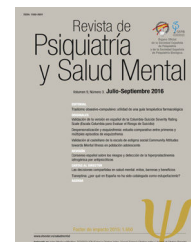




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: proyecto Rethinking



Benedicto Crespo-Facorro^{a,*}, Miguel Bernardo^b, Josep Maria Argimon^c, Manuel Arrojo^d, Maria Fe Bravo-Ortiz^e, Ana Cabrera-Cifuentes^f, Julián Carretero-Román^g, Manuel A. Franco-Martín^h, Paz García-Portillaⁱ, Josep Maria Haro^j, José Manuel Olivares^k, Rafael Penadés^l, Javier del Pino-Montes^m, Julio Sanjuánⁿ y Celso Arango^o

^a Departamento de Medicina y Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, CIBERSAM, Santander, España

^b Unidad de Esquizofrenia, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España

^c Servicio Catalán de la Salud (CatSalut), Barcelona, España

^d Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^e Área de Psiquiatría, Psicología Clínica y Salud Mental, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^f Asociación Madrileña de Amigos y Familiares de Personas con Esquizofrenia, Madrid, España

^g Asociación Nacional de Enfermería de Salud, España

^h Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

ⁱ Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Oviedo, España

^j Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

^k Unidad de Psiquiatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

^l Unidad de Esquizofrenia, Hospital Clínic Barcelona, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

ⁿ Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^o Servicio de Psiquiatría del Niño y Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2016; aceptado el 20 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 22 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Síntomas negativos;
Adherencia;

Resumen La esquizofrenia es un síndrome clínicamente heterogéneo que afecta a múltiples dimensiones vitales del individuo. Su tratamiento requiere un abordaje multidimensional en el que se deberían tener en cuenta la eficacia (la capacidad de una intervención para obtener el resultado pretendido en condiciones ideales), la efectividad (el grado en que se obtiene el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crespob@unican.es (B. Crespo-Facorro).

Conciencia de enfermedad;
Antipsicóticos

efecto pretendido en condiciones de la práctica clínica habitual) y la eficiencia (el valor de la intervención con respecto al coste para el individuo o la sociedad). En una primera fase, un grupo de 90 expertos nacionales de todos los ámbitos, desde una perspectiva multidimensional y multidisciplinar de la enfermedad, definieron los conceptos de eficacia, efectividad y eficiencia en torno a 7 dimensiones clave: síntomas; comorbilidades; recaídas y adherencia; conciencia de enfermedad y experiencia subjetiva; cognición; calidad de vida, autonomía y capacidad funcional, e inclusión. Las principales conclusiones de esta fase se presentan en este trabajo. © 2016 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psychosis;
Negative symptoms;
Adherence;
Insight;
Antipsychotics

Effectiveness, efficiency and efficacy in the multidimensional treatment of schizophrenia: Rethinking project

Abstract Schizophrenia is a clinically heterogeneous syndrome affecting multiple dimensions of patients' life. Therefore, its treatment might require a multidimensional approach that should take into account the efficacy (the ability of an intervention to get the desired result under ideal conditions), the effectiveness (the degree to which the intended effect is obtained under routine clinical practice conditions or settings) and the efficiency (value of the intervention as relative to its cost to the individual or society) of any therapeutic intervention. In a first step of the process, a group of 90 national experts from different areas of health-care and with a multidimensional and multidisciplinary perspective of the disease, defined the concepts of efficacy, effectiveness and efficiency of established therapeutic interventions within 7 key dimensions of the illness: symptomatology; comorbidity; relapse and adherence; insight and subjective experience; cognition; quality of life, autonomy and functional capacity; and social inclusion and associated factors. The main conclusions and recommendations of this stage of the work are presented herein.

© 2016 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La esquizofrenia (trastornos del espectro esquizofrénico) es el trastorno psicótico más frecuente dentro de los síndromes psicóticos no afectivos, recogidos en el DSM 5 bajo el epígrafe de «Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos» y que incluye: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico secundario a una enfermedad médica, catatonía asociada a una enfermedad médica y trastorno psicótico no especificado.

Se trata de un síndrome clínicamente heterogéneo que afecta habitualmente a múltiples dimensiones vitales del individuo, que se inicia frecuentemente al final de la adolescencia o principio de la edad adulta, y que se asocia a un deterioro funcional progresivo en un porcentaje importante de casos, especialmente en aquellos en los que el tratamiento requerido no se realiza de manera óptima. La prevalencia anual es del 0,3% y la incidencia anual de 0,8 casos por 10.000 habitantes, lo que representa aproximadamente 4.000 casos nuevos diagnosticados de esquizofrenia al año en España¹.

De acuerdo con el *Global Burden of Disease Study 2010*, los trastornos mentales suponen un 7,4% de la carga de enfermedad a nivel mundial en términos de años de vida ajustados por discapacidad (183,9 millones de AVAD); la esquizofrenia se considera causante de un 7,4% de esa carga de enfermedad asociada a los trastornos mentales². El coste económico es un parámetro que empieza a reconocerse de forma creciente en las políticas sanitarias y de planificación

en la investigación. Para lograr la reducción de los costes indirectos, que son la mayoría de los costes asociados a los trastornos mentales en términos sociales, laborales, familiares y personales, debe valorarse incrementar los costes directos, algo que es esencial a medio y largo plazo, al margen de una mayor y mejor inversión sociosanitaria a corto plazo para disminuir los altos niveles de discapacidad asociados a la enfermedad³.

La tasa de mortalidad de las personas con esquizofrenia duplica la de la población general⁴⁻⁶. La expectativa de vida de los hombres y las mujeres con esquizofrenia es 15 y 12 años, respectivamente, más corta que la de las personas sin esquizofrenia⁷.

Hoy en día existe un acuerdo creciente sobre la influencia que tiene en el pronóstico de la enfermedad el desarrollo de tratamientos intensivos desde las fases iniciales, que, más allá de la elección del antipsicótico para el tratamiento inicial, abordan de manera amplia las diferentes necesidades de los pacientes y sus familias⁸. Un diagnóstico y tratamiento global y óptimo temprano de la esquizofrenia puede reducir el riesgo de discapacidad y aumentar las posibilidades de recuperación funcional del paciente. El tratamiento de la esquizofrenia requiere un abordaje multidimensional, en el que se deberían tener en cuenta los siguientes parámetros: la eficacia (la capacidad de una intervención para obtener el resultado pretendido en condiciones ideales), la efectividad (el grado en que se obtiene el efecto pretendido en condiciones de la práctica clínica habitual) y la eficiencia (el valor de la intervención con respecto al coste para el

individuo o la sociedad). En este contexto, en el que la evidencia demuestra la relevancia que la implementación y el desarrollo de abordajes terapéuticos optimizados tiene sobre la evolución de la enfermedad^{9,10}, es en el que surge el movimiento Rethinking.

Objetivos y metodología

Rethinking representa una iniciativa que persigue, como objetivo principal, el elaborar unas recomendaciones de expertos sobre aquellos aspectos terapéuticos fundamentales para el mejor tratamiento y cuidado en el mundo real de los pacientes con esquizofrenia y de sus cuidadores. Para ello, se plantearon 2 objetivos concretos: 1) evaluar la eficacia, efectividad y eficiencia de los abordajes terapéuticos que actualmente se llevan a cabo en nuestro entorno clínico, y 2) identificar aquellas necesidades no cubiertas en el tratamiento de la enfermedad y, por lo tanto, proponer acciones concretas de mejora para el cuidado y tratamiento de los pacientes y cuidadores. Para acometer estos objetivos se diseñó una metodología de investigación que se inició con la formación de un comité científico multidisciplinar (psiquiatras, gestores, representantes de asociaciones de pacientes, representantes de sociedades científicas) a partir de la selección de 90 reconocidos expertos nacionales con experiencia en el tratamiento de la esquizofrenia, que aportaban una visión multidimensional y multidisciplinar de la enfermedad, los cuales se comprometieron a compartir su experiencia en aras de alcanzar unas recomendaciones finales en los asuntos de interés.

Este grupo de expertos fue seleccionado de acuerdo con su reconocimiento profesional en el área de interés y con el grado de experiencia e implicación en el tratamiento de personas con esquizofrenia en escenarios clínicos habituales. Fueron considerados e incluidos profesionales y colectivos de diversos ámbitos que están directamente implicados en el cuidado y tratamiento de personas con esquizofrenia y de sus cuidadores: psiquiatras, psicólogos, enfermería de salud mental, especialistas en economía de la salud, gestores sanitarios, representantes de sociedades científicas y asociaciones de pacientes y familiares de pacientes (anexo).

El comité científico, en una primera reunión de trabajo y mediante una discusión razonada en grupo, definió la metodología de trabajo global para afrontar el proyecto y planteó 7 dimensiones específicas de la enfermedad sobre las que poder trabajar los objetivos propuestos. Estas dimensiones fueron: síntomas; comorbilidades; recaídas y adherencia; conciencia de enfermedad y experiencia subjetiva; cognición; calidad de vida, autonomía y capacidad funcional, e inclusión.

Los conceptos de eficacia, efectividad y eficiencia fueron específicamente definidos y analizados en relación con esas 7 dimensiones clave por el comité científico. Se formaron grupos de trabajo integrados por expertos de diferentes disciplinas. A cada grupo de trabajo se le asignó una dimensión y además se establecieron parejas para que valoraran, evaluaran y consensuaran los conceptos de eficacia, efectividad y eficiencia en cada una de ellas. Para llevar a cabo esta investigación se procedió a una revisión científica crítica y contrastada para responder a los temas propuestos. En una reunión en la que participaron todos los expertos, se pusieron en común las conclusiones alcanzadas por cada grupo

con el objetivo de elaborar un documento general en el que se recogieran de manera detallada y sistemática la evidencia, las sugerencias de acción y las conclusiones alcanzadas por el panel de expertos en relación con cada una de las dimensiones clínicas examinadas y analizadas. Los panelistas trabajaron y discutieron de manera interactiva mediante la compartición de sus opiniones razonadas y de su compromiso en reconsiderar alguna de ellas atendiendo a los comentarios, argumentos o sugerencias del resto de panelistas para poder establecer las conclusiones finales.

El movimiento Rethinking continuó en una segunda fase durante el 2015, con la profundización en las necesidades no cubiertas que se encuentran los profesionales en el día a día a la hora de abordar el tratamiento de la persona con esquizofrenia y así promover e implementar áreas de mejora. Como consecuencia del análisis realizado en la primera parte, se consideró necesario incluir a representantes de la enfermería en salud mental por su relevancia en muchos de los procesos terapéuticos. En el documento final se destaca de manera específica aquellas estrategias de intervención relevantes y a la vez realizables, que el grupo de expertos recomiendan de una manera consensuada para mejorar la atención y el cuidado de los pacientes y cuidadores. Los resultados alcanzados tuvieron una aprobación mayoritaria por parte del grupo de expertos, aunque pudieron existir divergencias en temas específicos por parte de una minoría del panel.

Resultados

De esta manera, en este artículo presentamos las principales reflexiones y conclusiones alcanzadas después del trabajo realizado durante estos años por el panel de expertos en aras de definir y describir una serie de actuaciones que mejoren la eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento actual de la esquizofrenia en nuestra sociedad.

Síntomas

Los síntomas son los determinantes del diagnóstico y, junto con la funcionalidad, el aspecto que mayor peso tiene en la elección del tratamiento y en el pronóstico de los pacientes.

Los síntomas positivos son cardinales en el diagnóstico de la enfermedad¹¹, siendo los más frecuentes las alucinaciones (68%), los delirios (65%) y la desorganización conceptual (50%)¹². Para su valoración contamos con un buen número de instrumentos validados, tanto generales (por ej., Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica [BPRS]¹³, Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia [PANSS]^{14,15}, Escala para la Evaluación de los Síntomas Positivos [SAPS])¹⁶ como específicas para distintos síntomas (por ej., Escala de Evaluación de las Alucinaciones Auditivas [PSYRATS]^{17,18}). La eficacia de los antipsicóticos de primera y segunda generación sobre estos síntomas es similar, proporcionando mejores resultados si se asegura un buen cumplimiento terapéutico¹⁹. Por otro lado, la terapia cognitivo-conductual adaptada para pacientes con síntomas positivos persistentes ha demostrado ser una intervención útil, aunque el tamaño del efecto observado en los ensayos clínicos es, en el mejor de los casos, moderado²⁰.

Es destacable como en la práctica clínica, a pesar de la utilidad que puede tener para la objetivación del estado

clínico de los pacientes, el uso rutinario de dichas escalas es mínimo, restringiéndose su uso a entornos de investigación.

En la actualidad, existe cierta controversia respecto a si se deben incluir en la dimensión positiva los síntomas de desorganización (pensamiento, lenguaje, comportamiento)²¹ o por el contrario deben constituir una dimensión independiente²². Desde el punto de vista de su evaluación, no existen instrumentos psicométricos específicos validados al español. Su evaluación recae, por tanto, en los ítems de las escalas de síntomas positivos tales como la PANSS y la SAPS, y en el ítem de la Escala de gravedad de los síntomas de las dimensiones de psicosis, evaluada por el clínico²³.

Los síntomas negativos están presentes en el 58% de los pacientes durante el primer episodio²⁴. Son mejores predictores de la evolución que los síntomas positivos^{25,26} y, junto con los síntomas cognitivos, tienen un elevado impacto sobre el funcionamiento, los hábitos de vida y la salud somática²⁷. Se han elaborado múltiples baterías y escalas para la evaluación de la psicopatología de los síntomas negativos, destacando entre otras las siguientes escalas: Escala Breve para Síntomas Negativos (BNSS)²⁸, la Entrevista para la Evaluación Clínica de los Síntomas Negativos (CAINS)^{29,30}, el Inventario para la Esquizofrenia Deficitaria (SDS)^{31,32} o la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)^{33,34}. Existen también escalas como la PANSS, que miden en algunos de sus apartados síntomas negativos, u otras que valoran síntomas negativos secundarios como los síntomas motores (por ej., con la Escala de Simpson-Angus modificada³⁵).

Entre las limitaciones que tenemos a la hora de evaluar la eficacia de los antipsicóticos sobre este tipo de síntomas destacan la dificultad que existe en los ensayos clínicos para diferenciar entre los síntomas negativos primarios —relacionados directamente con la fisiopatología de la esquizofrenia—, y los secundarios a la sintomatología psicótica, afectiva, enfermedades concomitantes o efectos secundarios de algunos fármacos. El motivo principal es que las escalas habitualmente empleadas tanto en investigación como en clínica no tienen capacidad para identificar esta sintomatología adecuadamente, dando lugar a una infra o sobreinclusión de síntomas y evaluación comportamental en lugar de experiencial³⁶. No existen fármacos que hayan demostrado eficacia para síntomas negativos primarios^{26,37} y, aún más, parece que los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos, como los antipsicóticos, pueden producir sintomatología negativa en personas sanas³⁸. Aunque las intervenciones psicosociales han sido más estudiadas para el manejo de los síntomas positivos, hay algunas pruebas de que la terapia cognitivo-conductual, el entrenamiento en habilidades sociales, y las intervenciones combinadas se asocian a un mantenimiento de la mejoría de los síntomas negativos de más de 6 meses; existen, no obstante, bastantes cuestiones por aclarar respecto a estas intervenciones, como es el hecho de si los tratamientos combinados pueden producir una mejoría mayor y más duradera³⁹⁻⁴¹. No existe en la actualidad ningún abordaje farmacológico que haya sido aprobado para el tratamiento de los síntomas negativos primarios, mostrando una importante necesidad sin cubrir en esta área de tratamiento⁴². Los resultados de eficacia de algunos nuevos tratamientos que tienen como objetivo de acción incrementar la neurotransmisión glutamatérgica, y que se asocian a los antipsicóticos, fueron prometedores en fase II, aunque los estudios de fase

III no confirmaron dichos resultados^{43,44}. Los síntomas negativos secundarios a síntomas positivos, a síntomas depresivos o al tratamiento antipsicótico, sí serían susceptibles de tratamientos específicos.

Los síntomas afectivos de la esquizofrenia han recibido poca atención, a pesar de que un 25-30% de los pacientes presentan depresión pospsicótica⁴⁵. El diagnóstico es difícil, en especial el diagnóstico diferencial con los síntomas negativos. Para su evaluación contamos con la escala para Evaluación de la Depresión de Calgary^{46,47}. Los datos de eficacia y efectividad de los antipsicóticos sobre estos síntomas son escasos y sugieren una eficacia limitada, aunque probablemente mayor para algunos antipsicóticos de segunda generación⁴⁸. Con respecto a los síntomas maníacos, se sabe que su presencia contribuye al pronóstico de la esquizofrenia. Es más, el DSM-5 en su deconstrucción de la enfermedad incluye la manía en su Escala de gravedad de los síntomas de las dimensiones de psicosis, evaluada por el clínico²³. Otro instrumento que se ha utilizado para evaluar los síntomas maníacos en la esquizofrenia es la escala de Evaluación de la Manía de Young⁴⁹, si bien su validez para la evaluación en pacientes con esquizofrenia ha sido escasamente evaluada⁵⁰.

Hasta dos terceras partes de los pacientes con esquizofrenia que no han recibido tratamiento presentan síntomas motores⁵¹. Los síntomas motores son también frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos, con diferencias entre los distintos fármacos⁵². Para su evaluación se dispone de varias escalas como la Escala de Simpson Angus (SAS)³⁵, la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS)⁵³, la Escala para la Evaluación de la Acatisia de Barnes (BARS)⁵⁴. Prácticamente no existen estudios de eficacia que guíen el tratamiento de estos síntomas. Las 2 situaciones de mayor gravedad son la catatonía y la discinesia tardía. Para la catatonía pueden utilizarse las benzodiacepinas y la terapia electroconvulsiva⁵⁵. Para la discinesia tardía las alternativas terapéuticas proporcionan resultados muy limitados.

La prevalencia de suicidio consumado en pacientes con esquizofrenia es del 4,9%⁵⁶ y la mayor proporción de suicidios ocurre durante los 2 primeros años desde el inicio de la enfermedad⁵⁷. Para la evaluación del riesgo de suicidio se puede emplear la Escala de Intentos Suicidas de Beck (BSIS)⁵⁸ o la Escala de Evaluación de la Gravedad del Suicidio de Columbia (CSSRS)⁵⁹. El tratamiento preventivo del riesgo de suicidio ha sido escasamente investigado y actualmente solo un tratamiento farmacológico, la clozapina, se considera eficaz y efectivo^{60,61}. Para el manejo del riesgo de suicidio es importante, además, el tratamiento de comorbilidades como la depresión o los trastornos por uso de sustancias.

Junto con el riesgo de suicidio, en algunos casos los pacientes con esquizofrenia pueden presentar conductas agresivas. Es importante destacar que las personas con esquizofrenia estabilizada psicopatológicamente no presentan conductas violentas con más frecuencia que la población general⁶²⁻⁶⁴. Las conductas agresivas son más frecuentes antes del diagnóstico y tienen como factores de riesgo los síntomas positivos, la comorbilidad con los trastornos por abuso de sustancias, la falta de adherencia al tratamiento, una reagudización reciente, antecedentes estresantes vitales en la infancia y los rasgos psicopáticos de la personalidad^{62,65}. El instrumento de evaluación validado

más utilizado es la Escala de Agresividad Manifiesta (OAS)⁶⁶. La aproximación terapéutica dependerá de las vías que llevan a estas conductas agresivas; si la agresividad está relacionada con los síntomas psicóticos, clozapina es un tratamiento eficaz, pero si estas conductas dependen, por ejemplo, de la presencia de comorbilidad con un trastorno por abuso de sustancias, pueden requerir otros fármacos o intervenciones psicosociales⁶⁷. Respecto al tratamiento de las conductas agresivas, cabe indicar que tanto los antipsicóticos de primera como de segunda generación son eficaces, y la clozapina parece especialmente útil en el manejo de estos pacientes⁶⁷.

Se han detectado múltiples necesidades no cubiertas en relación con la sintomatología de la esquizofrenia que afectan a la eficacia, efectividad y eficiencia. La persistencia de síntomas de muchas de estas dimensiones en una proporción importante de pacientes sintomáticos, después de la instauración de tratamientos, en especial de los síntomas negativos o cognitivos, o resistencia al tratamiento de síntomas positivos, aboga por la necesidad de tratamientos más eficaces y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas con distintos mecanismos de acción^{26,68,69}. La terapia cognitivo-conductual podría ser eficaz en determinados síntomas y puede dar lugar a una reducción sustancial de las recaídas, mejorar la adaptación del paciente a su entorno y su funcionamiento global, aunque metaanálisis recientes no demuestran una mayor eficacia para este tipo de terapia que para otras intervenciones menos sofisticadas y demandantes^{70,71}. Es necesario realizar más estudios de la efectividad y eficiencia de la combinación de psicofarmacología con distintas intervenciones psicosociales.

La mayor parte de la investigación sobre los resultados de intervenciones farmacológicas en la esquizofrenia, se ha centrado más en la mejoría de la sintomatología (en especial, los síntomas positivos) y no en la traducción que tiene esa mejoría en la funcionalidad y calidad de vida del paciente. Además, la variable cumplimiento terapéutico no ha recibido la atención necesaria y esta variable afecta a muchos de los síntomas evaluados en los estudios. Se necesitan más ensayos clínicos pragmáticos que respondan a preguntas clínicas más centradas en los síntomas no solo positivos (necesidad de mejorar los tratamientos para los síntomas negativos primarios) y que permitan la evaluación de los resultados en las condiciones de la vida real. Estos estudios deberían incluir medidas de coste-efectividad.

Comorbilidades en la esquizofrenia

Asumiendo como objetivo terapéutico la remisión y/o la recuperación, el tratamiento de la esquizofrenia debe ir más allá del manejo exclusivamente de la psicosis, abarcando también la salud general.

Desde el punto de vista de la salud física, las comorbilidades más frecuentes son las relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular y metabólico⁷²⁻⁷⁴. No obstante, se deben tener en cuenta otras comorbilidades médicas como los problemas bucodentales, la osteoporosis o el tromboembolismo pulmonar, por citar algunos, que también pueden estar presentes con mayor frecuencia en estos pacientes. Aunque se asocia a otras comorbilidades como el trastorno por angustia o el trastorno por estrés postraumático, las

comorbilidades mentales más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia son el trastorno obsesivo compulsivo (prevalencia 3,5-46%), los trastornos por abuso de sustancias (prevalencia vital 47%), y la depresión (prevalencia vital 81%)⁷⁵.

El diagnóstico, en especial el diagnóstico precoz, de las comorbilidades físicas continúa siendo una importante área de mejora en el manejo de estos pacientes por parte de todos los agentes implicados (paciente, médico de atención primaria y psiquiatra). El «Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica»⁷⁶ ha tenido un impacto muy limitado en la práctica clínica⁷⁷; desafortunadamente, esta falta de seguimiento de las guías del manejo de psicofármacos se extiende a otras especialidades⁷⁸. Es necesaria la puesta en marcha de programas de promoción de la salud y prevención en personas con esquizofrenia que lleven aparejados una mayor coordinación entre las redes asistenciales y una evaluación de su eficacia, efectividad y eficiencia, dado que la información disponible indica una clara falta de evidencias a este respecto⁷².

La presencia de comorbilidades físicas en el paciente con un trastorno mental incrementa los costes. En concreto, la esquizofrenia se asocia con unos costes por caso más elevados que la depresión, en parte debido a que tiene un riesgo más elevado de presentar comorbilidades físicas⁷⁹. Este es un factor fundamental que no ha sido tenido en cuenta a la hora de valorar no solo la eficiencia, sino también la efectividad y eficacia de los tratamientos de la esquizofrenia.

Del mismo modo que acabamos de señalar para el diagnóstico, el tratamiento de las comorbilidades, físicas o mentales, requiere en algunos casos del desarrollo de intervenciones específicas (por ejemplo, el tratamiento para el abuso de cannabis, tabaquismo, hábitos saludables) y de una evaluación prospectiva de la utilidad y el valor de estas intervenciones, todo ello con un enfoque centrado en el paciente. Los resultados iniciales de algunos ensayos clínicos pragmáticos sugieren que este tipo de medidas podrían ser eficaces y coste-eficientes⁸⁰.

En conclusión, la presencia de comorbilidades es una de las áreas de la esquizofrenia menos desarrollada que influye en la eficacia, efectividad y eficiencia del tratamiento de la esquizofrenia. Es necesario desarrollar programas de educación y concienciación para que pacientes, médicos de atención primaria y psiquiatras comprendan la relevancia de mejorar la salud física, sobre todo disminuir los factores de riesgo cardiovascular y metabólico. Mejorar los hábitos de vida y contrarrestar los efectos secundarios de los tratamientos mediante programas de intervención específicos son factores críticos en este sentido. La realidad clínica y la evidencia científica muestran la necesidad de establecer un abordaje integral de salud en los pacientes como forma de alcanzar una recuperación funcional.

Adherencia al tratamiento y recaídas

La adherencia se define como el grado en que el comportamiento de una persona en cuanto al seguimiento del tratamiento prescrito (tratamiento farmacológico, psicoterapia, cambios en el estilo de vida, etc.) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de la

asistencia sanitaria. Una adherencia parcial o el abandono completo del tratamiento es frecuente en general en los trastornos mentales graves; se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes con esquizofrenia dejan de tomar habitualmente el 30% o más de la medicación prescrita^{81,82}. La falta de adherencia se asocia con consecuencias clínicas graves (mayor riesgo de recaídas, suicidio o conductas agresivas, entre otras) y unos costes elevados, tanto monetarios como de recursos psicosociales^{83,84}.

En general, la falta de adherencia es de relevancia extraordinaria en todas las enfermedades crónicas. Se calcula que entre el 33 y el 69% de todos los ingresos hospitalarios en los Estados Unidos son debidos a la falta de adherencia⁸⁵. La habilidad de los clínicos y los cuidadores informales para abordar esta problemática es limitada. Iniciativas que permitan mejorar la adherencia son claves para el progreso hacia planes de tratamiento más efectivos e integrales.

La evaluación de la adherencia se puede realizar con métodos directos, como la determinación plasmática del fármaco o sus metabolitos, o métodos indirectos, como el recuento de medicación, la entrevista con el paciente o la utilización de cuestionarios, aunque el único validado en España es el de Morisky-Green^{86,87}; la recomendación es utilizar ambos métodos de evaluación ya que proporcionan información complementaria. Los factores más importantes asociados a la falta de adherencia son la falta de conciencia de enfermedad, los antecedentes de falta de adherencia, la presencia de un trastorno por abuso de sustancias, la falta de eficacia o la mala tolerabilidad del tratamiento antipsicótico, la falta de apoyo familiar, la actitud crítica y la estigmatización por parte de la familia⁸⁸⁻⁹⁰. Las posibles estrategias para mejorar el cumplimiento incluyen: 1) estrategias farmacológicas, seleccionando el fármaco en función de su perfil de efectos adversos, posología y preferencias del paciente, utilizando antipsicóticos intramusculares de acción prolongada, y evitando la politerapia, y 2) estrategias no farmacológicas, como la psicoeducación, potenciar la alianza terapéutica mediante técnicas de decisiones compartidas con el paciente y la terapia asertiva comunitaria, que se han mostrado como eficaces, efectivas y posiblemente eficientes^{91,92}. En ensayos clínicos aleatorizados se ha observado que la intervención precoz con terapia familiar reduce la gravedad de los síntomas y mejora el acceso y cumplimiento del tratamiento; por su parte, la intervención precoz con terapia cognitivo-conductual reduce la gravedad de los síntomas, con un escaso impacto en las recaídas y los ingresos hospitalarios⁹³.

No existe una definición de recaída universalmente aceptada. La más frecuentemente utilizada en las publicaciones es la hospitalización, aunque se han utilizado otras muchas que incluyen puntuaciones de escalas, subescalas o ítems, cambios comportamentales u otros criterios operativos como los de Csernansky y Andreasen⁹⁴. Entre los factores precipitantes de recaídas destacan la mala adherencia al tratamiento, el estrés ambiental, la depresión, el abuso de sustancias y los antecedentes de recaídas⁹⁴⁻⁹⁶, y entre los factores protectores, una buena adherencia al tratamiento, una duración de la psicosis no tratada menor de 60 días y la buena respuesta al tratamiento⁹⁷. Estudios recientes muestran la efectividad de mantener un tratamiento antipsicótico con dosis mínimas eficaces para la prevención

de recaídas como tratamiento de mantenimiento^{98,99}. No obstante, se requieren más estudios de tratamiento de mantenimiento en comparación con la retirada de la medicación antes de que se pueda concluir que la mejor estrategia terapéutica en los pacientes con esquizofrenia tras un episodio psicótico agudo es el tratamiento de mantenimiento indefinido.

Las recaídas tienen consecuencias clínicas y socioeconómicas relevantes. Desde el punto de vista clínico, se ha estimado que dos tercios de los pacientes tienen una recaída y, de aquellos que recaen, uno de cada 6 no remite del episodio¹⁰⁰. Los costes de las recaídas, definidas como hospitalizaciones, son elevados ya que suponen el 38,5% de los costes totales de la esquizofrenia, solo superados por el coste de los cuidados informales (47%), y muy por encima del coste farmacéutico (12,8%)¹⁰¹.

Conciencia de enfermedad (*insight*) y experiencia subjetiva

La ausencia de conciencia de la enfermedad (*insight*) y la experiencia subjetiva es un aspecto clave en el pronóstico de la psicosis¹⁰². El déficit de *insight* sobre la existencia de una enfermedad crónica que necesita un tratamiento constituye una manifestación no específica pero sí característica de la psicosis; es un fenómeno complejo y multidimensional que comprende el reconocimiento de tener una enfermedad (lo que se ha denominado *insight* cognitivo) y la conciencia de los síntomas clínicos y de la necesidad de tratamiento (el denominado *insight* clínico)¹⁰³. El *insight de enfermedad* es con frecuencia un indicador de estado y no de rasgo, y, por tanto, un factor modificable, lo que resulta relevante ya que es un factor predictor importante de funcionamiento tras un primer episodio psicótico^{104,105}. Las experiencias subjetivas son aquellas relacionadas con la identificación de los aspectos propiamente subjetivos de los estados mentales en los que se encuentra el paciente y que precisan del propio sujeto para ser identificados; hay que distinguir entre la experiencia subjetiva con la toma de antipsicóticos y la experiencia subjetiva como situación vital, más cercana a la dimensión de calidad de vida.

La evaluación tanto del *insight* como de la experiencia subjetiva con la medicación dependerá del tipo de intervención terapéutica. Si el objetivo es evaluar la respuesta a la medicación, el *insight* puede ser evaluado mediante la Escala de *Insight* (IS) de Birchwood^{106,107} o mediante la Escala de No Conciencia del Trastorno Mental (SUMD)¹⁰⁸. Si el objetivo es la evaluación de los tratamientos psicosociales, la recomendación es utilizar la Escala de *Insight* Cognitivo de Beck (BCIS)^{109,110} o el Cuestionario de Creencias Personales (PBIQ-R)¹¹¹. De forma similar, para la evaluación de la experiencia subjetiva con el tratamiento, la recomendación sería utilizar el Inventario de Actitudes hacia la Medicación (DAI-30 o la versión abreviada DAI-10)¹¹²⁻¹¹⁴ si el objetivo es la evaluación del tratamiento farmacológico, o la Escala del Bienestar Subjetivo con Neurolépticos (SWN-K)^{115,116} para evaluar intervenciones psicosociales.

Existen pocos estudios evaluables sobre el efecto de la medicación antipsicótica sobre el *insight* con resultados no concluyentes¹¹⁷. Respecto a intervenciones psicosociales, se han evaluado el fomento del apoyo y las relaciones

sociales, la rehabilitación vocacional, la terapia cognitivo-conductual, la terapia de intervenciones motivacionales dirigidas a incrementar la adherencia, el entrenamiento en habilidades sociales, la autoobservación mediante video e intervenciones integrales¹¹⁷. En general, estas intervenciones proporcionan un efecto modesto sobre la modificación del *insight*, con gran heterogeneidad de los resultados¹¹⁷. Por otra parte, no hay aún evidencia suficiente que demuestre que la mejora del *insight* se asocie a unos mejores resultados de salud para el individuo, por lo que serían necesarios estudios a este respecto.

Cognición

En la esquizofrenia están afectados, ya desde las fases iniciales de la enfermedad, fundamentalmente 7 dominios de la cognición: la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal y visual, el razonamiento y la resolución de problemas^{11,118}. Como consecuencia de ello los pacientes ven afectados su productividad, calidad de vida y funcionamiento social. Se considera, por tanto, importante la evaluación del déficit de funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia, en especial en el momento del debut, en pacientes con un curso recurrente o refractario, o en aquellos que se quejan de molestias amnésicas o con un deterioro funcional. Para la evaluación de la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia existen múltiples instrumentos¹¹⁹ que incluyen baterías neuropsicológicas completas como el MATRICS, desarrolladas para su uso fundamentalmente en ensayos clínicos, o instrumentos que han sido validados en nuestro medio como la Escala Breve para evaluar el Deterioro Cognitivo en Pacientes Psiquiátricos (SCIP)^{120,121} o la Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo (BADS)^{122,123}. También se han desarrollado instrumentos de entrevista cognitiva, como la *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (SCoRS)¹²⁴, que pueden ayudar a valorar el nivel de trastorno cognitivo del paciente y que se están utilizando en los ensayos clínicos para la evaluación de intervenciones dirigidas a este nivel. Sin embargo, se necesitan instrumentos más pragmáticos que permitan un cribado de los trastornos cognitivos en el paciente con esquizofrenia.

El estudio de las variables que pueden mediar en la cognición, tanto en el funcionamiento cognitivo general como en la cognición social, ha sido muy limitado, con estudios de pequeño tamaño muestral y con limitaciones a la hora de medir las variables deseadas. Hasta ahora solo se ha podido demostrar que los factores clínicos y los tratamientos psicológicos son mediadores moderadamente relacionados con la cognición^{70,125}. Así, los pacientes con una mayor gravedad de la sintomatología presentan un peor rendimiento neurocognitivo, relacionándose este con un peor funcionamiento social, viéndose influenciado este último por la duración de la psicosis sin tratar¹²⁶. Tanto la terapia cognitiva, en el caso de la neurocognición, como los programas de intervención sobre la cognición social son los que han arrojado resultados más prometedores hasta la fecha¹²⁷.

Al igual que sucede con los síntomas negativos primarios, la mayoría de estudios que evalúan la eficacia de los fármacos antipsicóticos para mejorar la cognición en esquizofrenia, cuando se tiene en cuenta la mejora secundaria

a la reducción de la sintomatología positiva, no encuentran resultados positivos sobre este dominio¹²⁸. Es más, tanto en modelos animales como en personas sanas, el bloqueo de receptores dopaminérgicos parece empeorar el rendimiento cognitivo¹²⁹. Ante las limitaciones de los tratamientos farmacológicos, se ha propuesto como tratamiento coadyuvante para los trastornos cognitivos las terapias de rehabilitación neuropsicológicas englobadas dentro del término «técnicas de rehabilitación cognitiva» (CRT)⁷⁰. Consisten en la aplicación de técnicas específicas dirigidas a ejercitar las habilidades cognitivas y el aprendizaje de estrategias compensatorias, dirigidas y supervisadas por un terapeuta. Hay diferentes formatos y programas que pueden ser presentados en el formato clásico de lápiz y papel o bien mediante programas informáticos¹³⁰. El objetivo de las CRT es modificar el nivel de funcionamiento individual al mejorar el área cognitiva deficitaria. Para que una CRT se considere eficaz la mejoría de la función cognitiva problema obtenida durante el tratamiento debe generalizarse a la vida diaria. Globalmente, podemos decir que la rehabilitación cognitiva puede convertirse en el factor crítico para el éxito terapéutico en al menos un grupo de pacientes. Es importante señalar a este respecto que la afectación cognitiva se encuentra presente en fases tempranas de la enfermedad y que la rehabilitación cognitiva muestra cambios de moderados a grandes en esas etapas¹³¹. La utilización de nuevas tecnologías para entrenamientos cognitivos ha conseguido influir en la facilitación de los mecanismos de plasticidad cerebral¹³² y a la vez promover mejoras en el funcionamiento en el mundo real¹³³.

En resumen, los clínicos deben tener presente que la cognición está afectada en la mayoría de pacientes, incluso antes del debut de la enfermedad, y, por tanto, es una parte importante a la hora de la evaluación clínica de los pacientes. Cabe destacar que las alteraciones de la cognición se asocian a mayor grado de discapacidad funcional y social. Esta asociación ha convertido la cognición en una diana terapéutica relevante. La investigación de las estrategias terapéuticas destinadas a mejorar la cognición está aún en una fase muy inicial, no existiendo todavía un tratamiento farmacológico idóneo. Aunque se trata de un área que precisa de mayor desarrollo, la rehabilitación cognitiva constituye la opción de mayor interés.

Calidad de vida, autonomía y capacidad funcional

El abordaje del tratamiento de las personas con esquizofrenia exige un cambio de paradigma, que lo oriente a alcanzar un mayor grado de recuperación personal, tratando de lograr la restauración de la situación premórbida y la reasunción del proyecto vital¹³⁴. Ello implica poner el foco en 3 aspectos fundamentales: la calidad de vida, la autonomía personal y el funcionamiento social. Calidad de vida, como valoración subjetiva de la persona de sus circunstancias vitales; autonomía personal, como capacidad y derecho para tomar las decisiones que afectan a su vida personal, y funcionamiento social, como la capacidad para funcionar y desenvolverse en los distintos ámbitos de la vida.

Hasta ahora esta dimensión de recuperación ha sido poco tenida en cuenta en los estudios que evaluaban la eficacia y efectividad de los distintos tratamientos, sobre todo los

psicofarmacológicos. Existen más datos sobre la eficacia, efectividad y eficiencia de las intervenciones psicosociales y de la organización de servicios sobre los resultados en calidad de vida, autonomía personal y funcionamiento social. Para conseguir esta recuperación, además del tratamiento agudo de los síntomas y el de mantenimiento para evitar las recaídas, es necesario el empoderamiento de las personas afectadas, la introducción de la familia como un elemento fundamental y una mejor organización asistencial en la atención a las personas con esquizofrenia. El empoderamiento tiene que tener lugar de forma simultánea a nivel poblacional e individual, ya que consiste en un proceso social multidimensional a través del cual los individuos y los grupos logran un mejor conocimiento y mayor control sobre sus vidas; como consecuencia de ello, pueden transformar su entorno social y político para mejorar sus circunstancias vitales que están relacionadas con la salud¹³⁵.

La dimensión familiar empieza a ser tenida en cuenta en los últimos años, en el sentido de que la familia y el paciente forman un conjunto indisoluble de actuación terapéutica con el objetivo de mejorar la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Es necesario detectar grupos homogéneos de familiares y pacientes con esquizofrenia en los que realizar intervenciones familiares basadas en criterios de eficiencia y efectividad aplicados a la población española y en nuestro medio de actuación, esto es, que contemple nuestras circunstancias asistenciales caracterizadas por una elevada presión asistencial, la limitación de recursos, la medicalización excesiva, y la ausencia de recursos comunitarios; es necesario, por tanto, facilitar políticas sanitarias y económicas que contemplen esta realidad¹³⁶.

La mejora de la organización asistencial en la atención a las personas con esquizofrenia implica¹³⁶: proporcionar un conjunto integrado de cuidados basado en la evidencia que cubran las necesidades de atención en salud física y mental; proporcionar apoyo para que las personas con esquizofrenia vivan en su entorno habitual, y desarrollar mecanismos que les ayuden a desenvolverse en los sistemas complejos de empleo y beneficios sociales; proporcionar apoyo específico, información y programas educativos a familiares y cuidadores para que proporcionen cuidados a los individuos con esquizofrenia de manera que suponga la menor disrupción posible para sus vidas; revisar y mejorar regularmente los procedimientos de atención a las personas con esquizofrenia, contando con todos los agentes implicados, incluyendo las organizaciones que apoyan a las personas con esquizofrenia; proporcionar un apoyo, equivalente al impacto de la enfermedad, a la investigación y búsqueda de nuevos tratamientos, y establecer campañas de sensibilización adecuadamente financiadas de forma regular que formen parte permanente de los planes de acción.

En relación con el tratamiento farmacológico, en términos generales los pacientes que reciben este tratamiento tienen una mejor calidad de vida que los que no lo reciben¹³⁷. Los antipsicóticos de segunda generación tendrían ventajas a este respecto frente a los de primera generación¹³⁸, y los antipsicóticos inyectables de larga duración parece que también podrían presentar ventajas frente a los orales en términos de un mejor funcionamiento, calidad de vida y satisfacción de los pacientes¹³⁹. No obstante,

algunos estudios no muestran un beneficio de los antipsicóticos inyectables de larga duración frente a los antipsicóticos orales en términos de reducción de las recaídas¹⁴⁰.

Un aspecto relacionado que cada vez tiene más relevancia es el concepto de «recuperación desde la perspectiva del propio paciente». Este concepto va más allá de la mejoría en la calidad de vida o en la experiencia subjetiva, e implica la percepción global del paciente de sentirse recuperado como persona globalmente. Es decir, sitúa al sujeto-paciente y a su percepción subjetiva en el centro. Este aspecto ha ido cobrando importancia en los últimos años, hasta ser un aspecto esencial en la planificación de servicios de salud mental en muchos países. En un reciente estudio cualitativo con grupos Delphi con 381 pacientes diagnosticados de esquizofrenia se recogieron 94 ítems relacionados con el concepto de recuperación desde la perspectiva del paciente. Los 2 primeros ítems más frecuentemente citados eran: 1) alcanzar una aceptable calidad de vida, y 2) tener un sentimiento positivo hacia uno mismo¹⁴¹.

En resumen, se plantea la necesidad de incorporar esta dimensión como medida fundamental de resultado, tanto en lo que se refiere a la elaboración de los planes individuales de atención, como a los tratamientos que se pongan a disposición de las personas afectadas y a la organización asistencial de los mismos. Para ello, su monitorización en la práctica clínica habitual, y su utilización en las investigaciones, son elementos clave, que exigen previamente una evaluación crítica y consensuada de las distintas escalas existentes.

Inclusión

De acuerdo con los modelos biopsicosociales, el estigma se pone de manifiesto en 3 aspectos del comportamiento social¹⁴²: los estereotipos, entendidos como el acuerdo generalizado sobre lo que caracteriza a un grupo de personas; los prejuicios sociales, esto es, la aplicación o experiencia emocional de esos estereotipos, y la discriminación efectiva, es decir, el comportamiento de rechazo hacia esos grupos. La persona con enfermedad mental debe afrontar una triple dificultad para recuperarse: la enfermedad en sí misma, los prejuicios y discriminaciones que recibe por padecerla (el estigma social) y el autoestigma (o estigma internalizado), y la discriminación anticipada que el enfermo prevé que se va a producir antes de que lo haya podido experimentar. La prevalencia del estigma internalizado es del 41,7%¹⁴³ y un 40-79% de los familiares de pacientes con trastornos mentales graves se consideran estigmatizados¹⁴⁴. Las consecuencias del estigma son graves y van desde la inhibición a la hora de buscar ayuda o tratamiento para su enfermedad, hasta un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y sus cuidadores. La evaluación del estigma se ha centrado hasta ahora en el estigma internalizado mediante escalas como la Escala de Estigma Internalizado (ISS)¹⁴⁵ o el Inventario de Estigma Internalizado de la Enfermedad Mental (ISMI)¹⁴⁶. Sin embargo, es necesario también la evaluación del estigma en la población general con cuestionarios como la Escala sobre Conocimientos en Salud Mental (MAKS)¹⁴⁷, la Escala Actitudes de la Comunidad hacia los Enfermos Mentales

(CAMI)¹⁴⁸ o la Escala de Conducta Informada e Intencionada (RIBS)¹⁴⁹.

La lucha contra el estigma debe constituir un elemento clave en los planes de salud mental en los próximos años. Esta lucha contra el estigma debe incluir intervenciones sobre: 1) el paciente: con estrategias encaminadas a la optimización del tratamiento farmacológico, estrategias psicoeducativas para mejorar el conocimiento de la enfermedad, el manejo del estrés, mejorar los déficits cognitivos, prevenir las recaídas y el consumo de sustancias, estrategias para mejorar las habilidades personales y promover la autonomía, implicar al paciente en la identificación de prácticas discriminatorias, y fomentar el acceso y uso de nuevas tecnologías; 2) la familia: con estrategias psicoeducativas encaminadas a mejorar el conocimiento y manejo de la enfermedad, implicando a las familias en el proceso terapéutico; 3) los profesionales de la salud: con formación para una actuación social como modelo de tolerancia y aceptación de las personas con trastornos mentales; 4) las autoridades sanitarias: para que promuevan iniciativas legislativas y políticas que favorezcan la inclusión de los pacientes con trastornos mentales y elaboren planes de gestión de acuerdo con las expectativas y necesidades de los usuarios, y 5) los medios de comunicación: con actividades que fomenten la difusión e implantación de las guías ya existentes para el tratamiento de la información sobre salud mental y que, entre otras, tratan de evitar el transmitir una representación negativa de la enfermedad mental.

Conclusiones

Es necesario un cambio en el paradigma del tratamiento de la esquizofrenia en el que las distintas dimensiones revisadas en este artículo sean tenidas en cuenta, no solo en parámetros de eficacia, sino también de efectividad y eficiencia. Son numerosas las necesidades no cubiertas en la atención que requieren las personas con esquizofrenia. Los costes individuales, familiares y sociales son muy elevados. Se necesitan estudios que incluyan variables principales de resultado que sean ecológicas, pragmáticas y relevantes para la calidad de vida y el funcionamiento de las personas con esquizofrenia, sus familias y la sociedad.

El grupo de trabajo Rethinking, de forma interdisciplinar, ha aportado mediante la colaboración de todos los agentes implicados (psiquiatras, psicólogos clínicos, personal de enfermería, especialistas en economía de la salud, gestores sanitarios, representantes de sociedades científicas y asociaciones de pacientes, así como familiares y cuidadores), reflexión y propuestas para priorizar líneas de actuación, que incluyan parámetros de efectividad y eficiencia, que permitan abordar las necesidades no cubiertas identificadas. En la [tabla 1](#) se destacan de manera sintética las principales conclusiones de cada una de las dimensiones analizadas.

Los crecientes avances científicos en el campo de la esquizofrenia, las mejoras terapéuticas y asistenciales y la mayor información disponible para los afectados y cuidadores, nos está conduciendo a una nueva etapa caracterizada por un creciente optimismo sobre el futuro de las personas

Tabla 1 Conclusiones relevantes

Necesidad de ensayos clínicos pragmáticos centrados en el tratamiento de síntomas negativos primarios, que permitan la evaluación de los resultados en condiciones de la vida real y que incluyan medidas de coste-efectividad
Es necesario desarrollar programas de educación y concienciación para destacar la trascendencia de preservar y cuidar la salud física de los pacientes
Estudios recientes muestran la efectividad de mantener un tratamiento antipsicótico con dosis mínimas eficaces para la prevención de recaídas como tratamiento de mantenimiento
Son necesarios estudios que demuestren que la mejora del <i>insight</i> , indicador de estado y no de rasgo, y, por tanto, un factor modificable, se asocia a unos mejores resultados de salud para el individuo
La falta de estrategias terapéuticas eficaces y efectivas que mejoren la cognición hace que sea necesario un mayor desarrollo de esta área de investigación; la rehabilitación cognitiva constituye la opción de interés
La recuperación funcional pasa ineludiblemente por el empoderamiento de los pacientes, la consideración de la familia como un elemento fundamental y una mejor organización asistencial
La lucha contra el estigma debe constituir un elemento clave en los planes de salud mental, considerando tanto el autoestigma como el estigma social

Se destaca una conclusión relevante por cada una de las 7 dimensiones.

que la padecen¹⁵⁰. Nuestra responsabilidad como expertos debe ser la de liderar el movimiento que permita que las necesidades identificadas se alcancen de forma efectiva y eficiente. Es la voluntad del movimiento Rethinking, la puesta en marcha de planes de acción concretos durante los próximos años, para continuar mejorando la vida de las personas con esquizofrenia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Benedicto Crespo-Facorro ha recibido honorarios por consultoría o asesoría de y honorarios por ponencias de Janssen Johnson & Johnson, Lundbeck, Roche y Otsuka Pharmaceuticals.

Miguel Bernardo ha recibido honorarios por consultoría o asesoría o becas de investigación de ABBiotics, Adamed,

Almirall, Amgen, Boehringer, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Gedeon, Hersill, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, y Servier. Ha obtenido becas de investigación del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Economía y Competitividad, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), del Gobierno de Cataluña, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441), y del 7th Framework Program de la Unión Europea.

Josep Maria Argimon no presenta ningún conflicto de intereses.

Manuel Arrojo ha sido consultor de y/o ha recibido honorarios/becas de Alianza Otsuka-Lundbeck, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka y Adamed.

Maria Fe Bravo ha sido consultora y/o ha recibido honorarios o becas del Instituto de Salud Carlos III, IdiPaz, AstraZeneca, Roche, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka y del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Ana Cabrera Cifuentes ha sido consultora de y/o ha recibido honorarios/becas de Alianza Otsuka-Lundbeck, CIBERSAM, Otsuka y Janssen-Cilag.

Julián Carretero Román ha sido consultor y/o ha recibido honorarios o becas de Ferrer, Formanova, Lundbeck, Otsuka y del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Manuel A. Franco ha recibido honorarios por consultoría o becas de Roche, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Ferrer, Servier, Pfizer, Janssen, Astra-Zeneca, Junta de Castilla y León (de salud y educación), FIS (Ministerio de Sanidad, España), Ministerio de Economía y Competitividad (CDTI), European Commission (Horizon2020/AAL/6th Framework Program of the European Union).

Paz García-Portilla ha sido consultora de y/o ha recibido honorarios/becas de Alianza Otsuka-Lundbeck, CIBERSAM, European Commission, Instituto de Salud Carlos III, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Servier, Roche, y Rovi.

Josep Maria Haro ha recibido honorarios por consultoría/asesoría o becas de AstraZeneca, Caja Navarra, CIBERSAM, European Commission, GSK, Instituto de Salud Carlos III, Lilly, Lundbeck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Otsuka, Pfizer, Roche, y Takeda.

José Manuel Olivares ha recibido honorarios por consultoría/asesoría o becas de Roche, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Janssen, FIS (Ministerio de Sanidad, España), Pfizer, Glaxo, Xunta de Galicia, y Biocaps Project.

Rafael Penadés ha recibido ayudas para la investigación y viajes de Otsuka-Lundbeck.

Javier del Pino-Montes ha recibido honorarios como consultor de la Alianza Otsuka-Lundbeck.

Julio Sanjuán ha participado en ensayos clínicos sobre antipsicóticos patrocinados por los laboratorios Amgen y Roche. Ha sido asesor en los laboratorios Lundbeck y Otsuka.

Celso Arango ha recibido honorarios por consultoría/asesoría o becas de Abbot, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, Forum, Fundación Alicia Koplowitz, Instituto de Salud Carlos III, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Schering Plough y Takeda.

Financiación

Otsuka y Lundbeck han proporcionado apoyo económico para la realización de las reuniones de trabajo pero no ha participado de ninguna forma en el manuscrito, ni en su diseño, contenido o conclusiones.

Anexo. Grupo Rethinking

María José Acuña Oliva (USMC Dos Hermanas, UGC de Salud Mental del Hospital de Valme, Sevilla, España)

Luis Agüera Ortiz (Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España).

Eduardo J. Aguilar (Universidad de Valencia, INCLIVA, CIBERSAM, Valencia, España).

Cristina del Álamo Jiménez (Sección de Psiquiatría, Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid, España).

Benedikt L Amann (FIDMAG Research Foundation Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Barcelona, España).

Nel Anxelu (Confederación de Salud Mental, Madrid, España).

Adolfo Benito Ruiz (Unidad de Hospitalización Breve, Hospital Provincial de Toledo, España).

Miquel Bioque (Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona, España).

Pilar Caminero Luna (Oficina Regional de Salud Mental, Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España).

Mateo Campillo Agustí (Hospital Morales Meseguer, Murcia, España).

Ricardo Campos Ródenas (Sección de Psiquiatría, Hospital Clínic Universitario de Zaragoza, España).

Raquel Carmona Jurado (Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba, España).

Jorge Cervilla (Universidad de Granada, Servicio de Salud Mental, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, España).

Jordi Cid (Programa de Salud Mental, Instituto de Asistencia Sanitaria, Girona, España).

Eugenio Ramón China Cabello (Centro de Terapias Integradas para la Salud [CENTIS], Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España).

Iluminada Corripio Collado (Servicio de Psiquiatría, Hospital de Sant Pau, CIBERSAM, Barcelona, España).

Olga Delgado (Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España).

Olimpia Diaz-Mandado (Centro de Rehabilitación Psicosocial y Laboral de Toledo, Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha, Toledo, España).

Marina Díaz Marsá (Hospital Clínic San Carlos, Programa de Intervención Precoz en Psicosis de Inicio Reciente, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, España).

María Blanca Fernández-Abascal-Puente (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España).

Juan José Fernández Miranda (Área de Gestión Clínica de Salud Mental-v, Servicio de Salud del Principado de Asturias [SESPA], Oviedo, España).

Alejandro Fernández Pellicer (Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España).

Julia Fraga (Servicio Gallego de Salud, Vigo, España).

David Fraguas (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón [IISGM], CIBERSAM, Madrid, España).

Jesús de la Gándara (Jefe del Servicio de Psiquiatría, Complejo Asistencial de Burgos, España).

Juan Carlos García Álvarez (Unidad de Salud Mental de Adultos de Los Ángeles, Hospital General Universitario de Alicante, España).

Ignacio García Cabeza (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España).

Paz García López (Hospital Comarcal Vega Baja de Orihuela, Alicante, España).

Josep Gascón Barrachina (Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari de la Mutua de Terrassa, Barcelona, España).

Cristina Gisbert Aguilar (Servicio de Rehabilitación Psiquiátrica Hospitalaria, IAS, Girona, España).

José Carlos González (Universidad de Valencia, España).

Ana González-Pinto (Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Araba, CIBERSAM, Universidad del País Vasco [UPV/EHU], Vitoria, España).

Delio Guerra Prado (Servicio de Psiquiatría, Complejo Asistencial de Ávila [SACYL], Ávila, España).

Rosa María Hernández Cifuentes (Hospital de Día de Psiquiatría, Hospital Clínico de Valladolid, Facultad de Enfermería, Universidad de Valladolid, España).

Álvaro Hidalgo (Área de Fundamentos de Análisis Económicos, Universidad de Castilla-La Mancha, España).

Javier Labad Arias (Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España).

Fernando Lana (Hospital de Día de Salud Mental, Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones [INAD], Hospital del Mar, Barcelona, España).

Anna Manné (Centro de Investigación en Red de Salud Mental [CIBERSAM], Hospital del Mar-Parc de Salut MAR, Barcelona, España).

Jesús Marín (Hospital La Paz, Madrid, España).

Demetrio Mármol Pérez (Unidad de Salud Comunitaria, Mairena del Aljarafe, Sevilla, España).

Manuel Martín Carrasco (Consejo Europeo de Sociedades Psiquiátricas [*European Psychiatric Association*], Clínica Padre Menni, Pamplona, España).

Jose Martínez-Raga (Unidad Docente de Psiquiatría y Psicología Médica, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España).

María Mayoral (Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España).

Fermín Mayoral Cleries (Hospital Regional de Málaga, Instituto de Investigación Médica de Málaga [IBIMA], España).

Gema Medina Ojeda (SACYL, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España).

Javier Min (Complejo Asistencial Universitario de León, España).

Salvador Miret Fallada (Hospital Universitari Santa Maria Lleida, CIBERSAM, Lleida, España).

Fabiola Modrego Aznar (Unidad de Salud Mental-Consultas, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España).

Juan D. Molina (Universidad Camilo José Cela, Hospital R. Lafora, Madrid, España).

Rosa Molina Ramos (Servicio de Psiquiatría, Área de Salud Mental de Llevant, Hospital de Manacor, Mallorca, España).

Fernando Mora (Hospital Universitario Infanta Leonor, Fundación Psiformación, Madrid, España).

Teresa Moreno-Calle (Programa de Primeros Episodios de Psicosis, Red de Salud Mental Bizkaia [RSMB], Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, España).

Carlos Mur de Víu Bernad (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Estrategia en Salud Mental del SNS, Madrid, España).

Santiago Navarro (Fundación Canaria de Investigación y Salud, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, España).

Mercedes Navio Acosta (Oficina Regional de Coordinación de Salud Mental, Consejería de Sanidad, Madrid, España).

Araceli Oltra Ponzoda (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, València, España).

Miguel Angel Ortega Esteban (Departamento de Salud Mental, Servicio Riojano de Salud, España).

Mario Páramo Fernández (Hospital de Conxo, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela, España).

Juan Manuel Pascual Paño (Universidad de Cádiz, Unidad Hospitalaria de Salud Mental, Jerez de la Frontera, España).

Salvador Peiró (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, España).

José Pereira Miragaia (Servicio de Salud Mental, Servicio Canario de la Salud, Las Palmas de Gran Canaria, España).

Piedad Pérez Marín (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España).

Alfonso Pérez Poza (Universidad de Zaragoza, Hospital de Día, Hospital Universitario Miguel Servet [HUMS], Zaragoza, España).

Rafael del Pino López (Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España).

Asunción Pino Pino (Centro Médico Asistencial La Vall d'Uixó, Castellón, España).

A.J. Ramírez-García.

Marta Rapado-Castro Romero (Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescencia, Hospital Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, Madrid, España).

Carmen Rodríguez del Toro (Servicio de Psiquiatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España).

Gabriel Rubio (Universidad Complutense, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España).

Samuel Leopoldo Romero Guillena (UGC Salud Mental, Área Hospitalaria Virgen Macarena, Sevilla, España).

Alfredo de la Rubia Martínez (Hospital Psiquiátrico, Mérida, Badajoz, España).

Gemma Safont (Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona, España).

Estrella Salvador Vadillo (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España).

Manuel Serrano Vázquez (Servicio de Psiquiatría, Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña, España).

Raúl Vázquez-Noguerol Méndez (Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica, Hospital Nicolás Peña, Servizo Galego de Saúde, EOXI de Vigo, España).

Eulalio Valmisa (UGC Salud Mental, Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz, España).

Miguel Vega (Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España).

Diego de la Vega Sánchez (Área Psiquiátrica, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España).

David Villavicencio (Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España).

José Luis Villegas Martínez (FEA Psiquiatría, Hospital Universitario de Salamanca, España).

Zafra Villena (Servicio de Psiquiatría, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España).

M. Luisa Zamarro Arranz (Sección de Salud Mental-Alcobendas-San Sebastián de los Reyes, Hospital Infanta Sofía, Madrid, España).

Francisco Javier Zamora Rodríguez (Salud Mental, Área de Zafra-Llerena, Badajoz, España).

Conflicto de intereses Grupo Rethinking

María José Acuña Oliva no presenta ningún conflicto de intereses.

Luis Agüera Ortiz no presenta ningún conflicto de intereses.

Eduardo J. Aguilar no presenta ningún conflicto de intereses.

Cristina del Álamo Jiménez no presenta ningún conflicto de intereses.

Benedikt L Amann ha sido ponente para Janssen, Lundbeck y Otsuka. Ha recibido apoyo a través de un contrato de estabilización (CES12/024) y becas para los proyectos de investigación PI07/1278, PI10/02622 y PI/15/02242 del Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Plan Nacional 2008-2011 y 2013-2016, y del European Regional Development Fund (FEDER).

Nel Anxelu no presenta ningún conflicto de intereses.

Adolfo Benito Ruiz ha recibido durante el año 2015 retribuciones de Janssen, Johnson&Johnson y Otsuka.

Miquel Bioque ha sido consultor para, recibido honorarios de y/o ponente de Adamed, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, y Pfizer.

Pilar Caminero Luna no presenta ningún conflicto de intereses.

Mateo Campillo Agustí ha recibido honorarios por colaboraciones científicas docentes de Otsuka, Servier y Pfizer.

Ricardo Campos Ródenas no presenta ningún conflicto de intereses.

Raquel Carmona Jurado no presenta ningún conflicto de intereses.

Jorge Cervilla no presenta ningún conflicto de intereses.

Jordi Cid no presenta ningún conflicto de intereses.

Eugenio Ramón China Cabello ha recibido honorarios de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Pfizer GEP, Pfizer, Lundbeck, Servier, Rovi, Janssen-Cilag, Janssen, Esteve, Lilly, Sanofi, Astrazeneca, Glaxo-Smithkline, Boehringer-Ingelheim y Bristol Myers Squibb.

Iluminada Corripio Collado ha recibido honorarios por consultoría/asesoría o becas de Ferrer, Lilly, Otsuka y FIS (Ministerio de Sanidad, España).

Olga Delgado no presenta ningún conflicto de intereses.

Olimpia Diaz-Mandado ha recibido honorarios como consultora de la Alianza Otsuka-Lundbeck.

Marina Díaz Marsá ha recibido honorarios por consultoría de Janssen, como ponente de Servier y Esteve y colaboró con proyectos de Alter y Ferrer.

Blanca Fernandez-Abascal Puente ha recibido honorarios como ponente de Lundbeck-Otsuka.

Juan José Fernández Miranda ha recibido honorarios o becas de Janssen, Lundbeck, Otsuka y Pfizer, y del Gobierno del Principado de Asturias y de la Comisión Europea (G-V. Unión Europea). Ha recibido honorarios por ponencias o becas de Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer Pharmaceuticals, y del Gobierno de Asturias y la Comisión Europea.

Alejandro Fernández Pellicer ha recibido honorarios por impartir ponencias de los laboratorios Janssen, Pfizer, y Lilly. Ha recibido honorarios de Lundbeck por participar en las reuniones del proyecto Rethinking.

Julia Fraga no presenta ningún conflicto de intereses.

David Fraguas ha recibido honorarios por asesoría de Janssen, Lundbeck, y Otsuka; ha recibido honorarios por ponencias de AstraZeneca; Bristol-Myers Squibb; Eisai; Janssen; Lundbeck; Otsuka; Pfizer, y ha recibido becas de investigación financiadas por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad).

Jesús de la Gándara no presenta ningún conflicto de intereses.

Juan Carlos García Álvarez no presenta ningún conflicto de intereses.

Ignacio García Cabeza ha sido consultor y ha recibido honorarios o becas de Otsuka-Lundbeck, Janssen-Cilag, Eli Lilly, y Pfizer.

Paz García López no presenta ningún conflicto de intereses.

Dr. Josep Gascón Barrachina no presenta ningún conflicto de intereses.

Cristina Gisbert no presenta ningún conflicto de intereses.

José Carlos González no presenta ningún conflicto de intereses.

Ana González-Pinto ha recibido honorarios por consultoría de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Rovi, Roche, Ferrer, Ministerio de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), Ministerio de Ciencia (Instituto de Salud Carlos III), del Gobierno Vasco, del Stanley Medical Research Institute, y de Wyeth Symposium: the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), Ferrer, Lundbeck, Janssen-Cilag, Rovi, Roche, Astra Zeneca.

Delio Guerra Prado no presenta ningún conflicto de intereses.

Rosa María Hernández no presenta ningún conflicto de intereses.

Álvaro Hidalgo no presenta ningún conflicto de intereses.

Javier Labad Arias no presenta ningún conflicto de intereses.

Fernando Lana Moliner ha recibido becas para asistencia a congresos de Janssen-Cilag y Otsuka, becas de viajes de Janssen-Cilag y Otsuka, y honorarios por ponencias desarrolladas por él mismo de Janssen-Cilag.

Anna Manné ha recibido honorarios por ponencias de Otsuka Pharmaceuticals y Janssen-Cilag.

Jesús Marín no presenta ningún conflicto de intereses.

Demetrio Mármod Pérez ha recibido honorarios por ponencias de Otsuka-Lundbeck, Janssen-Cilag, Pfizer y Esteve.

Manuel Martín Carrasco no presenta ningún conflicto de intereses.

Jose Martinez-Raga ha recibido honorarios por consultoría/asesoría de Otsuka, Lundbeck, Janssen, Lilly y Astra Zeneca.

María Mayoral no presenta ningún conflicto de intereses.

Fermin Mayoral Cleries ha participado en actividades formativas y colaboraciones científicas para las empresas siguientes: Jansen-Cilag, Astra Zeneca, Lilly, Lundbeck, Pfizer, y Roche.

Gema Medina Ojeda no presenta ningún conflicto de intereses.

Javier Min no presenta ningún conflicto de intereses.

Salvador Miret Fallada no presenta ningún conflicto de intereses.

Fabiola Modrego Aznar no presenta ningún conflicto de intereses.

Juan D. Molina no presenta ningún conflicto de intereses.

Rosa Molina Ramos no presenta ningún conflicto de intereses.

Fernando Mora ha recibido honorarios por colaboraciones científicas de Janssen, GSK, Otsuka-Lundbeck, y Pfizer.

Teresa Moreno-Calle ha recibido honorarios por consultoría/asesoría o becas de investigación de Janssen-Cilag, Otsuka, Lundbeck y del Gobierno Vasco.

Carlos Mur de Víu Bernad no presenta ningún conflicto de intereses.

Santiago Navarro no presenta ningún conflicto de intereses.

Mercedes Navio Acosta no presenta ningún conflicto de intereses.

Araceli Oltra Ponzoda no presenta ningún conflicto de intereses.

Miguel Angel Ortega Esteban no presenta ningún conflicto de intereses.

Mario Páramo Fernández no presenta ningún conflicto de intereses.

Juan Manuel Pascual Paño ha recibido honorarios por participación en conferencias, ensayos clínicos, además de cobertura en asistencia a congresos, de Otsuka, Janssen, Pfizer, Ferrer, Lilly, y Almirall.

Salvador Peiró no presenta ningún conflicto de intereses.

José Pereira Miragaia ha recibido becas de Lundbeck.

Piedad Pérez Marín ha recibido honorarios como ponente y asesora de Janssen-Cilag y Otsuka-Lundbeck.

Alfonso Pérez Poza no presenta ningún conflicto de intereses.

Rafael del Pino López no presenta ningún conflicto de intereses.

Asunción Pino no presenta ningún conflicto de intereses.

Marta Rapado-Castro no presenta ningún conflicto de intereses.

A.J. Ramírez-García ha recibido honorarios por consultoría o becas de AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lundbeck, y Otsuka.

Carmen Rodríguez del Toro ha recibido honorarios de Otsuka-Lundbeck.

Gabriel Rubio no presenta ningún conflicto de intereses.

Samuel Leopoldo Romero Guillena ha recibido honorarios de consultoría o becas de: Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Servier, Sanofi y Rovi.

Alfredo de la Rubia Martínez no presenta ningún conflicto de intereses.

Gemma Safont ha recibido honorarios de consultoría de la Alianza Otsuka-Lundbeck.

Estrella Salvador Vadillo no presenta ningún conflicto de intereses.

Manuel Serrano Vázquez no presenta ningún conflicto de intereses.

Raúl Vázquez-Noguerol Méndez no presenta ningún conflicto de intereses.

Eulalio Valmisa ha recibido honorarios de consultoría de Otsuka, y honorarios por ponencias de Otsuka, Janssen, y Lundbeck.

Miguel Vega ha recibido honorarios o becas de AB-Biotics, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Juste, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, y Sanofi.

Diego de la Vega Sánchez ha recibido fondos de los laboratorios Janssen y Lundbeck.

David Villavicencio no presenta ningún conflicto de intereses.

José Luis Villegas Martínez no presenta ningún conflicto de intereses.

Zafra Villena no presenta ningún conflicto de intereses.

M. Luisa Zamorro Arranz no presenta ningún conflicto de intereses.

Francisco Javier Zamora ha recibido honorarios de Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer y Servier.

Bibliografía

1. Martín García-Sancho J. (coord.). Guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Subdirección de Salud Mental. Servicio Murciano de Salud; 2009 [consultado 14 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/GPC/GPC.443.Esquizofrenia.Murcia.pdf>
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575–86.
3. Bernardo M, Mezquida G. Disease burden. Schizophrenia: a costly illness, in *Insights in the management of Schizophrenia*. Hospital Pharmacy Europe. Otsuka Pharmaceuticals. 2014.
4. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150:1115–21.
5. Laursen TM, Wahlbeck K, Hallgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One*. 2013;8:e67133.
6. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1123–31.
7. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: A Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:324–33.

8. Sommer IE, Bearden CE, van Dellen E, Breetvelt EJ, Duijff SN, Majjer K, et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia: What are we waiting for? *NPJ Schizophr*. 2016;2:16003.
9. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente. *Fòrum de Salut Mental*. Guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AATRM. N.º 2006/05-2.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management. *Clinical Guideline*; 2014.
11. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635–45.
12. Breier A, Berg PH. The psychosis of schizophrenia: Prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome. *Biol Psychiatry*. 1999;46:361–4.
13. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. 1962;10:790–812.
14. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;53:31–40.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261–76.
16. Andreasen NC. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: University of Iowa; 1984.
17. Gonzalez JC, Sanjuan J, Canete C, Echanove MJ, Leal C. Evaluation of auditory hallucinations: The PSYRATS scale. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31:10–7.
18. Haddock G, McCarron J, Tarrrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med*. 1999;29:879–89.
19. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009;110:1–23.
20. Sivec HJ, Montesano VL. Cognitive behavioral therapy for psychosis in clinical practice. *Psychotherapy (Chic)*. 2012;49:258–70.
21. Fleischhacker W, Arango C, Arteil P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia — Time to commit to policy change. Oxford PharmaGenesis Ltd; 2013.
22. Van Os J. Are psychiatric diagnoses of psychosis scientific and useful? The case of schizophrenia. *J Ment Health*. 2010;19:305–17.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
24. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: Findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:280–6.
25. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Schizophr Res*. 2012;137:147–50.
26. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: Implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry*. 2004;19:21–6.
27. García-Portilla MP, Bobes J. The new challenge in identifying the negative syndrome of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2013;6:141–3.
28. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: Psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37:300–5.
29. Valiente-Gomez A, Mezquida G, Romaguera A, Vilardebo I, Andres H, Granados B, et al. Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res*. 2015;166:104–9.
30. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. *Am J Psychiatry*. 2013;170:165–72.
31. Bernardo M, Fernandez-Egea E, Torras A, Gutierrez F, Ahuir M, Arango C. Adaptation and validation into Spanish of Schedule for the Deficit Syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:91–3.
32. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas LD, Carpenter WT Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;30:119–23.
33. Obiols JE, Salvador J, Humbert M, Obiols J. Evaluación de los síntomas negativos de la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc*. 1985;12:85–91.
34. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa; 1984.
35. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11–9.
36. Garcia-Portilla MP, Garcia-Alvarez L, Saiz PA, Al-Halabi S, Bobes-Bascaran MT, Bascaran MT, et al. Psychometric evaluation of the negative syndrome of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265:559–66.
37. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: A review of clinical trials. *Schizophr Res*. 2013;150:346–52.
38. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, et al. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: A double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 2006;163:488–93.
39. Elis O, Caponigro JM, Kring AM. Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: Current practices and future directions. *Clin Psychol Rev*. 2013;33:914–28.
40. Drake RJ, Nordentoft M, Haddock G, Arango C, Fleischhacker WW, Glenthøj B, et al. Modeling determinants of medication attitudes and poor adherence in early nonaffective psychosis: Implications for intervention. *Schizophr Bull*. 2015;41:584–96.
41. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry*. 2014;204:20–9.
42. Sarkar S, Hillner K, Velligan DI. Conceptualization and treatment of negative symptoms in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2015;5:352–61.
43. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M, et al. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: A randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:637–46.
44. Goff DC. Bitopertin: The good news and bad news. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:621–2.
45. Siris SG, Bench C. Depresión and schizophrenia. En: Hirsch SR, Weinberger D, editores. *Schizophrenia*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd; 2003.
46. Sarro S, Duenas RM, Ramirez N, Arranz B, Martinez R, Sanchez JM, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the

- Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;68:349–56.
47. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1990;3:247–51.
 48. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:31–41.
 49. Young RC, Biggs T, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429–35.
 50. Park SC, Choi J. Using the Young Mania Rating Scale for identifying manic symptoms in patients with schizophrenia. *Yonsei Med J.* 2016;57:1298–9.
 51. Peralta V, Campos MS, de Jalon EG, Cuesta MJ. Motor behavior abnormalities in drug-naive patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord.* 2010;25:1068–76.
 52. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull.* 2012;38:167–77.
 53. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. revised ed. Washington: US Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
 54. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989;154:672–6.
 55. Belaizi M, Yahia A, Mehssani J, Bouchikhi Idrissi ML, Bichra MZ. Acute catatonia: Questions, diagnosis and prognostics, and the place of atypical antipsychotics. *Encephale.* 2013;39:224–31.
 56. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:247–53.
 57. Tandon R. Suicidal behavior in schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2005;5:95–9.
 58. Beck AT, Schuyler D, Herman I. Development of suicidal intent scales. En: Beck AT, Resnick HLP, Lettieri DJ, editores. The prediction of suicide. Bowie: Charles Press; 1974. p. 45–56.
 59. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial validity and internal consistency findings from three multi-site studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168:1266–77.
 60. Meltzer H. Clozapine and suicide. *Am J Psychiatry.* 2002;159:323–4.
 61. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:82–91.
 62. Arango C, Bombin I, Gonzalez-Salvador T, Garcia-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry.* 2006;21:34–40.
 63. Arango C, Calcedo Barba A, González S, Calcedo Ordóñez A. Violence in inpatients with schizophrenia: A prospective study. *Schizophr Bull.* 1999;25:493–503.
 64. Bobes J, Fillat O, Arango C. Violence among schizophrenia out-patients compliant with medication: Prevalence and associated factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:218–25.
 65. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: Systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One.* 2013;8:e55942.
 66. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry.* 1986;143:35–9.
 67. Volavka J, Citrome L. Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr Bull.* 2011;37:921–9.
 68. Marder SR. Perspective: Retreat from the radical. *Nature.* 2014;508:518.
 69. Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: Emerging pharmacological treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:777–89.
 70. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011;168:472–85.
 71. Jones C, Hacker D, Cormac I, Meaden A, Irving CB. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD008712.
 72. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry.* 2011;10:138–51.
 73. De Hert MA, van Winkel R, van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2006;83:87–93.
 74. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10:52–77.
 75. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26:115–39.
 76. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36:251–64.
 77. Saiz-Ruiz J, Saiz-Gonzalez MD, Alegria AA, Mena E, Luque J, Bobes J. Impact of the Spanish consensus on physical health of patients with schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* 2010;3:119–27.
 78. Moreno EM, Moriana JA. Clinical guideline implementation strategies for common mental health disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* 2016;9:51–62.
 79. McDavid D, Park AL. Counting all the costs: The economic impact of comorbidity. En: Sartorius N, Holt RI G, Maj M, editors. Comorbidity of mental and physical disorders. Key issues in mental health, 179. Basel, Switzerland: Karger AG; 2015. p. 23–32.
 80. Peckham E, Man MS, Mitchell N, Li J, Becque T, Knowles S, et al. Smoking Cessation Intervention for severe Mental Ill Health Trial (SCIMITAR): a pilot randomised control trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of a bespoke smoking cessation service. *Health Technol Assess.* 2015;19:1–148, v-vi.
 81. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshefsky L, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: A review of the literature. *Schizophr Bull.* 2006;32:724–42.
 82. Goff DC, Hill M, Freudenreich O. Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl. 2:20–6.
 83. Acosta FJ, Hernandez JL, Pereira J, Herrera J, Rodriguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2012;2:74–82.
 84. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res.* 2010;69:591–9.

85. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97.
86. Val Jiménez A, Amorós Ballesteros G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromà M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria.* 1992;10:767-70.
87. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
88. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:892-909.
89. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Han X, Pyne JM, Thapa P, et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:211-6.
90. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry.* 2013;12:216-26.
91. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36:71-93.
92. Keller WR, Fischer BA, McMahon R, Meyer W, Blake M, Buchanan RW. Community adherence to schizophrenia treatment and safety monitoring guidelines. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202:6-12.
93. Bird V, Premkumar P, Kendall T, Whittington C, Mitchell J, Kuipers E. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2010;197:350-6.
94. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: A systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry.* 2013;12:32.
95. Caseiro O, Perez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Pelayo-Teran JM, Tabares-Seisdedos R, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. *J Psychiatr Res.* 2012;46:1099-105.
96. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res.* 2012;139:116-28.
97. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Amminger GP, et al. Prediction of a single psychotic episode: A 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2011;125:236-46.
98. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: Relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:654-61.
99. Mayoral-van Son J, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Moreno T, Parrilla-Escobar M, Valdizan EM, et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: A 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2016;77:492-500.
100. 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;24:75-85.
101. Oliva-Moreno J, Lopez-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejó-González AL, Duque-González B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006;7:182-8.
102. Arango C, Amador X. Lessons learned about poor insight. *Schizophr Bull.* 2011;37:27-8.
103. Ayesa-Arriola R, Rodríguez-Sánchez JM, Morelli C, Pelayo-Teran JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al. Insight dimensions in first-episode psychosis patients: Clinical, cognitive, pre-morbid and socio-demographic correlates. *Early Interv Psychiatry.* 2011;5:140-9.
104. Parellada M, Boada L, Fraguas D, Reig S, Castro-Fornieles J, Moreno D, et al. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: A 2-year longitudinal study. *Schizophr Bull.* 2011;37:38-51.
105. Pina-Camacho L, García-Prieto J, Parellada M, Castro-Fornieles J, González-Pinto AM, Bombin I, et al. Predictors of schizophrenia spectrum disorders in early-onset first episodes of psychosis: A support vector machine model. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24:427-40.
106. Camprubi N, Almela A, Garre-Olmo J. Psychometric properties of the Spanish validation of the Insight Scale. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36:323-30.
107. Birchwood M, Smith J, Drury V, Healy J, Macmillan F, Slade M. A self-report Insight Scale for psychosis: Reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89:62-7.
108. Ruiz A, Pousa E, Duno R, Crosas J, Cuppa S, García C. Spanish adaptation of the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36:111-98.
109. Gutiérrez-Zotes JA, Valero J, Cortes MJ, Labad A, Ochoa S, Ahuir M, et al. Spanish adaptation of the Beck Cognitive Insight Scale (BCIS) for schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:2-9.
110. Beck AT, Baruch E, Balter JM, Steer RA, Warman DM. A new instrument for measuring insight: The Beck Cognitive Insight Scale. *Schizophr Res.* 2004;68:319-29.
111. Birchwood M, Jackson C, Brunet K, Holden J, Barton K. Personal beliefs about illness questionnaire-revised (PBIQ-R): Reliability and validation in a first episode sample. *Br J Clin Psychol.* 2012;51:448-58.
112. Robles García R, Salazar Alvarado V, Páez Agraz F, Ramírez Barreto F. Evaluación de actitudes al medicamento en pacientes con esquizofrenia: propiedades psicométricas de la versión en español del DAL. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004;32:138-42.
113. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: Reliability and discriminative validity. *Psychol Med.* 1983;13:177-83.
114. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:609-18.
115. Sanjuan J, Haro JM, Maurino J, Diez T, Ballesteros J. Validation of the Spanish version of the Subjective Well-being under Neuroleptic Scale (SWN-K) in patients with schizophrenia. *Med Clin (Barc).* 2012;138:151-4.
116. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10 Suppl. 3:133-8.
117. Pijnenborg GH, van Donkersgoed RJ, David AS, Aleman A. Changes in insight during treatment for psychotic disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2013;144:109-17.
118. Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchán-Naranjo J, Corripio I, et al. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr Res.* 2015;164:65-73.
119. Bakkour N, Samp J, Akhras K, El Hammi E, Soussi I, Zahra F, et al. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014;216:291-302.
120. Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Purdon SE. SCIP-S, screening del deterioro cognitivo en psiquiatría. Madrid: TEA Ediciones; 2014.
121. Purdon SE. The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and three alternate forms. Edmonton, AB: PNL, Inc.

122. Vargas ML, Sanz JC, Marin JJ. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome battery (BADS) in schizophrenia: A pilot study in the Spanish population. *Cogn Behav Neurol*. 2009;22:95–100.
123. Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ, Wilson B. *BADS- Behavioral Assessment Of Dysexecutive Syndrome*. London: Thames Valley; 1996.
124. Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: An interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*. 2006;163:426–32.
125. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: Meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry*. 2013;203:172–8.
126. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, del Rey-Mejias A, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Rapado-Castro M, et al. A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2014;158:126–33.
127. Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99:245–53.
128. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telleus G, Jensen SO, Ostergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia — a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:185–96.
129. Moritz S, Andreou C, Klingberg S, Thoering T, Peters MJ. Assessment of subjective cognitive and emotional effects of antipsychotic drugs. Effect by defect? *Neuropharmacology*. 2013;72:179–86.
130. Vinogradov S, Fisher M, de Villers-Sidani E. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:43–76.
131. Harvey PD. What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl. 2: 34–8.
132. Penades R, Pujol N, Catalan R, Massana G, Rametti G, Garcia-Rizo C, et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: A structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry*. 2013;73:1015–23.
133. Subramaniam K, Vinogradov S. Cognitive training for psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:242–3.
134. Shepherd G, Boardman J, Slade M. Hacer de la recuperación una realidad; 2007 [consultado 14 Ene 2016]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/andaluciaessalud/docs/42/Hacer_Realidad_la.Recuperaci%C3%B3n.pdf
135. Loss J, Wiese M. Evaluation von Empowerment–Perspektiven und Konzepte von Gesundheitsförderern. Ergebnisse einer qualitativen Studie in Australien. *Gesundheitswesen*. 2008;70:755–63.
136. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TR, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia — time to commit to policy change. *Schizophr Bull*. 2014;40 Suppl. 3:S165–94.
137. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2063–71.
138. Awad AG, Voruganti LN. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18:877–93.
139. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1171–80.
140. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: A meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2014;40:192–213.
141. Jose D, Ramachandra, Lalitha K, Gandhi S, Desai G, Nagarajaiah. Consumer perspectives on the concept of recovery in schizophrenia: A systematic review. *Asian J Psychiatr*. 2015;14:13–8.
142. Muñoz M, Pérez E, Crespo M, Guillén AI. *El estigma de la enfermedad mental*. Madrid: Consejería de Familia y Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid-Obra Social de Caja Madrid-Universidad Complutense de Madrid; 2009.
143. Brohan E, Elgie R, Sartorius N, Thornicroft G. Self-stigma, empowerment and perceived discrimination among people with schizophrenia in 14 European countries: The GAMIAN-Europe study. *Schizophr Res*. 2010;122:232–8.
144. Struening EL, Perlick DA, Link BG, Hellman F, Herman D, Sirey JA. Stigma as a barrier to recovery: The extent to which caregivers believe most people devalue consumers and their families. *Psychiatr Serv*. 2001;52:1633–8.
145. King M, Dinos S, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passeti F, et al. The Stigma Scale: Development of a standardised measure of the stigma of mental illness. *Br J Psychiatry*. 2007;190:248–54.
146. Ritsher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: Psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Res*. 2003;121:31–49.
147. Evans-Lacko S, Little K, Meltzer H, Rose D, Rhydderch D, Henderson C, et al. Development and psychometric properties of the Mental Health Knowledge Schedule. *Can J Psychiatry*. 2010;55:440–8.
148. Taylor SM, Dear MJ. Scaling community attitudes toward the mentally ill. *Schizophr Bull*. 1981;7:225–40.
149. Evans-Lacko S, Rose D, Little K, Flach C, Rhydderch D, Henderson C, et al. Development and psychometric properties of the reported and intended behaviour scale (RIBS): A stigma-related behaviour measure. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20:263–71.
150. Bernardo M, Bioque M. What have we learned from research into first-episode psychosis? *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2014;7:61–3.