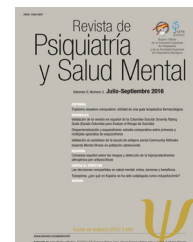




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ARTÍCULO ESPECIAL

Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España



Celso Arango^{a,*}, Inmaculada Baeza^b, Miquel Bernardo^b, Fernando Cañas^c, Consuelo de Dios^d, Marina Díaz-Marsá^e, María Paz García-Portilla^f, Luis Gutiérrez-Rojas^g, José Manuel Olivares^h, Fernando Rico-Villademorosⁱ, Roberto Rodríguez-Jiménez^j, Eva María Sánchez-Morla^k, Rafael Segarra^l y Benedicto Crespo-Facorro^m

^a Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Facultad de Medicina Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, España

^b Hospital Clinic i Universitari de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), IDIBAPS, Universitat de Barcelona

^c Hospital «Dr. R. Lafora», Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

^d Hospital Universitario, La Paz, Madrid, España

^e Hospital Clínico de San Carlos, Universidad Complutense, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^g Hospital Campus de la Salud, Granada, España

^h Hospital Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

ⁱ Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, Cociente S.L, Madrid, España

^j Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12) Madrid, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

^k Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12) Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

^l Hospital Universitario Cruces, Biocruces, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Bilbao, España

^m Universidad de Cantabria, IDIVAL, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Santander, España

Recibido el 22 de diciembre de 2017; aceptado el 27 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 25 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia;
Antipsicóticos;
Inyectables de liberación

Resumen Los antipsicóticos son un componente esencial del tratamiento de la esquizofrenia. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP) surgen para mejorar la adherencia con el potencial asociado de reducir el riesgo de recaídas. El objetivo de este artículo es analizar el uso de antipsicóticos ILP en España –que es similar al de otros países europeos pero con un predominio de la utilización de ILP de segunda generación–, discutir las posibles causas de las diferencias de prescripción respecto a otros países de nuestro entorno (entre otras, aspectos organizativos, actitudes de psiquiatras, pacientes y familiares, guías de práctica clínica),

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carango@mce.hggm.es (C. Arango).

prolongada;
Depot;
Utilización de
medicamentos

KEYWORDS

Schizophrenia;
Antipsychotics;
Long-acting
injectable;
Depot;
Drug utilization

y discutir su utilización en unidades de agudos, primeros episodios, y en niños y adolescentes. A nuestro juicio, aunque es necesario aumentar las pruebas existentes respecto a las ventajas de los antipsicóticos ILP y la diferenciación entre aquellos disponibles actualmente, su utilización seguirá probablemente creciendo impulsada por la experiencia clínica.

© 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain

Abstract Antipsychotics are an essential component in the treatment of schizophrenia. Long-acting injectable formulations (LAI) arose to improve adherence with the associated potential of reducing the risk of relapse. The objective of this article is to analyze the use of LAI antipsychotics in Spain, which is similar to other European countries but with a predominance of the use of second generation LAI, to discuss the possible causes of prescribing differences with respect to other countries (including organizational aspects, attitudes of psychiatrists, patients and family members, and clinical practice guidelines), and to discuss their use in acute psychiatric units, first episode, and in children and adolescents. In our view, while it is necessary to increase existing evidence regarding the advantages of LAI antipsychotics and the differentiation between LAI antipsychotics currently available, their use will likely continue to grow driven by clinical experience.

© 2018 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La utilización de antipsicóticos es un componente esencial del tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, tanto en la fase aguda para el control de los síntomas psicóticos, como en la fase estable para reducir el riesgo de recaídas y contribuir a la máxima capacidad funcional¹; no obstante, algunos autores cuestionan su utilidad en el tratamiento a largo plazo², incluyendo el impacto en la funcionalidad³, fundamentalmente en aquellos que tienen un buen pronóstico después del primer episodio psicótico.

Una de las principales causas de recaídas en el paciente con esquizofrenia es la falta de adherencia a la medicación⁴, presente en más de un 40% de los pacientes⁵. Una mejor adherencia se ha asociado a una mayor remisión sintomática y psicosocial, e integración en la comunidad⁶. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP), clásicamente llamadas depot, surgen inicialmente para mejorar la adherencia y consisten en una formulación que tras su administración por vía intramuscular se libera gradualmente a lo largo de varias semanas, asegurando la presencia de dosis eficaces en el organismo durante un tiempo más largo que las formulaciones orales. Algunos estudios señalan que la utilización de antipsicóticos ILP en comparación con los orales reduce el riesgo de recaída y hospitalización⁷⁻⁹, aunque los resultados varían dependiendo de si se analizan estudios observacionales o ensayos clínicos aleatorizados, de mayor rigor metodológico pero alejados de las condiciones de utilización en la práctica clínica¹⁰⁻¹⁴. La indicación para la utilización de esta forma galénica es un tema que todavía no recogen muchas de las guías de práctica clínica (GPC), por lo que en el momento actual los psiquiatras deberían prescribirla según un modelo de decisiones compartidas en el que el clínico ayuda al

paciente en la elección del mejor tratamiento en base a las preferencias y valores del paciente y de sus circunstancias clínicas¹⁵.

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar el uso de antipsicóticos ILP en España, discutir las posibles causas de las diferencias de prescripción respecto a otros países de nuestro entorno y comentar los aspectos particulares de su utilización en ciertas poblaciones o ámbitos clínicos. Fuera del ámbito de esta revisión está realizar una revisión exhaustiva de los estudios realizados en España con antipsicóticos ILP; no obstante, el lector interesado puede encontrar un listado de los mismos en el Appendix apéndice.

Utilización de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada en España y otros países

Los primeros antipsicóticos ILP aparecieron en la década de los sesenta, siendo los pioneros el enantato de flufenazina en 1966 y el decanoato de flufenazina en 1968¹⁶. El tiempo de la comercialización de los distintos ILP en nuestro país se muestra en la figura 1. A pesar de su disponibilidad desde hace varias décadas y sus potenciales ventajas, la utilización de antipsicóticos ILP en el tratamiento de la esquizofrenia es en general baja en relación con el uso de antipsicóticos orales^{14,17,18} y varía mucho de unas regiones y países a otros. Así, un estudio sobre la evolución mundial de la polifarmacia antipsicótica entre 1970 y 2009 comunica un uso de ILP significativamente mayor en Asia que en Estados Unidos (33,2 vs. 13%, $p = 0,04$), sin diferencias significativas respecto a Europa (24%) y Oceanía (24,8%)¹⁹. En otras áreas, como Japón, el uso de antipsicóticos ILP es más reducido (un 1%)²⁰. De acuerdo a datos del IMS Institute for Health Care Informatics para el año 2011 (fig. 2) el uso de ILP, de

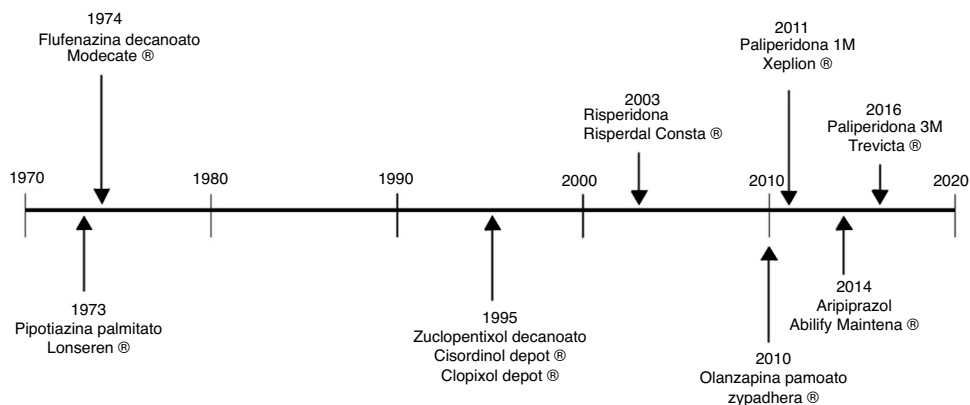


Figura 1 Comercialización en España de los antipsicóticos intramusculares de liberación prolongada. Fuente: datos basados en la información contenida en Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [consultado 24 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

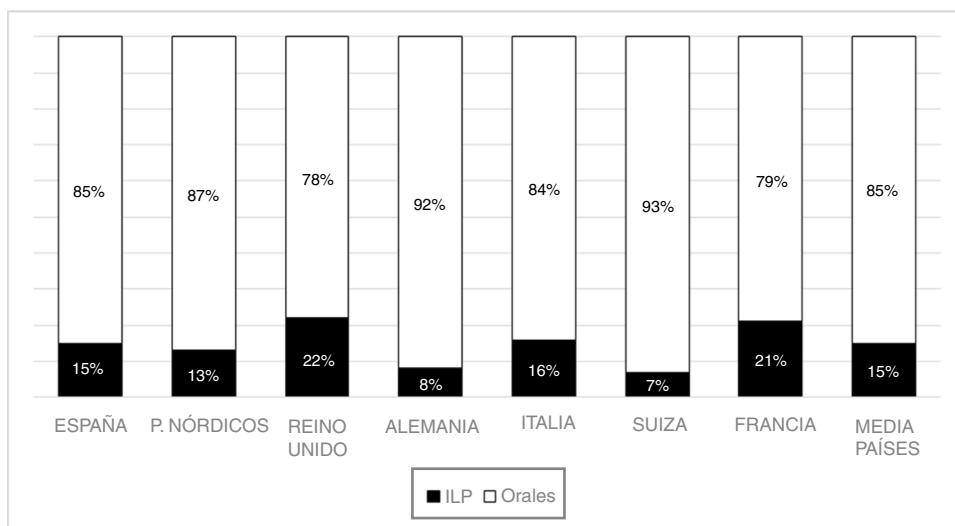


Figura 2 Mercado total de antipsicóticos en Europa (DDD). Antipsicóticos orales e intramusculares de liberación prolongada, actualmente IQVIA (Madrid, España). DDD: dosis diaria definida; ILP: inyectables de liberación prolongada. Fuente: IMS Health.

primera o segunda generación, respecto del total de uso de antipsicóticos en España fue del 14,7%, una frecuencia idéntica al promedio de los 7 países europeos analizados, y por debajo del porcentaje comunicado para Reino Unido y Francia (22 y 21% respectivamente). El consumo de antipsicóticos ILP de segunda generación en España ha mostrado un crecimiento en los últimos años; en 2011 los antipsicóticos ILP de segunda generación tenían una cuota de mercado respecto al total del consumo de antipsicóticos de segunda generación del 9,8% y en 2016 había crecido hasta el 16,4% (fig. 3). Cuando se analiza la proporción de antipsicóticos de segunda generación respecto del total de ILP, la media para los 7 países analizados es del 34% siendo España el país con mayor proporción de utilización de ILP de segunda generación (74%), seguida por Suiza (59%) y los países nórdicos (47%) y en último lugar Reino Unido (14%), situándose países de nuestro entorno como Francia e Italia cerca de la media europea. Utilizando datos clínicos, en un estudio en el que se analizaron todos los pacientes diagnosticados

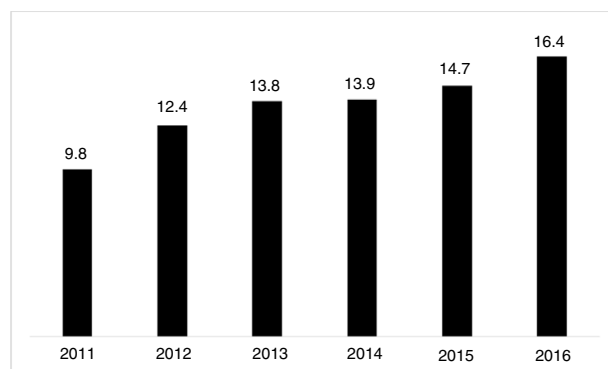


Figura 3 Porcentaje de antipsicóticos de segunda generación inyectables de liberación prolongada frente al total de antipsicóticos de segunda generación en España de 2011-2016 (en DDD). DDD: dosis diaria definida. Fuente: IMS Health, actualmente IQVIA (Madrid, España).

de esquizofrenia tratados por los centros de salud mental de Tarragona entre 2011 y 2013 (n=1.646) se encontró que el 42% de los pacientes recibieron inicialmente un antipsicótico ILP, siendo los ILP de segunda generación los más frecuentemente prescritos (66%)²¹.

En Estados Unidos la situación es distinta a la europea, con un uso más bajo de antipsicóticos ILP. Sin embargo, el mercado americano prevé una duplicación del uso de ILP desde el año 2014 al final de esta década²². A diferencia de Europa, los antipsicóticos de segunda generación representan el 99% del mercado de antipsicóticos ILP²².

Por tanto, parece existir una mayor utilización de ILP atípicos en nuestro país en relación con otros tanto dentro como fuera de Europa.

Factores que afectan a la prescripción de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada

Aspectos culturales

Aunque no tengamos datos contrastados sobre España, parece relevante que en las últimas dos décadas se haya producido una mayor aceptación –no sin controversias– de los tratamientos biológicos en los trastornos mentales en general y más claramente en la esquizofrenia^{23,24}, a la que ha contribuido una mayor difusión y conocimiento de las bases neurobiológicas de estos trastornos.

Como se ha comentado previamente, el uso de antipsicóticos ILP en pacientes con esquizofrenia es muy variable de unos países a otros, limitándose prácticamente su uso a pacientes muy graves o no adherentes al tratamiento. Entre los factores que pueden contribuir a esta variabilidad se ha propuesto la distinta actitud hacia los antipsicóticos ILP tanto por parte del psiquiatra como del paciente y de los familiares/cuidadores, y las políticas sanitarias/económicas en los distintos países/continentes.

Actitudes y creencias de pacientes y psiquiatras

El análisis de las actitudes de los pacientes con esquizofrenia hacia el tratamiento con ILP resulta muy complejo debido al gran número de factores de confusión que hay que tener en cuenta. Así, en estas actitudes podrían influir las experiencias previas con otros tratamientos inyectables –con frecuencia aplicados de manera coercitiva en situaciones de trastorno agudo²⁵⁻²⁷–, la fase del curso clínico en que se plantea el tratamiento (pacientes crónicos con mayor número de recaídas)²⁶, el tipo de información que se presenta al paciente, el modo en que se toman las decisiones acerca del tratamiento^{26,28}, y las actitudes de los distintos miembros de los equipos asistenciales, entre otros factores.

Aunque no son resultados de estudios realizados en España, hay diversos datos de la literatura internacional que pueden explicar una actitud negativa, tanto de pacientes como de psiquiatras, hacia los antipsicóticos ILP. En primer lugar los pacientes no tienen por lo general suficiente información acerca de esta alternativa de tratamiento²⁷⁻²⁹; así, en algunos estudios hasta dos tercios de los pacientes no han recibido información sobre los ILP²⁸. Esta situación

puede ser debida a la presencia de conceptos equívocos por parte del psiquiatra sobre el tipo, frecuencia y consecuencias para su salud de la administración de antipsicóticos ILP, tanto en términos de eficacia como de tolerabilidad. Por otra parte, algunos pacientes asocian esta medicación con la coerción o pérdida de autonomía respecto al tratamiento²⁹ y un mayor estigma²⁷; sin embargo, algunos médicos consideran que este modo de administración causa menos estigma que la vía oral, que le recuerda diariamente al paciente que está enfermo^{27,30}. En la [tabla 1](#) resumimos las actitudes favorables y desfavorables de los psiquiatras hacia los antipsicóticos ILP de acuerdo a los distintos estudios publicados.

Algunas de las dificultades expuestas se ven claramente condicionadas por la existencia o no de experiencia previa con el tratamiento con ILP, y por el tipo de antipsicóticos con el que se ha tenido experiencia (primera vs. segunda generación). Es destacable que solo el 23% de los pacientes que no han sido tratados nunca con antipsicóticos ILP presentan una visión favorable a su uso, y, en cambio, el 73% de los que actualmente están recibiendo ILP describen una actitud positiva hacia su uso³¹. Patel et al. (2009) concluyen que los pacientes tienden a favorecer el tratamiento con la formulación que estén utilizando en el momento del estudio³², lo que apoya la influencia del conocimiento directo sobre la valoración del tratamiento e incluso, como han señalado otros estudios, sobre la posibilidad de recomendar dicho tratamiento a otros pacientes en situación similar²⁷. De igual modo, la actitud de los psiquiatras es más favorable a los antipsicóticos ILP cuanto mayor es su experiencia en la utilización de los mismos, lo cual en sí mismo tampoco está exento de un sesgo de selección de la muestra evaluada^{25,33}. Por todo ello, las actitudes no favorables tanto de pacientes como de médicos hacia la utilización por primera vez de los ILP parecen representar la principal barrera para su uso.

Actitudes y creencias de familiares o cuidadores

Aunque los estudios sobre la actitud de los familiares han sido menos frecuentes que los dirigidos a la evaluación de la actitud de médicos y pacientes, estos estudios apoyan la idea de que la involucración de los familiares facilita la aceptación de los antipsicóticos ILP por parte de los pacientes²⁶. En un estudio que comparaba las actitudes de médicos, pacientes y familiares, Jaeger y Rossler describen cómo los familiares mantienen una actitud más positiva y abierta acerca de los beneficios del uso de ILP que los pacientes²⁸. En ese estudio se describe cómo un 50% de los familiares (miembros de una asociación de familiares de enfermos) mantienen la opinión de que los pacientes no están tomando adecuadamente el tratamiento farmacológico. Además, frecuentemente los familiares admiten que muchos pacientes no tienen una correcta adherencia terapéutica y, por lo tanto, se muestran favorables al uso de las formulaciones ILP que aseguren que los pacientes reciben las dosis adecuadas y de una manera continuada. Estos resultados apoyan la idea de que un porcentaje importante de los familiares muestran una actitud favorable hacia el tratamiento farmacológico de las enfermedades mentales³⁴. La importancia de potenciar, mediante la información pertinente y la comunicación fluida, esta actitud favorable hacia la medicación ILP de los

Tabla 1 Actitudes favorables y desfavorables de los psiquiatras hacia los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada

A favor	En contra
Están especialmente indicados en pacientes con antecedentes de mala adherencia a los antipsicóticos orales ^{45,80-82}	Coste superior tratamiento oral, por lo que no puede usarse en algunos pacientes debido a que su coste no es cubierto por su cobertura sanitaria o en aquellos que acuden a la red privada ^{26,29,83}
Mejoran la adherencia del paciente al tratamiento antipsicótico ^{82,84,85}	El mayor coste de los ILP de segunda generación supone una barrera a la hora de prescribirlos con más frecuencia por parte de los psiquiatras ⁸⁶
Son de primera elección en pacientes con alta recurrencia de episodios psicóticos ^{45,81,85}	La prescripción de ILP precisa de un mínimo de infraestructura y de personal, lo que dificulta su uso de forma habitual ^{29,43}
Los ILP de segunda generación a medio y largo plazo suponen un ahorro económico al reducir los costes directos de la enfermedad (reducción del número de recaídas, del número de hospitalizaciones y menor duración de las mismas) ⁸⁷	Hay una menor disponibilidad de principios activos de antipsicóticos en formulación ILP en comparación con orales ^{81,88}
Los pacientes suelen negarse a usar ILP en un primer momento, pero cuando usan este tipo de formulación quieren seguir usándola debido a la buena experiencia ^{45,81}	Los pacientes con esquizofrenia, en general, no quieren recibir tratamiento con ILP y prefieren la formulación oral debido al miedo a las agujas y a las inyecciones ^{26,29,81,86}
Son especialmente útiles en aquellos pacientes que supongan un riesgo para terceras personas ^{45,81}	No son necesarios en muchos pacientes porque están suficientemente compensados y estables con el tratamiento oral ^{81,86}
Son de elección en aquellos pacientes con escasa conciencia de enfermedad ^{45,85}	Al usar los ILP los clínicos no pueden controlar la aparición y el manejo de los efectos secundarios del tratamiento antipsicótico ^{26,86}
En general los pacientes experimentan menos efectos secundarios con los ILP que con el tratamiento oral ^{26,28}	Tienen más efectos secundarios que los orales ²⁸
Los ILP pueden servir para alcanzar una correcta alianza terapéutica entre el médico y el paciente ⁸⁵ , sobre todo al permitirle al paciente tomar la decisión ⁸⁹	El uso de ILP puede empeorar la relación terapéutica entre el psiquiatra y el paciente ⁸⁸

familiares debe ser entendida y utilizada por el médico, ya que entre los factores que favorecen la adherencia al tratamiento está el apoyo social y familiar³⁵. En general, intentar conseguir un ambiente social y familiar favorecedor hacia la necesidad de mantener una buena adherencia al tratamiento es una tarea crucial para conseguir una buena evolución de los pacientes con esquizofrenia.

Aspectos organizativos

Entre los factores asistenciales que habría que tener en cuenta para explicar un posible uso diferencial de los antipsicóticos ILP se encuentran los aspectos relacionados con la organización de la asistencia y la dotación de recursos disponibles para ello. Así, Kane señala que entre los factores que pueden explicar la baja utilización de ILP en Estados Unidos están aspectos organizativos como la preocupación existente respecto al tiempo y esfuerzo requerido por parte de los psiquiatras para prescribir ILP (justificación ante las compañías de seguro privadas), los conceptos erróneos sobre los costes y falta de experiencia que existen por parte del personal médico y pacientes que requiere su utilización³⁶.

Desde el punto de vista organizativo, en España en los últimos años se han producido una serie de

cambios que merecen un comentario y se resumen a continuación:

1. Previamente a la aprobación en 1986 de la Ley General de Sanidad³⁷ no existía una normativa unitaria que regulara la prestación de la asistencia a los problemas de salud mental en el sistema sanitario público en España. El desarrollo de dicha ley supuso un cambio radical en la asistencia, partiendo en líneas generales de una dotación dispar de recursos que, en la mayoría de los casos, estaban muy por detrás de los disponibles en la asistencia sanitaria general³⁸.
2. Por otra parte, la progresiva descentralización de las competencias sanitarias a las distintas Comunidades Autónomas (completada en diciembre de 2001) dio lugar a que la transformación asistencial mencionada se realizara con diferencias territoriales marcadas, y siguiendo a veces líneas o modelos diferentes tanto en la organización de la asistencia como en la coordinación y puesta en marcha de los dispositivos de servicios sociales alternativos o de apoyo a los pacientes con trastornos mentales (persistencia o no de camas psiquiátricas de media-larga estancia; gestión pública o concertada de recursos; controles a la prescripción mediante visados; desarrollo y grado de integración de recursos sociales alternativos; etc.).

3. En el año 2007 el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó la «Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud» que señalaba en su justificación la necesidad de hacer una reflexión conjunta entre el Estado y las instituciones autonómicas para «lograr entre todos un Sistema Nacional de Salud más solidario y más equitativo»³⁹.
4. Los datos disponibles en los años recientes (2008-2013) sobre recursos y uso de los dispositivos en la zona europea^{40,41} indican que en España hay 40 camas psiquiátricas por 100.000 habitantes (la mediana europea es de 72); la media de altas de hospitalizaciones psiquiátricas en España fue algo superior a las 200 por 100.000 habitantes (la mediana europea de ingresos en el año 2013 fue de 568), y el número de psiquiatras es de 9 por 100.000 habitantes (la mediana en toda Europa es igual, pero en los países de la zona EU-15 es de 12,9)⁴¹, además a diferencia de todos los países de nuestro entorno no existe la especialidad de psiquiatría del niño y del adolescente.
5. Los datos relativos a las estancias medias para pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno delirante son muy heterogéneos. España tiene una estancia media de 32 días y llama la atención cómo la variabilidad puede estar relacionada con tradiciones y organizaciones asistenciales muy distintas (p. ej.: en el Reino Unido la estancia media es de 109 días y en EE. UU. no llega a 10 días)⁴¹.

De manera global y como resumen de lo anterior podría plantearse la hipótesis –no contrastada aún por ningún estudio específico– de que el desarrollo en tiempos relativamente recientes de una profunda reforma del modelo asistencial (proceso dinámico aún en marcha) junto con una decidida (y a veces «forzada») opción por la atención ambulatoria (número de camas y estancias medias comparativamente más bajas que en los países de nuestro entorno) pueden ser factores favorecedores de un mayor uso de las formulaciones ILP en el tratamiento de las personas con esquizofrenia.

Las guías de práctica clínica y la disponibilidad terapéutica

Las GPC son el conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, que tienen el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes. Junto con los consensos de expertos, las guías tienen la potencialidad de reducir la variabilidad en la atención y mejorar la práctica clínica. En España contamos con diversas guías y consensos de expertos que contemplan la utilización de antipsicóticos de segunda generación de larga duración desde las primeras fases de la enfermedad. Así, en el consenso clínico español sobre «Adherencia al tratamiento de la esquizofrenia» en el que participaron 383 psiquiatras y que fue publicado en año 2007 se recoge, como recomendación de primera línea, la instauración de antipsicóticos ILP de segunda generación como estrategia para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes

ambulatorios con diagnóstico de psicosis reciente (con menos de dos años de evolución)⁴², sin olvidar la necesidad de intensificar también el tratamiento no farmacológico en este tipo de pacientes. Estas recomendaciones reflejarían la preocupación por la adherencia en los psiquiatras españoles y cómo desde hace años los antipsicóticos ILP de segunda generación se contemplan como una buena opción para mejorar la adherencia y prevenir el deterioro desde las primeras fases de la enfermedad. Además, el nivel de implicación del clínico a la hora de presentar un tratamiento es fundamental para su elección por parte del paciente. En este sentido, la falta de prescripción de ILP en las primeras fases de la enfermedad, hace suponer que muchos clínicos de este país no han incorporado dichas guías clínicas a su práctica habitual⁴³. Otro aspecto importante en la aceptación de este tipo de tratamientos es que exista una disponibilidad inmediata de estos fármacos una vez que se presentan al paciente como posibilidad terapéutica, y en este sentido, en general, el servicio público de salud español ofrece esta disponibilidad para iniciar el tratamiento inyectable en cualquier momento de la evolución de la enfermedad sin grandes limitaciones.

Siguiendo con esta línea de recomendaciones, en el grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos de la infancia y adolescencia del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) se pone especial énfasis en alertar sobre el alto riesgo de interrupción del tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano, independientemente del antipsicótico de segunda generación pautado⁴⁴. Se sugiere, si están disponibles, la consideración en estos pacientes de los antipsicóticos ILP de segunda generación por las ventajas que ofrecen en relación con la adherencia terapéutica, a la capacidad de asegurar que el medicamento se toma a la dosis prescrita, y por la seguridad que implican, dado que una eventual falta de respuesta no se debería a la falta de adherencia, sino a resistencia al tratamiento.

Acorde con estas recomendaciones de expertos del ámbito español, en Francia, la Asociación Francesa de Psiquiatría Biológica y Neuropsicofarmacología ha publicado en 2013 una guía para el uso y manejo de los antipsicóticos inyectables de larga duración en trastorno mental grave, donde los expertos recogen como recomendación de primera línea los antipsicóticos ILP de segunda generación como mejor opción en el tratamiento de mantenimiento tras un primer episodio psicótico y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia de inicio reciente⁴⁵. Sin embargo, la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido, entre las indicaciones para el tratamiento de los primeros episodios psicóticos no incluye el uso de antipsicóticos ILP y solo recoge esta opción para aquellos pacientes que lo soliciten⁴⁶. Esta modalidad de tratamiento para la psicosis de inicio reciente tampoco es contemplada por la guía práctica para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia de la *American Psychiatric Association* (2010), que la recomienda para los pacientes con mala adherencia o con reagudizaciones recurrentes⁴⁷.

Esta diferencia entre las recomendaciones de las GPC de unos países a otros es consistente con la frecuencia de prescripción de antipsicóticos ILP comentada anteriormente.

Utilización de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada en poblaciones especiales

Unidades de agudos

Si bien los antipsicóticos ILP son formulaciones diseñadas para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en pacientes estabilizados, no es una práctica infrecuente el iniciar este tipo de tratamiento durante la hospitalización en pacientes ingresados por una descompensación psicótica. Dicha práctica se sustenta en una serie de factores: a) muchos pacientes ingresan tras el abandono de la medicación oral, lo cual justifica ensayar otra estrategia farmacológica; b) el marco hospitalario facilita el acceso del paciente al inicio de un tratamiento inyectable dado que se dispone de más tiempo para valorar con el paciente y la familia los pros y contras de la utilización de ILP y además el paciente puede asumir que el inyectable puede evitarle la experiencia no deseada de una futura hospitalización como la que está viviendo en ese momento; c) existe la suposición de que la adherencia al tratamiento será mayor si el paciente no tiene la oportunidad de abandonar el tratamiento inmediatamente tras el alta hospitalaria. Sin embargo, no existe mucha literatura al respecto. En el estudio de cohortes de Tiihonen et al., en el que se siguieron 2588 pacientes con esquizofrenia que habían sido ingresados por primera vez⁸, al cabo de 30 días tras el alta un 54,3% ya no estaban siguiendo ningún tratamiento farmacológico. Los pacientes que habían iniciado un tratamiento con antipsicóticos ILP durante la hospitalización tuvieron un riesgo 50-65% menor de ser rehospitalizados que los que fueron dados de alta con medicación oral, a pesar del hecho de que son precisamente los pacientes a los que se supone van a tener una peor adherencia al tratamiento los que tienen más posibilidades de recibir un antipsicótico ILP antes del alta.

Primeros episodios

Aproximadamente un 80% de los primeros episodios psicóticos (PEP) pertenecen al denominado (DSM-5) «espectro de la esquizofrenia»⁴⁸, aun asumiendo la diversidad epistemológica de este conjunto de trastornos así como su más que controvertida entidad nosológica⁴⁹. La detección precoz y el tratamiento temprano son fundamentales para mejorar el pronóstico de un primer episodio psicótico⁵⁰. Atendiendo al denominado período crítico de las psicosis (3-5 primeros años), el adecuado cumplimiento terapéutico del tratamiento antipsicótico es la variable pronóstica individual, modificable desde el prisma clínico, más relevante en cuanto a la remisión sintomática, a la prevención de recaídas y a alcanzar una óptima calidad de vida (en menor medida a la recuperación funcional) de los pacientes que sufren un PEP⁵¹. Un tema controvertido y subsidiario de una investigación rigurosa es cuál debe ser la duración del tratamiento antipsicótico después de la remisión de los síntomas o de la recuperación funcional, en ausencia de marcadores clínicos o biológicos que justifiquen dicha decisión⁵². En este sentido, según hemos comentado

previamente, de acuerdo a algunas guías de práctica clínica, las formulaciones ILP de antipsicóticos de segunda generación se postulan como un tratamiento de primera línea en el colectivo de los PEP^{45,53-55}, cuya prescripción aumenta en la medida en que lo hace el conocimiento y el adecuado manejo de dichas formulaciones terapéuticas por parte de profesionales, pacientes y familiares³³. Un estudio de 335 primeros episodios psicóticos realizado en España comunicó que el 0,3% de los pacientes recibía ILP en monoterapia y un 4,9% de forma combinada con medicación oral en el momento de la inclusión en el estudio⁵⁶.

Niños y adolescentes

De acuerdo a los estudios de prescripción publicados, el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes ha aumentado de forma significativa en los últimos 15 años en el mundo occidental^{57,58}. Este aumento se puede deber a varios motivos: a la percepción de mayor seguridad con los antipsicóticos de segunda generación, el aumento de la duración del tratamiento una vez instaurado, y la prescripción de antipsicóticos en trastornos no psicóticos. Sin embargo, estos estudios de prescripción de antipsicóticos no especifican la frecuencia de prescripción para los antipsicóticos ILP.

La información disponible sobre la eficacia y seguridad de los antipsicóticos ILP en niños y adolescentes se limita a comunicaciones de casos y un estudio no comparativo. A pesar de ello, la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente recomienda el uso de estas formulaciones en adolescentes con esquizofrenia y síntomas psicóticos crónicos e historia de escasa adherencia terapéutica⁵⁹. Del mismo modo en España la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos de la infancia y adolescencia del CIBERSAM⁴⁵ sugiere que en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano, se considere la utilización de antipsicóticos ILP de segunda generación por las ventajas que ofrecen especialmente en términos de adherencia terapéutica. Los antipsicóticos ILP para cualquier indicación en niños y adolescentes están fuera de ficha técnica en España.

Los escasos estudios de actitudes hacia la medicación en niños y adolescentes muestran que tanto en pacientes como en familiares o cuidadores un mayor número de ingresos es un factor predictivo de una actitud favorable a los antipsicóticos ILP⁶⁰. Además, el cumplimiento y facilidad de uso son factores a favor de su utilización, y el miedo a las agujas y el dolor son factores en contra de la utilización de estas formulaciones en este grupo de población⁶⁰.

En los casos publicados, los ILP se utilizan en trastornos del espectro de la esquizofrenia^{61,62}, pero también en el trastorno bipolar con y sin síntomas psicóticos⁶¹, el autismo⁶³, la anorexia nerviosa⁶⁴ o las alteraciones conductuales^{62,65}. Sería importante aumentar el conocimiento respecto al uso real de estos fármacos, y estudiar su eficacia y efectos secundarios en esta población en ensayos clínicos aleatorizados.

Discusión

El tratamiento farmacológico es un componente esencial del manejo de la esquizofrenia para alcanzar los

objetivos terapéuticos y, dentro de las opciones farmacológicas, los antipsicóticos ILP tienen en los últimos años un papel cada vez más destacado, especialmente por la mejora de la adherencia terapéutica y su impacto en la prevención de recaídas. A pesar de ello, y de que se dispone de antipsicóticos ILP desde finales de los años 60, muchos autores consideran que esta opción terapéutica está infrautilizada^{17,18,66} debido a barreras existentes por parte de pacientes, familiares o cuidadores, y médicos, a las que se añaden otras de tipo administrativo u organizativo. La prescripción de antipsicóticos ILP en España se sitúa en la media europea, aunque la prescripción de antipsicóticos ILP de segunda generación ha crecido en los últimos años y es mayor que en otros países de nuestro entorno. Es previsible que este incremento continúe en los próximos años, lo cual debe ir acompañado de más estudios que amplíen los datos sobre la eficacia y la efectividad de estos tratamientos en la práctica clínica habitual. En este trabajo hemos revisado estos aspectos y a continuación discutimos brevemente alguno de ellos.

En España, en línea con otros países europeos, un 15% de los antipsicóticos prescritos son formulaciones ILP, una cifra que podría considerarse baja dado lo extendido que está el problema de la adherencia terapéutica en estos trastornos y los beneficios que han demostrado a este respecto los antipsicóticos ILP. A diferencia de algunos países europeos, en España los antipsicóticos ILP de segunda generación constituyen la mayoría de estas prescripciones. A esta situación han podido contribuir las recomendaciones de los consensos y GPC de nuestro medio que incorporan desde hace varios años a los antipsicóticos ILP como una opción de primera línea en algunas situaciones clínicas como la de los pacientes de reciente diagnóstico; la accesibilidad a estos fármacos en buena parte de las Comunidades Autónomas –aunque no en todas–; y las nuevas evidencias aportadas sobre la utilidad de estas formulaciones en primeros episodios o en estadios más iniciales de la enfermedad^{67,68} e incluso en pacientes agudos^{69,70}. Estas evidencias han sido obtenidas con antipsicóticos ILP de segunda generación, lo que puede estar contribuyendo a expandir su uso más allá de los pacientes con problemas de adherencia a largo plazo y recaídas repetidas; además, no podemos olvidar la influencia que ha podido tener la actividad de promoción comercial ligada a la introducción de los antipsicóticos ILP de segunda generación. Esta situación no es exclusiva de nuestro país; en Francia, donde la prescripción de antipsicóticos ILP es mayor que en España (21% del total de prescripciones), la prescripción de estas formulaciones, también ha crecido ligeramente en los últimos años y lo ha hecho a expensas de los antipsicóticos ILP de segunda generación⁷¹.

Los antipsicóticos ILP, tanto de primera como de segunda generación, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia en ensayos clínicos comparativos con placebo⁷². Estas formulaciones ILP parecen tener, en especial de acuerdo a estudios observacionales, ventajas respecto a los antipsicóticos orales en la mejora de la adherencia y prevención de recaídas¹⁴. Además, aunque el número de estudios es limitado, como acabamos de mencionar, los resultados de los antipsicóticos ILP de segunda generación en pacientes con un primer episodio o estadios iniciales de la enfermedad son prometedores, tanto que para algunos autores deberían ser un tratamiento de primera

línea en los primeros episodios¹⁸. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos aleatorizados –a ser posible pragmáticos– que comparen estas formulaciones ILP con las formulaciones orales del mismo principio activo para poder definir mejor sus ventajas; estudios como el *European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial*⁷³, actualmente en marcha y en el que participan centros españoles, responden a este objetivo. Un metanálisis reciente de comparaciones indirectas también ha contribuido a un mejor conocimiento de esas posibles diferencias de los ILP sobre sus correspondientes formulaciones orales, señalando algunas mínimas diferencias de tolerabilidad (comparados con los orales, los ILP se asocian con más acinesia, cambios en el LDL-colesterol y ansiedad, y con menos hiperprolactinemia)⁷⁴. Por otra parte, las comparaciones directas en ensayos clínicos aleatorizados entre antipsicóticos ILP de primera y segunda generación son limitadas^{75,76}, y disponemos tan solo de tres ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado entre sí diferentes antipsicóticos ILP de segunda generación⁷⁷⁻⁷⁹, mostrando estas comparaciones importantes diferencias en términos de tolerabilidad o impacto en la calidad de vida y sin diferencias aparentes en términos de recaídas. Por otra parte, a pesar de la utilidad de los antipsicóticos ILP de segunda generación en los primeros episodios psicóticos, no se han publicado estudios comparativos de estos fármacos en niños y adolescentes⁶¹, estudios que permitirán confirmar sus ventajas potenciales en esta población. Finalmente, y aplicable tanto a las formulaciones orales como ILP de los antipsicóticos, desconocemos cuál debe ser la duración del tratamiento y dosis óptimas de estos fármacos en el tratamiento preventivo a largo plazo de los pacientes con un episodio psicótico agudo³.

Aunque existe una clara necesidad de aumentar las pruebas existentes respecto a las ventajas de los antipsicóticos ILP y la diferenciación entre las distintas opciones farmacológicas actuales, la utilización de estas formulaciones ha crecido y probablemente seguirá creciendo impulsada por la experiencia clínica. Este no es un fenómeno nuevo en la psicofarmacología donde, por ejemplo, la dosificación de los antipsicóticos, incluyendo la de las formulaciones ILP, fundamentada en los resultados de los ensayos clínicos de registro, se ha ido modulando con la experiencia y conocimiento adquirido en la práctica clínica¹⁸. Sin embargo, la superación de las actuales barreras existentes para la prescripción de antipsicóticos ILP y consecuentemente una utilización mayor de esta opción terapéutica vendrá determinada –además de por un mayor conocimiento de estas formulaciones por parte de pacientes, cuidadores y familiares– por los resultados de la investigación en las áreas mencionadas.

Conflicto de intereses

El Dr. Arango ha recibido honorarios por participación en consejos asesores o por dar conferencias o ha recibido financiación para realizar proyectos de investigación en los últimos 5 años de: CIBERSAM, Fundación Alicia Koplowitz, Forum, Gedeon Richter, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales y Consumo, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Schering Plough,

Sumitomo-Dainippon, Sunovion y Takeda. La Dra. Baeza ha recibido honorarios como ponente de Janssen and Otsuka-Lundbeck; ha recibido becas de investigación del Instituto de Salud Carlos III, y la Fundación Alicia Koplowitz; y ayudas para viajes de Janssen y Otsuka-Lundbeck. El Dr. Bernardo ha recibido honorarios por consultoría o asesoría o becas de investigación de ABBiotics, Adamed, Almirall, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka; ha obtenido becas de investigación del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia y Educación, Cultura y Deporte, 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), Foundation European Group for Research in Schizophrenia (EGRIS) y del 7th Framework Program de la Unión Europea. El Dr. Cañas es miembro de comités asesores de Lundbeck, Janssen Cilag, Otsuka, y Servier; y ha recibido honorarios como ponente de Lundbeck, Janssen Cilag, Otsuka, y Servier. La Dra. de Dios es miembro del comité asesor de Lundbeck, ha recibido becas de investigación del Fondo Investigaciones Sanitarias, Fondos FEDER, y ha recibido honorarios como ponente de Janssen-Cilag, Lundbeck y Pfizer. La Dra. García-Portilla ha sido consultora o ha recibido honorarios o becas de Alianza Otsuka-Lundbeck, CIBERSAM, European Commission, Instituto de Salud Carlos III, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Servier, Roche, y Rovi. El Dr. Gutiérrez-Rojas ha sido ponente y miembro de comités asesores de Janssen-Cilag, Astra-Zeneca, Rovi, Lundbeck, Otsuka, Exeltis y Pfizer. El Dr. Olivares ha sido miembro de comités asesores o consultor de Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka y Sanofi-Aventis, y ha recibido honorarios como investigador o ponente de Janssen-Cilag, Lundbeck, AstraZeneca, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis y Pfizer. El Dr. Rico-Villademoros ha recibido honorarios por consultoría,

realizar sesiones de formación o proporcionar servicios de redacción médica de AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, y Pfizer; ha participado en la edición de este manuscrito con la financiación de la alianza Otsuka-Lundbeck. El Dr. Rodríguez-Jiménez ha sido consultor para, ponente en actividades de, o ha recibido ayudas de: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Comunidad de Madrid (S2010/ BMD-2422 AGES), Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Ferrer, Juste. La Dra. Sánchez-Morla ha recibido becas de investigación del Instituto de Salud Carlos III, y Ministerio de Economía y Competitividad, y ha recibido ayudas para viajes de Janssen-Cilag y Otsuka. El Dr. Segarra ha recibido financiación para proyectos de investigación y/o honorarios como consultor o ponente de las siguientes compañías e instituciones: Astra Zeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, instituto de Salud Carlos III, Gobierno Vasco, CIBERSAM, MINECO. El Dr. Crespo-Facorro ha recibido honorarios como ponente de Otsuka y Lundbeck.

Agradecimientos

Para la coordinación de este artículo se ha recibido apoyo no financiero (búsqueda de bibliografía, datos de mercado, etc.) de la alianza Otsuka-Lundbeck. El artículo no ha sido revisado o se ha recibido ningún tipo de solicitud sobre el contenido del mismo por parte de ninguna empresa farmacéutica.

Apéndice. Estudios clínicos con antipsicóticos inyectables de liberación prolongada con datos españoles indexados en PubMed hasta el 3 de marzo de 2018

Primer autor y año	Título	Referencia
<i>Estudios de utilización de medicamentos y farmacoeconomía</i>		
Gaviria 2017	Noninterventional, naturalistic, retrospective study to describe prescription patterns of long-acting injectable antipsychotics and the impact of introducing a new atypical antipsychotic in the spanish province of Tarragona catchment area	Prim Care Companion CNS Disord. 2017;19(2). doi: 10.4088/PCC.16m02044
Berrouiguet 2016	Development of a web-based clinical decision support system for drug prescription: Non-interventional naturalistic description of the antipsychotic prescription patterns in 4345 outpatients and future applications	PLoS One. 2016;11(10):e0163796
Vázquez-Mourelle 2016	[Efficiency of a pharmaceutical care program for long-acting parenteral antipsychotics in the health area of Santiago de Compostela].	Gac Sanit. 2016;30(1):73-6
Quintero 2016	Cost-minimisation analysis of paliperidone palmitate long-acting treatment versus risperidone long-acting treatment for schizophrenia in Spain	Clin Drug Investig. 2016;36(6):479-90

Gaviria 2015	A non-interventional naturalistic study of the prescription patterns of antipsychotics in patients with schizophrenia from the Spanish province of Tarragona	PLoS One. 2015;10:e0139403
Bernardo 2012	Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study	BMC Psychiatry. 2012;12:42
Alda Díez 2010	Differences in the diagnosis and treatment of immigrant and local psychiatric inpatients admitted to a general hospital in Spain: a controlled study	Actas Esp Psiquiatr. 2010;38(5):262-9
Arilla 2010	[Antipsychotic polypharmacy in a general hospital in-patient psychiatric unit].	Rev Psiquiatr Salud Ment. 2010;3(3):90-6
Lerma-Carrillo 2008	Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia in a brief hospitalization unit	Clin Neuropharmacol. 2008;31(6):319-32
Olivares 2008	Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain	Appl Health Econ Health Policy. 2008;6(1):41-53
Haro 2003	The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study: baseline findings across country and treatment	Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003;(416):7-15
Kiivet 1995	Patterns of drug treatment of schizophrenic patients in Estonia, Spain and Sweden	Br J Clin Pharmacol. 1995 Nov;40(5):467-76
<i>Estudios de efectividad y otros resultados relacionados en adultos (general)</i>		
Fernández-Miranda 2015	Effectiveness, good tolerability, and high compliance of doses of risperidone long-acting injectable higher than 75 mg in people with severe schizophrenia: a 3-year follow-up	J Clin Psychopharmacol. 2015;35(6):630-4
Acosta 2014	Influence of antipsychotic treatment type and regimen on the functionality of patients with schizophrenia	Nord J Psychiatry. 2014;68(3):180-8
Acosta 2014b	Should full adherence be a necessary goal in schizophrenia? Full versus non-full adherence to antipsychotic treatment	Compr Psychiatry. 2014;55(1):33-9
Palmarola-Ginesta 2014	[Medication adherence and use of health services in patients with psychosis in the region of Osona (Catalonia, Spain)]	Rev Enferm. 2014;37(4):50-7
San 2013	Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients	Nord J Psychiatry. 2013;67(1):22-9
Ciudad 2012	Relapse and therapeutic interventions in a 1-year observational cohort study of nonadherent outpatients with schizophrenia	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012;36(2):245-50
Bravo-Ortiz 2011	Influence of type of treatment on the well-being of Spanish patients with schizophrenia and their caregivers	Int J Psychiatry Clin Pract. 2011;15(4):286-95
Gutiérrez-Casares 2010	Adherence to treatment and therapeutic strategies in schizophrenic patients: the ADHERE study	CNS Spectr. 2010;15(5):327-37
Olivares 2009	Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR)	Eur Psychiatry. 2009;24(5):287-96

Arango 2008	Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence	Eur Psychiatry. 2006;21(1):34-40
<i>Estudios en unidades de agudos</i> Parellada 2017	An open-treatment six-week study of the clinical effectiveness of Paliperidone Palmitate in schizophrenia: data from acute units in Spain (SHADOW study)	Int J Psychiatry Clin Pract. 2017:1-9
De la Gándara 2009	Experience with injectable long-acting risperidone in long-term therapy after an acute episode of schizophrenia: the SPHERE Study	Expert Rev Neurother. 2009;9(10):1463-74
<i>Estudios en primeros episodios psicóticos o psicosis de comienzo reciente</i> Bioque 2016	A Pharmacovigilance study in first episode of psychosis: psychopharmacological interventions and safety profiles in the peps project	Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19(4) pii: pyv121. doi: 10.1093/ijnp/pyv121
Barrio 2013	Effectiveness of long-acting injectable risperidone versus oral antipsychotics in the treatment of recent-onset schizophrenia: a case-control study	Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(4):164-70
<i>Estudios en niños y adolescentes</i> Fortea 2018	Long-acting injectable atypical antipsychotic use in adolescents: An observational study	J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018. doi: 10.1089/cap.2017.0096
Fàbrega 2015	Two cases of long-acting paliperidone in adolescence	Ther Adv Psychopharmacol. 2015;5(5):304-6
<i>Estudios de seguridad/tolerabilidad y comunicación de reacciones adversas</i> Sanchez-Martinez 2017	Metabolic syndrome and cardiovascular risk in people treated with long-acting injectable antipsychotics	Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2017. doi: 10.2174/1871530317666171120151201
Martín Arias 2017	Risk excess of mortality and use of antipsychotics: a case-noncase study	Int Clin Psychopharmacol. 2017;32(1):1-5
Duran-Sindreu 2013	[Olanzapine long-acting post-injection syndrome: a case report and brief review]	Actas Esp Psiquiatr. 2013;41(1):60-2
Montalvo 2013	Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate	Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(1):46-9
Montejo 2010	Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics	J Sex Med. 2010;7(10):3404-13
Ramos-Ríos 2010	QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients	Schizophr Res. 2010;116(1):35-43
García-Unzueta 2003	Alterations of liver function test in patients treated with antipsychotics	J Clin Lab Anal. 2003;17(6):216-8
Herrán 2000	Higher levels of serum copper in schizophrenic patients treated with depot neuroleptics	Psychiatry Res. 2000;94(1):51-8
de Leon 1990	Neuroleptic-induced catatonia: neuroleptic malignant syndrome?	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1990;14(1):129-36
<i>Otros estudios</i> Palomares 2015	Effectiveness of long-acting paliperidone palmitate in borderline personality disorder	Int Clin Psychopharmacol. 2015;30(6):338-41

González-Rodríguez 2014	Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics in delusional disorders with nonprominent hallucinations and without hallucinations	Int Clin Psychopharmacol. 2014;29(3):177-80
Martinez-Gras 2009	The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone	Schizophr Res. 2009;115(2-3):215-21
Díaz-Marsá 2008	[Long-acting injectable risperidone in treatment resistant borderline personality disorder. A small series report]	Actas Esp Psiquiatr. 2008;36(2):70-4
Vieta 2008	A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone	World J Biol Psychiatry. 2008;9(3):219-24

La búsqueda se realizó en PubMed hasta el 3 de marzo de 2018 utilizando los términos en título o resumen «long acting», «depot» o «injectable», cruzándolo con los términos en título o resumen «antipsychotic» o «neuroleptic» y con los términos «spain» o «spanish» en título o resumen, o «spain» en afiliación. Con estos criterios se encontraron 82 registros, excluyéndose de este listado aquellos registros que no eran de estudios clínicos o no presentaban datos específicos para España.

Bibliografía

- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50 13 Suppl 1:7S-57S.
- Moncrieff J. Antipsychotic maintenance treatment: Time to rethink? *PLoS Med*. 2015;12:e1001861.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 2016;209:361-5.
- Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences-, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 5:3-8.
- 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.
- Bernardo M, Canas F, Herrera B, Garcia Dorado M. Adherence predicts symptomatic and psychosocial remission in schizophrenia: Naturalistic study of patient integration in the community. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:149-59.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127:83-92.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168:603-9.
- Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res*. 2012;134:187-94.
- Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, Kopelowicz A, Lauriello J, Manschreck TC, et al. Comparison of injectable and oral antipsychotics in relapse rates in a pragmatic 30-month schizophrenia relapse prevention study. *Psychiatr Serv*. 2016;67:1370-2.
- Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:957-65.
- 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.
- Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:568-75.
- Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77 suppl 3:1-24.
- Ramos Pozon S. Shared decision making in mental health: Myths, barriers, and benefits. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:175-6.
- Crocq MA. [A history of antipsychotic long-acting injections in the treatment of schizophrenia]. *Encephale*. 2015;41:84-92.
- Heres S. Long-acting injectable antipsychotics: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:1263-5.
- Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:745-6.
- Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012;138:18-28.
- Mahlich J, Nishi M, Saito Y. Modeling the budget impact of long-acting injectable paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:267-72.
- Gaviria AM, Franco J, Rico G, Muntane G, Saez C, Sanchez-Gistau V, et al. Noninterventional, naturalistic, retrospective study to describe prescription patterns of long-acting injectable antipsychotics and the impact of introducing a new atypical antipsychotic in the Spanish province of Tarragona catchment area. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017;19, <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.16m02044>.
- King S. Physician Views: Will approval of Aristada broaden the long-acting injectable antipsychotic market? 2015 [consultado 28 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.firstwordpharma.com/node/1321169>
- Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G. Attitudes towards psychiatric treatment and people with mental illness: changes over two decades. *Br J Psychiatry*. 2013;203:146-51.
- Schomerus G, Schwahn C, Holzinger A, Corrigan PW, Grabe HJ, Carta MG, et al. Evolution of public attitudes about mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:440-52.

25. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009;52:S43-50.
26. Potkin S, Bera R, Zubek D, Lau G. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13:261.
27. Das AK, Malik A, Haddad PM. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther. Adv Psychopharmacol.* 2014;4:179-85.
28. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res.* 2010;175:58-62.
29. Iyer S, Banks N, Roy MA, Tibbo P, Williams R, Manchanda R, et al. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: part II-physician perspectives. *Can J Psychiatry.* 2013;58 5 Suppl 1, 23S-9S.
30. Patel M, David A. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Adv Psych Treat.* 2005;11:203-13.
31. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:275-82.
32. Patel MX, de Zoysa N, Bernadt M, David A. Depot and oral antipsychotics: patient preferences and attitudes are not the same thing. *J Psychopharmacol.* 2009;23:789-96.
33. Kim SW, Lee YH, Jang JE, Yoo T, Kim JM, Shin IS, et al. Comparison of attitudes toward long-acting injectable antipsychotics among psychiatrists and patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28:80-6.
34. Gerlach J. Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;9 Suppl 5:17-20.
35. 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.
36. Kane JM. Organizational barriers to using long-acting injectable antipsychotics in practice. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:e16.
37. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE núm. 102 de 29 de Abril de 1986.
38. García González J, Espino A, Lara L. La psiquiatría en la España de fin de siglo: un estudio sobre la reforma psiquiátrica y las nuevas reformas de atención en salud mental. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1998.
39. Gómez Beneyto M. (Coordinador Científico). Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
40. World Health Organization ROFE. Mental Health. Data and statistics. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016.
41. EUROSTAT. Mental health and related issues statistics [consultado 29 Mar 2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mental_health_and_related_issues_statistics
42. Roca M, Canas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35 1 Suppl:1-6.
43. Bera RB. Patient outcomes within schizophrenia treatment: a look at the role of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2014;75 Suppl 2:30-3.
44. Grupo de trabajo del CIBERSAM para la elaboración de una guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia Informe de consenso de Recomendaciones: Centro de Investigación Biomédica en Red - CIBER, 2015 [consultado 29 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ciberesciii.es/ficheros/SAM/Gu%C3%ADaPEPinfanciaAdolescencia.v5.0.pdf>
45. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry.* 2013;13:340.
46. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE guidelines [cg178]: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
47. Work Group on Schizophrenia. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition. Washington: American Psychiatric Association; 2010.
48. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuopasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:19-28.
49. Van Os J. «Schizophrenia» does not exist. *BMJ.* 2016;352:i375.
50. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. When the healthcare does not follow the evidence: The case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10:78-86.
51. 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.
52. Gardner KN, Nasrallah HA. Managing first-episode psychosis: an early stage of schizophrenia with distinct treatment needs. *Current Psychiatry.* 2015;14:32-4, 36-40, 42.
53. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2014;29 Suppl 2:1409-13.
54. Mayoral-van Son J, de la Foz VO, 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.
55. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:913-20.
56. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. A Pharmacovigilance Study in first episode of psychosis: Psychopharmacological interventions and safety profiles in the PEPs project. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(4.), <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyv121>.
57. Olsson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of young people with antipsychotic medications in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:867-74.
58. Ronsley R, Scott D, Warburton WP, Hamdi RD, Louie DC, Davidson J, et al. A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry.* 2013;58:361-9.
59. McClellan J, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52:976-90.
60. Correll CU, Muir O, Al-Jadiri A, Kapoor S, Carella M, Sheridan E, et al. Attitudes of children and adolescents and their caregivers towards long-acting injectable antipsychotics in a cohort of youth initiating oral antipsychotic treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38:S280.
61. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-acting injectable antipsychotics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27:2-9.
62. Fortea A, Espinosa L, Ilzarbe D, Solerdelcoll M, de Castro C, Sugranyes G, et al. Long-acting injectable atypical

- antipsychotic in adolescent population: an observational study. 29th European College Neuropsychopharmacology Congress. Viena, Austria. 2016.
63. Kowalski JL, Wink LK, Blankenship K, Habenicht CD, Erickson CA, Stigler KA, et al. Paliperidone palmitate in a child with autistic disorder. *J Child. Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21:491-3.
 64. Umehara H, Iga J, Ohmori T. Successful treatment of anorexia nervosa in a 10-year-old boy with risperidone long-acting injection. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014;12:65-6.
 65. Perinpanayagam MS, Haig RA. Use of depot tranquilisers in disturbed adolescent girls. *Br Med J.* 1977;1:835-6.
 66. 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.
 67. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:822-9.
 68. Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Nezanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;169:393-9.
 69. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:1254-60.
 70. Meltzer HY, Risinger R, Nasrallah HA, Du Y, Zummo J, Corey L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole lauroxil in acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:1085-90.
 71. Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bezin J, Pariente A. Antipsychotic long-acting injections: A community-based study from 2007 to 2014 of prescribing trends and characteristics associated with initiation. *Schizophr Res.* 2016;178:58-63.
 72. Lauriello J, Campbell AR. Pharmacotherapy for schizophrenia: Long-acting injectable antipsychotic drugs. 2016 [consultado 17 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-long-acting-injectable-antipsychotic-drugs>
 73. UMC Utrecht. European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial (EULAST). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02146547, 2016.
 74. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res.* 2016;176:220-30.
 75. Covell NH, McEvoy JP, Schooler NR, Stroup TS, Jackson CT, Rojas IA, et al. Effectiveness of switching from long-acting injectable fluphenazine or haloperidol decanoate to long-acting injectable risperidone microspheres: an open-label, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:669-75.
 76. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs. haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1978-87.
 77. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:218-26.
 78. Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:1002-8.
 79. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;168:498-504.
 80. de Bartolomeis A, Fagiolini A, Vaggi M, Vampini C. Targets, attitudes, and goals of psychiatrists treating patients with schizophrenia: key outcome drivers, role of quality of life, and place of long-acting antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:99-108.
 81. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca PM. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201:553-9.
 82. Misdrahi D, Delgado A, Bouju S, Comet D, Chiariny JF. [Rationale for the use of long-acting injectable risperidone: a survey of French psychiatrists]. *Encephale.* 2013;39 Suppl 1:S8-14.
 83. Getzen H, Beasley M, D'Mello DA. Barriers to utilizing long-acting injectable antipsychotic medications. *Ann Clin Psychiatry.* 2014;26:33-8.
 84. 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.
 85. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry.* 2012;12:122.
 86. Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1948-53.
 87. Baser O, Xie L, Pesa J, Durkin M. Healthcare utilization and costs of Veterans Health Administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics. *J Med Econ.* 2015;18:357-65.
 88. Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, Leucht S, Kissling W. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2011;26:297-301.
 89. Patel MX, Nikolaou V, David AS. Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 2003;33:83-9.