RR: Riesgo Relativo.

¹ Medidos con Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

² Heterogeneidad: $\chi^2 = 9,88$, $df = 2$ ($p = 0,007$); $I^2 = 80\%$.

³ Medidos con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

⁴ Medido con estas escalas: Drug Attitude Inventory – DAI-30 y la subescala de cumplimiento con la medicación de la Service Engagement Scale (SES).

Suicidio: En otro estudio de la revisión sistemática de Malmberg¹⁰, que tenía alto riesgo de sesgos dados por falta de claridad en la generación y ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria, no hubo evaluación ciega de los desenlaces ni fue claro si había datos incompletos de estos. El riesgo de suicidio se evaluó tras un seguimiento de tres años después de la intervención, que a su vez duró seis a doce meses. Los resultados estuvieron a favor de la intervención pero no fueron estadísticamente significativos (RR: 0,16; IC95%: 0,01 a 2,93). La calidad de la evidencia se consideró muy baja por el alto riesgo de sesgos, la falta de precisión y la posible inconsistencia, al no haber otros ensayos clínicos controlados para este desenlace.

Discusión

Para la todas las intervenciones y desenlaces, la calidad de la evidencia fue baja o muy baja. Esto se debe al riesgo de sesgos que fue serio o muy serio para todas las intervenciones

con los desenlaces evaluados. Al tratarse de intervenciones psicoterapéuticas, es imposible hacer un estudio doble ciego si se compara con el tratamiento usual; esto ya genera un sesgo que tendrá una dirección a favor de la intervención aunque se intente disminuir con el ciego en la evaluación de los desenlaces. Por esta razón, aun los estudios realizados con la mayor calidad metodológica tienen riesgo de sesgos. Adicionalmente, fue frecuente la suma de otros factores que aumentan la probabilidad de sesgos, como la falta de claridad en la generación y ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria y el manejo de las pérdidas en el seguimiento.

Además del riesgo de sesgos, otros factores que disminuyeron la calidad de la evidencia fueron la falta de precisión y consistencia. Con respecto al primero, la mayoría de estudios tenían pequeños tamaños de muestra y había pocos estudios para la mayoría de los desenlaces. Por consiguiente, la potencia estadística era pobre y los intervalos de confianza eran generalmente muy amplios. El sesgo de publicación fue difícil de descartar con tan pocos estudios por desenlace en casi todas las intervenciones evaluadas.

Tabla 3 – Resumen de la evidencia sobre eficacia de la Terapia de Apoyo y Consejería frente a Tratamiento Usual

Referencia/ Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo TCC vs.TAU	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad de la evidencia
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 ⁹ que es Lewis 2002 (110)	Síntomas de esquizofrenia ¹ al final del tratamiento	1	71 vs. 60	-0,27 (-0,61; 0,08)	Muy baja
- Datos de ECAs tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 ⁹ que son Lewis 2002 (110) y Tarrier 1998 ²⁰	Síntomas positivos ² al final del tratamiento	2	92 vs. 86	-0,21 (-0,56; 0,13)	Muy baja
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 ⁹ que es Tarrier 1998 ²⁰	Síntomas positivos ³ a largo plazo (un año o más de seguimiento).	1	21 vs. 26	-0,09 (-0,66; 0,49)	Muy baja
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 ⁹ que es Tarrier 1998 ²⁰	Síntomas negativos ⁴ al final del tratamiento	1	21 vs. 26	-0,11 (-0,68; 0,47)	Muy baja
- Datos de ECA tomados de la revisión sistemática de Buckley 2007 ⁹ que es Tarrier 1998 ²⁰	Síntomas negativos ⁴ a mediano plazo (un año de seguimiento)	1	21 vs. 26	-0,32 (-0,89; 0,26)	Muy baja

¹ Medidos con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

² Medidos con la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) y la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

³ Medidos con la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

⁴ Medidos con la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).

Hubo intervenciones con muy pocos ensayos clínicos controlados que compararan con tratamiento usual, los cuales adicionalmente tenían riesgo de sesgos. Dichas intervenciones fueron: terapia de adherencia, consejería y terapia de apoyo, y terapia de orientación psicodinámica. Debido a que la evidencia fue de muy baja calidad, es imposible tener cualquier conclusión acerca de su eficacia. Con la consejería y terapia de apoyo, se presentó la dificultad adicional de las diferencias en su definición, que afectó la búsqueda de la evidencia.

Se observó que la TCC fue más eficaz que el tratamiento usual como coadyuvante para disminuir las recaídas y hospitalizaciones durante los dos años posteriores al tratamiento. Además, los que tuvieron la intervención presentaron una mayor disminución de los síntomas positivos a corto plazo y los síntomas negativos a largo plazo, pero cuando se tomó la sintomatología global no hubo diferencias en los efectos. En la dimensión laboral se encontró aumento en las horas de trabajo y mejoría de la actitud de los pacientes sometidos a la intervención. A pesar de la baja calidad de la evidencia que puede sobreestimar el efecto de la intervención, los resultados de los estudios que sugieren una posible eficacia de la TCC para prevenir recaídas y hospitalizaciones, hicieron que se considerara que debía recomendarse dentro de la atención del paciente con esquizofrenia. Adicionalmente, se tuvieron en cuenta los valores y preferencias de los pacientes y sus

familiares, quienes manifestaron la necesidad de intervenciones adicionales al manejo farmacológico porque daban cuenta de su integralidad como personas y podrían ser útiles para las necesidades que surgen ante la presencia de una enfermedad crónica, que genera incapacidad, estigma y grandes cargas de ansiedad tanto en quienes la sufren como en sus familias.

Recomendaciones

A los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia se les debe ofrecer manejo psicoterapéutico según las características clínicas y necesidades del paciente, las cuales se determinan mediante la evaluación clínica. **(Recomendación fuerte)**

Entre las modalidades psicoterapéuticas para el manejo de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia se recomienda ofrecer terapia cognitivo conductual. **(Recomendación fuerte)**

Nota: No hay evidencia suficiente para recomendar las psicoterapias de orientación psicodinámica, terapia de adherencia, consejería y terapia de apoyo para el manejo del paciente adulto con esquizofrenia.

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 (COLCIENCIAS), por el financiamiento 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, Maria 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

1. Witaj P, Anczewska M, Chrostek A, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):193.
2. Segarra R, Gutierrez M, Eguíluz I. Curso y pronóstico de la esquizofrenia: De los primeros episodios a los estados de defecto. En: Vallejo J, Leal C, editores. *Tratado de Psiquiatría*. 1 era Ed. Ars Medica; 2005. p. 973-97.
3. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1206-27.
4. Hellewell J. The long term treatment of schizophrenia: effect on patients lives. *BioMed Cent*. 2006;5 Suppl 1:S40.
5. National Collaborating Center for Mental Health. En: *Psychological therapy and psychosocial interventions in the treatment and management of schizophrenia*. Schizophrenia The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secundary care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2010. p. 243-327.
6. Turkington D, Dudley R, Warman DM, Beck AT. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: a review. *J Psychiatr Pract*. 2004;10(1):5-16.
7. Rathod S, Phiri P, Harris S, Underwood C, Thagadur M, Padmanabi U, et al. Cognitive behaviour therapy for psychosis can be adapted for minority ethnic groups: a randomised controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;143(2-3):319-26.
8. Gray R, Leese M, Bindman J, Becker T, Burt L, David A, et al. Adherence therapy for people with schizophrenia European multicentre randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;189(6):508-14.
9. Buckley LA, Pettit TA, Adams CE. Supportive therapy for schizophrenia. The Cochrane Collaboration. En: Buckley LA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [citado 15 de junio de 2013]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004716.pub3>.
10. Malmberg L, Fenton M, Rathbone J. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1996 [citado 22 de noviembre de 2013]; Recuperado a partir de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001360/Abstract>.
11. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Schizophrenia guidelines across the world: a selective review and comparison. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2011;23(4):379-87.
12. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2005;187: 248-55.
13. 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>
14. NICE. CG82 Schizophrenia (update): full guideline [Internet]. NICE. [citado 3 de mayo de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/>
15. 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>
16. Klingberg S, Wittorf A, Fischer A, Jakob-Deters K, Buchkremer G, Wiedemann G. Evaluation of a cognitive behaviourally oriented service for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(5):340-50.
 17. National Collaborating Center for Mental Health. En: Psychological therapy and psychosocial interventions in the treatment and management of schizophrenia. Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2010.
 18. Tsang, Wong TKHWH. The effects of a compliance therapy programme on Chinese male patients with schizophrenia. *Asian J Nurs Stud*. 2005;8(2):47-61.
 19. Staring ABP, Van der Gaag M, Koopmans GT, Selten JP, Van Beveren JM, Hengeveld MW, et al. Treatment adherence therapy in people with psychotic disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2010;197(6):448-55.
 20. Tarrier N, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E, Gledhill A, Haddock G, et al. Randomized controlled trial of intensive cognitive behavioural therapy for patients with chronic schizophrenia. *Br Med J*. 1998;317:303-7.
 21. Tarrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioural therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. *Br J Psychiatry*. 1999;174:500-4.
 22. Lincoln TM, Ziegler M, Mehl S, Kesting M-L, Lüllmann E, Westermann S, et al. Moving from efficacy to effectiveness in cognitive behavioral therapy for psychosis: a randomized clinical practice trial. *J Consult Clin Psychol*. 2012;80(4):674-86.
 23. Barrowclough C, Haddock G, Lobban F, Jones S, Siddle R, Roberts C, et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;189:527-32.
 24. Garety P, Fowler D, Freeman D, Bebbington P, Dunn G, Kuipers E. A randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy and family intervention for the prevention of relapse and reduction of symptoms of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2008;192:412-23.
 25. Kuipers E, Garety P, Fowler D, Dunn G, Freeman D, Bebbington P, et al. London East-Anglia randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy for psychosis: I Effects of treatment phase. *Br J Psychiatry*. 1997;171:319-27.
 26. Startup M, Jackson M, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med*. 2004;34:413-22.
 27. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TRE, Nur U, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. *Schizophr Res*. 2008;98(1-3):1-7.
 28. Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, Power K, Norrie J. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12 month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med*. 2003;33(3):419-31.
 29. Malik N, Kingdon D, Pelton J, Mehta R, Turkington D. Effectiveness of brief cognitive-behavioral therapy for schizophrenia delivered by mental health nurses: relapse and recovery at 24 months. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):201-7.
 30. Lysaker PH, Davis LW, Bryson GJ, Bell MD. Effects of cognitive behavioral therapy on work outcomes in vocational rehabilitation for participants with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2009;107(2-3):186-91.
 31. Schulz M, Gray R, Spiekermann A, Abderhalden C, Behrens J, Driessen M. Adherence therapy following an acute episode of schizophrenia: a multi-centre randomised controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):59-63.