

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA



Título: Impacto del cambio a Xeplion susp. Iny. en el uso de los servicios de salud en el tratamiento de la esquizofrenia.

Autora: Lores González, Olga

Tutor: Carrera Machado, Homero Indalecio

Cotutor 1: Olivares Diez, José Manuel

Cotutora 2: Rivera Baltanás, Tania

Departamentos: Psiquiatría, Radiología y Salud Pública

Curso académico: 2019-2020

Convocatoria: Junio 2020

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno psicótico de curso crónico caracterizado por alteraciones de la forma y contenido del pensamiento, además de alteraciones en la percepción. Se cree que tanto factores genéticos como ambientales están involucrados en su desarrollo.

Esta enfermedad crónica produce un déficit funcional, personal, social y laboral notable. Como resultado, los que la padecen, muestran altos niveles de discapacidad y requieren una atención clínica y sanitaria extensa. Todos estos factores, junto con la falta de adhesión justifican el interés por determinar el gasto de los recursos sanitarios de la esquizofrenia.

En este trabajo nos proponemos analizar la mejoría en la adherencia de pacientes que pasaron de un antipsicótico oral al Palmitato de Paliperidona inyectable y además observar posibles problemas que puedan surgir con este nuevo medicamento.

Para ello, realizamos un estudio retrospectivo y comparativo entre un grupo de pacientes antes y después de introducir en su tratamiento Palmitato de Paliperidona suspensión inyectable, observando los datos recogidos en una base de datos. Se observó una disminución en el número de fármacos coadyuvantes al antipsicótico al introducir el inyectable, así como una disminución significativa en el número de ingresos, de visitas a urgencias y visitas ambulatorias. Esto podría significar que los pacientes con medicación inyectable mensual tienen mayores tasas de adherencia, menores tasas de recaída y hospitalización. Además, observamos que el principal efecto adverso del fármaco es el aumento notable de peso. Es destacable que la mayoría de los pacientes presentan un grado de satisfacción elevado con el fármaco, así como una mejoría en su calidad de vida.

RESUMO

A esquizofrenia é un trastorno psicótico de curso crónico caracterizado por alteracións na forma e contido do pensamento, e tamén alteracións na percepción. Suponse que tanto factores xenéticos como ambientais están implicados no seu desenvolvemento.

Esta enfermidade crónica produce un déficit funcional, persoal, social e laboral notable. Como resultado, os que a padecen, mostran altos niveis de discapacidade e requiren unha atención clínica e sanitaria extensa. Todos estes factores, xunto coa falta de adhesión, xustifican o interese por determinar o gasto dos recursos sanitarios da esquizofrenia.

Neste traballo propoñémonos analizar a melloría na adherencia de pacientes que pasaron dun antipsicótico oral ao Palmitato de Paliperidona inxectado e ademais observar os posibles problemas que poidan xurdir con este novo medicamento.

Para isto, realizamos un estudo retrospectivo e comparativo entre un grupo de pacientes antes e despois de introducir no seu tratamento Palmitato de Paliperidona suspensión inyectable, observando os datos recollidos nunha base de datos. Observouse unha diminución no número de fármacos coadxuvantes ao antipsicótico ó introducir o inyectable, e tamén unha diminución significativa no número de ingresos, de visitas a urxencias e visitas ambulatorias. Isto podería significar que os pacientes con medicación inyectable mensual teñen mellores taxas de adherencia, menores taxas de recaída e hospitalización. Ademais, observamos que o principal efecto adverso do fármaco é o aumento notable de peso. É destacable que a maioría dos pacientes presentan un grao de satisfacción elevado co fármaco, así como unha melloría na súa calidade de vida.

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic psychotic disorder characterized by alterations in thought content and form, as well as alterations in perception. Both genetic and environmental factors are believed to be involved in its development.

This chronic disease produces a significant functional, personal, social and work deficit. As a result, sufferers, have high levels of disability and require extensive clinical and health care. All of this together with the lack of adherence justify the interest in determining the expenditure of schizophrenia health resources.

In this paper, we intend to analyze the improvement in the adherence of patients who went from an oral antipsychotic to injectable Paliperidone Palmitate and also detect possible side effects that this drug may cause.

To do this, we carried out a retrospective and comparative study between a group of patients before and after introducing Paliperidone Palmitate injection into their treatment, observing the data collected in a database. A decrease in the number of adjuvant drugs to the antipsychotic was observed when introducing the injectable, as well as a significant decrease in the number of admissions, emergency room visits and outpatient visits. This could mean that patients with monthly injectable medication have higher adherence rates and lower relapse and hospitalization rates. Furthermore, we observe that the main side effect of the drug is the notable increase in weight. It is noteworthy that the majority of patients show a high degree of satisfaction with the drug, as well as an improvement in their life quality.

ABREVIATURAS

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad
CI: Coeficiente de Inteligencia
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
CNV: Variación del Número de Copias
DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
EEAG: Escala de evaluación de la actividad global
GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico
GWAS: Genome Wide Association Study
ILP: Inyectables de Liberación Prolongada
MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad
NMDA: N-Metil-D-Aspartato
OMS: Organización Mundial de la Salud
PANSS: Escala de síntomas negativos y positivos
SNC: Sistema Nervioso Central

ÍNDICE

Resumen.

Abreviaturas.

Introducción.

1. Concepto e historia de la esquizofrenia.
2. Epidemiología de la esquizofrenia.
3. Etiopatogenia de la esquizofrenia.
 - 3.1. Hipótesis del neurodesarrollo anormal.
 - 3.2. Hipótesis de la neurodegeneración.
4. Cuadro clínico.
 - 4.1. Fase premórbida.
 - 4.2. Fase prodrómica.
 - 4.3. Primer episodio psicótico.
 - 4.4. Evolución de la enfermedad.
 - 4.5. Pronóstico.
5. Diagnóstico.
 5. 1. CIE-10 y CIE-11.
 5. 2. DSM-V.
 5. 3. Diagnóstico diferencial.
6. Tratamiento de la esquizofrenia.
 6. 1. Tratamiento antipsicótico.

6.1.1. Problema de adherencia al tratamiento.

6.1.2. Xeplion Susp. Iny.

6.2. Otros tratamientos.

Justificación y Objetivos.

Material y Métodos.

1. Diseño.
2. Población a estudio.
 - 2.1. Criterios de inclusión.
 - 2.2. Criterios de exclusión.
3. Variables a estudio.
 - 3.1. Variables sociodemográficas.
 - 3.2. Variables clínicas.
4. Procedimiento.
5. Análisis estadístico.
6. Protección de datos y confidencialidad.

Resultados.

Discusión.

Conclusiones.

Bibliografía.

INTRODUCCIÓN

1. Concepto e historia de la esquizofrenia

El trastorno que actualmente denominamos “esquizofrenia” ha sido reconocido en la mayoría de las culturas y descrito a través de la historia documentada. Para los clásicos, los nombres de «manía» y «phrensy» eran términos que se referían a una amplia variedad de enfermedades psicóticas.¹ Si bien, tiene sentido no remontarse más allá de principios del siglo XIX, momento clave en la forma de observar las enfermedades mentales, que empiezan a ser descritas desde un punto de vista longitudinal: inicio, curso y desenlace clínico. ² En 1860, Morel, utiliza el término demencia precoz por primera vez para referirse a un tipo de locura hereditaria con una capacidad intelectual limitada.³ Será Kraepelin años más tarde, quien proponga el mismo término de demencia precoz integrando en él la hebefrenia de Hecker, la catatonía de Kahlbaum, la monomanía de Snell, la locura primaria de Griesinger, la paranoia de Kretschmer y la locura razonadora de Sérieux y Capgras.² En 1908, Bleuler, propuso que el término demencia no era adecuado, ya que no implicaba necesariamente un deterioro de las funciones mentales, y es él quien sugiere por primera vez el término ‘esquizofrenia’. Según él, el deterioro cognoscitivo era el cuadro clínico fundamental, y lo conceptualizó como una división o ‘escisión’ en la capacidad mental.⁴

Actualmente, la esquizofrenia se define como un trastorno mental caracterizado por la presencia de síntomas positivos (delirios o alucinaciones), negativos, cognitivos y afectivos. El curso de la enfermedad suele ser crónico y variable, causando una gran pérdida de calidad de vida del enfermo y sus familiares. Se ha sugerido también, la posibilidad de que se trate de un trastorno de afectación multisistémica desde el inicio de la enfermedad, encontrando en los pacientes síndromes cardiometabólicos.⁵

2. Epidemiología de la esquizofrenia

El inicio del trastorno afecta de forma similar en ambos sexos y suele localizarse entre los 15 y 30 años de edad, observándose mayor rapidez en la aparición en hombres que en mujeres. Suele haber un peor pronóstico en varones, provocando un mayor número de ingresos hospitalarios. ⁵

Estudios epidemiológicos muestran una incidencia anual media de 15.2 por 100.000 habitantes y año, con cifras más elevadas en los países desarrollados con un rango de entre 7.7 y 43 por 100.000. También apareció mayor incidencia en zonas urbanas, estatus migratorio y personas nacidas en los meses de invierno. ⁶⁻⁸ Por otra parte, se describe una prevalencia de entre 4 y 7 por 1000 habitantes, apareciendo variaciones sustanciales entre distintos lugares.⁹

En cuanto a la mortalidad, cabe destacar que la población con diagnóstico de esquizofrenia tiene una proporción entre dos y tres veces mayor que la población general, siendo el mismo riesgo

en mujeres y hombres. Aunque es cierto que el suicidio está presente como causa de muerte en esta población, la mayor parte de las muertes se deben a un menor acceso a la atención médica y aumento de hábitos de vida perjudiciales (drogas, dieta pobre y poco ejercicio entre otros).^{10,11}

Los AVAD son unos indicadores fundamentales en la valoración de los trastornos mentales, al incluir la discapacidad en el cálculo e igualar las pérdidas de salud por muerte a las pérdidas por enfermedad. La esquizofrenia en España supone el 2.2% del total de AVAD en hombres de 15-49 años y el 1.65% en mujeres.¹² De hecho, según la OMS, la esquizofrenia supone una de las diez primeras causas de discapacidad por enfermedad. En relación a la carga económica, se estima que es la séptima enfermedad que más gasto supone por las frecuentes hospitalizaciones, uso de servicios psicosociales y por la pérdida de productividad.¹³

3. Etiopatogenia de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad heterogénea en numerosos aspectos: presentación clínica, evolución, respuesta al tratamiento, factores asociados... Todo esto responde a una etiopatogenia variada, sobre la cual se han desarrollado varias hipótesis. A pesar de ello, a día de hoy, aún no existe una teoría definitiva sobre el origen de la enfermedad.⁵

3.1. HIPÓTESIS DEL NEURODESARROLLO ANORMAL

Esta teoría defiende que el individuo nace con una predisposición genética característica que, al interactuar con ciertos factores medioambientales, se produce un desarrollo anormal del cerebro, pudiendo posteriormente verse afectados por factores internos o externos, provocando el inicio de la enfermedad.¹⁴⁻¹⁵ Cabe destacar que para el posible inicio de la enfermedad es tan necesario el desarrollo anormal del cerebro como los factores (externos o internos) precipitantes de la enfermedad.¹⁶

Dentro de las alteraciones pre y perinatales, hay estudios que demuestran un aumento de prevalencia en hijos nacidos de madres que habían padecido gripe o rubéola durante la gestación.^{17,18} Además, todo tipo de complicaciones obstétricas (hipoxia durante el parto, incompatibilidad Rh, cesáreas complicadas..) pueden sugerir también un aumento del riesgo según ciertos estudios^{19,20}, si bien es necesario puntualizar que se han realizado diversas revisiones en las que se pone en duda el valor predictivo de estas asociaciones.²¹⁻²³

Otra de las alteraciones que defiende esta teoría es la presencia de anomalías físicas menores en personas con esquizofrenia, tales como: orejas de implantación baja, lengua surcada, paladar hendido, circunferencia craneal disminuida en el nacimiento, lo que podría sugerir la existencia de un retraso en el crecimiento cerebral.²⁴⁻²⁶

Sobre el CI, se puede decir que no parece situarse fuera del rango de la normalidad en personas que acaban desarrollando esquizofrenia, siendo el valor predictivo de bajo CI nada destacable, prediciendo solo el 3% de los casos de esquizofrenia.²⁷

Se puede afirmar que la genética representa un papel importante en el desarrollo de la enfermedad ya que existe un componente claro de heredabilidad, estimándose ésta entre un 70-85%. La historia familiar de esquizofrenia es el factor de riesgo individual más evidente.^{28,29} Así, el riesgo es de un 8% para hermanos no gemelos de un paciente con esquizofrenia, un 12% para un hijo, un 12% para un gemelo dicigótico, un 40% para un hijo con dos progenitores que padezcan la enfermedad y un 47% para un gemelo monocigótico.⁵

En un estudio de GWAS, 7 *loci* cromosomales obtuvieron significancia estadística genómica total: 1p21.3, 2q32.3, 6p21.32-p22.1, 8p23.2, 8q21.3, 10q24.32-q24.33, y 18q21.2.³⁰ La presencia de polimorfismos del MHC en el cromosoma 6p21 es quizás la que más se asocia con la enfermedad.^{30,31} A pesar de estos conocimientos, el porcentaje de heredabilidad explicado por el mapeo de *loci* individuales es muy pequeño en el momento actual³², pero la demostración de la existencia de estos genes es imprescindible para poder definir el componente biológico de la enfermedad.³³

Por otro lado, deben existir factores medioambientales que interaccionen con esta predisposición genética. Destacan los factores pre y perinatales explicados previamente, el estrés, el abuso de sustancias como cannabis y otras drogas y problemas sociales durante la infancia o adolescencia.³⁴⁻³⁶ Además, aunque la incidencia de esquizofrenia sea similar entre las diferentes culturas, el hecho de que un grupo étnico viva en zonas con baja densidad de población de su etnia podría suponerles un estrés, aumentando la vulnerabilidad a padecer esquizofrenia en personas biológicamente predispuestas.³³

Por lo tanto, las alteraciones biológicas y otras características de la enfermedad estarían presentes en la vida mucho antes del inicio de la sintomatología característica de la patología, pero no se manifestaría hasta alcanzado un determinado grado del desarrollo, al interaccionar con ciertos factores medioambientales.³⁷

3.2. HIPÓTESIS DE LA NEURODEGENERACIÓN

Esta teoría defiende que a nivel anatomopatológico se observan cambios en el cerebro, reflejando una degeneración progresiva que afecta a la pérdida de función neurológica y deterioro del comportamiento.³⁸ Se aprecia una disminución sutil y generalizada de la materia gris, agrandamiento de los ventrículos, reducción del córtex prefrontal, del hipocampo y del lóbulo temporal, siendo esta última la más significativa.^{33,39} Esta degeneración se observa ya desde los primeros episodios psicóticos, por lo tanto en edades tempranas, demostrando así que el proceso degenerativo comienza en las primeras fases de la enfermedad.⁴⁰

Se observan también alteraciones químicas, como una excesiva liberación de glutamato y sobreactivación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), produciendo así una liberación excesiva de radicales libres, generando estrés oxidativo y provocando la muerte neuronal.³⁷

Por otro lado existe la hipótesis gabaérgica, que defiende que una alteración en este sistema provocaría una disminución del control inhibitorio que ejerce GABA sobre las vías dopaminérgicas,

suponiendo un exceso de dopamina en el SNC. 41 Otro dato que apoya la hipótesis degenerativa es la observada elevación de marcadores de apoptosis en la esquizofrenia.42

Se podría concluir que las dos hipótesis no son excluyentes, ya que un neurodesarrollo anormal no impide que pueda existir simultáneamente un proceso neurodegenerativo. La hipótesis del neurodesarrollo se centra más en el origen e inicio de la enfermedad, mientras que la hipótesis de la neurodegeneración explica características de aparición más tardía. Por todo esto, se ha llegado a plantear la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo progresivo. 3

4. Curso clínico

La evolución de la esquizofrenia es muy heterogénea y el pronóstico va desde la recuperación completa hasta la incapacidad crónica, siendo esto último lo más probable. Esta evolución puede dividirse en distintas etapas: fase premórbida, prodrómica, primer episodio, curso precoz y crónica. Cada etapa presenta una duración, evolución y gravedad variables. 2

4.1. FASE PREMÓRBIDA

Esta fase, no siempre presente, incluye el período anterior a la aparición de cualquier síntoma. Sin embargo, la mayoría tienen ciertos rasgos, como déficit cognitivo ligero (coeficiente intelectual, habilidades motoras, atención...), cuya distribución es similar a la de la población general 43. También pueden presentar una personalidad esquizoide o esquizotípica. 5

4.2. FASE PRODRÓMICA

La fase prodrómica es el periodo que comprende los meses o años previos al primer episodio psicótico. Se caracteriza por presentar un declive de las funciones cognitiva (déficit en la concentración y en la atención), social y laboral (aislamiento social y deterioro del funcionamiento laboral), alteraciones en la conducta (cambios en el comportamiento, desorganización en la vida cotidiana, descuido de la higiene personal) y en el pensamiento (ideas delirantes, preocupaciones...). Todas estas características suelen ser analizadas retrospectivamente una vez hecho el diagnóstico de esquizofrenia 2,6. Algunos estudios han demostrado cierto éxito en la identificación de pacientes en esta fase, antes del desarrollo del síndrome completo 44, existiendo por tanto la posibilidad de intervenir en el curso de la enfermedad, pudiendo retrasar el inicio, disminuir su gravedad o incluso evitar su aparición. 45

4.3. PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

Habitualmente se manifiesta en los últimos años de la adolescencia o principio de la vida adulta. Para la mayoría de los individuos el inicio sucede entre los 15 y 30 años de edad 46. Son claramente característicos los síntomas positivos (aparición de fenómenos que no estaban presentes en el pasado), pero en muchos pacientes también están presentes los síntomas negativos (pérdida de una capacidad previamente adquirida), siendo estos los que contribuyen en mayor medida a las disfunciones sociales y laborales. 47

Síntomas positivos: ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento y discurso desorganizado, conducta extravagante y comportamiento motor anómalo incluyendo la catatonía. 5, 48

Síntomas negativos: expresión emotiva disminuida, abulia, alogia, anhedonia asocialidad y pérdida de la higiene corporal. 48

4.4. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El inicio puede ser brusco o insidioso, pero la mayoría de los individuos presenta una evolución lenta y gradual de la enfermedad. A largo plazo, el resultado varía desde la recuperación persistente hasta la recurrencia de episodios psicóticos con períodos de recuperación entre ellos. 2

Los factores que predicen el curso y el pronóstico se desconocen en gran parte, por lo que no se puede predecir el pronóstico de manera fidedigna. Un porcentaje bajo de pacientes se recupera completamente, no obstante, la mayoría de individuos presentan una evolución crónica, ya sea en brotes, con síntomas residuales entre los mismos, o presentando deterioro progresivo.

Los síntomas psicóticos suelen aminorarse a lo largo de la vida, mientras que los síntomas negativos suelen ser los más persistentes. Además, el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad puede no sufrir mejoría alguna a lo largo del curso de la enfermedad. 48

4.5. PRONÓSTICO

Las características que se asocian con un mal pronóstico son las siguientes: bajo rendimiento escolar premórbido, inicio precoz e insidioso de la enfermedad, síntomas negativos acentuados y el sexo masculino. 49 Las mujeres, presentan por lo general una forma más moderada de la enfermedad, con mejor función social y laboral, quizás por el efecto neuroprotector de los estrógenos. 50

Para intentar conseguir una buena evolución de la enfermedad, es primordial administrar el tratamiento antipsicótico cuanto antes, además de pautar un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. La prevención de episodios recurrentes es crítica para evitar la progresión de la esquizofrenia. Las intervenciones de grupo y familiares pueden ayudar a la recuperación funcional del individuo y a reducir el riesgo de suicidio. Finalmente, la identificación y tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias son esenciales para evitar recaídas y cronicidad. 2

5. Diagnóstico

5.1. CIE-10 57

Actualmente, la CIE-10 es la clasificación más utilizada en Europa aunque ya se ha elaborado la CIE-11, que entrará en vigor el 1 de Enero de 2022.

El curso de los trastornos esquizofrénicos puede ser continuo o episódico, con un defecto estable o progresivo, o puede haber uno o más episodios con remisión completa o incompleta.

Para realizar el diagnóstico de esquizofrenia, es necesario la presencia de un síntoma muy evidente (grupo 1), o dos o más si son menos evidentes (grupo 2) y deben estar claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más.

1. Por lo menos uno de los siguientes:

- a) Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
- b) Ideas delirantes de ser controlado, referidas claramente al cuerpo.
- c) Alucinaciones auditivas.
- d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que son totalmente imposibles.

2. O al menos dos de los siguientes:

- a) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad.
- b) Bloqueo del curso del pensamiento provocando un discurso incoherente o irrelevante.
- c) Conducta catatónica, como excitación, posturas características o flexibilidad cética, negativismo, mutismo y estupor.
- d) Síntomas negativos (apatía, anhedonia...)

El diagnóstico de esquizofrenia no debe hacerse ante:

-Presencia de síntomas de depresión o manía a menos que los síntomas esquizofrénicos precedan de forma evidente al trastorno del humor.

-Presencia de una enfermedad cerebral o durante el estado de intoxicación o abstinencia por alguna droga.

En la CIE-10 se clasifica la esquizofrenia en nueve subtipos: paranoide, hebefrénica, catatónica, indiferenciada, depresión post-esquizofrénica, residual, simple, otras esquizofrenias y esquizofrenia sin especificación.

F20.0 Esquizofrenia paranoide. Es el tipo más frecuente. Se caracteriza fundamentalmente por ideas delirantes y alucinaciones auditivas, que deben estar claramente presentes. Además no debe predominar el embotamiento afectivo ni la catatonia o el discurso incoherente, aunque pueden estar presentes.

F20.1 Esquizofrenia hebefrénica. Predominan los síntomas afectivos, estando presente el embotamiento o el afecto inapropiado de forma clara y persistente. También pueden presentar un comportamiento desorganizado y un discurso incoherente. Presentan tendencia al aislamiento social. Suele aparecer entre los 15 y 25 años y tiene mal pronóstico.

F20.2 Esquizofrenia catatónica. Aparecen trastornos psicomotores graves que pueden variar desde la hiperkinesia al estupor o de la obediencia automática al negativismo. Además pueden presentar excitación intensa. Es necesario mencionar que pueden aparecer síntomas catatónicos aislados en los otros tipos de esquizofrenia.

F20.3 Esquizofrenia indiferenciada. Cumplen las pautas generales para el diagnóstico de esquizofrenia pero no se pueden clasificar en los diferentes tipos, pueden también presentar rasgos

de varios subtipos, sin claro predominio de uno en concreto.

F20.4 Depresión post-esquizofrénica. Episodios de depresión que aparecen después de un trastorno esquizofrénico, sufrido en los doce meses previos. Es posible que persistan algunos síntomas esquizofrénicos “positivos” o “negativos” (más frecuentes).

F20.5 Esquizofrenia residual. Estado crónico del curso de la enfermedad esquizofrénica, en el que se ha producido una clara evolución progresiva desde los estados iniciales hacia los estados finales caracterizados por la presencia de síntomas “negativos” y de deterioro persistente, aunque no necesariamente irreversibles. Es necesario el transcurso de al menos un año de ausencia o mínima presencia de sintomatología positiva, con claro predominio de la negativa.

F20.6 Esquizofrenia simple. No es muy frecuente, se caracteriza por un desarrollo lento pero progresivo de un comportamiento excéntrico y de una incapacidad para satisfacer las demandas de la vida social. La presencia de sintomatología negativa no aparece después de episodios de alucinaciones ni ideas delirantes como en la esquizofrenia residual. Se aprecia una clara pérdida de interés y aislamiento social.

F20.8 Otras esquizofrenias. Incluye esquizofrenia cenestopática y trastorno y psicosis esquizofreniforme sin especificación.

F20.9 Esquizofrenia sin especificación.

La forma de evolución de los trastornos esquizofrénicos sólo podrá codificarse si ha habido un período de observación de al menos un año. Se clasifica en las siguientes categorías:

F20.x0 Continua: sin remisión de los síntomas psicóticos durante el período de observación.

F20.x1 Episódica con defecto progresivo: desarrollo progresivo de síntomas "negativos" en los intervalos entre episodios psicóticos.

F20.x2 Episódica con defecto estable: síntomas "negativos" persistentes, pero no progresivos, en los intervalos entre episodios psicóticos.

F20.x3 Episódica remitente: remisión completa entre los episodios psicóticos.

F20.x4 Remisión incompleta.

F20.x5 Remisión completa.

F20.x8 Otra.

F20.x9 Curso incierto: período de observación demasiado corto.

Ciertos autores destacan que la CIE-10 aporta una pobre descripción de la heterogeneidad de

la esquizofrenia, dónde en la práctica clínica sólo se usa con frecuencia el tipo paranoide y los subtipos indiferenciados. ^{51,52} Por lo tanto, estos nueve subtipos ya no se incluyen en la CIE-11, por ser inestables y carecer de buena validez pronóstica. Además, los límites entre esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastornos depresivos no estaban claramente diferenciados, lo que podía provocar que pacientes que sufren de depresión y esquizofrenia fuesen diagnosticados erróneamente de trastorno esquizoafectivo. ^{53,54}

La CIE-11 propone clasificar a los pacientes según el nivel de severidad para seis dominios sintomáticos diferentes; síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas depresivos, síntomas maníacos, síntomas psicomotores y síntomas cognitivos. Estos dominios pueden no estar presentes, ser leves, moderados o graves. ⁵⁵

5.2. DSM-V ⁵⁶

El DSM-V es un manual para el diagnóstico de enfermedades mentales muy usado en Estados Unidos. La clasificación utilizada por el DSM-V también ha reemplazado los subtipos de esquizofrenia, presentes en la anterior versión (DSM-IV), por una visión más dimensional de la enfermedad.

Con la publicación de la CIE-11 se ha observado una mayor similitud con el DSM-V en la clasificación de la psicosis. A continuación muestro una tabla comparativa entre la CIE-11 y el DSM-V.

Trastorno	CIE-11	DSM-V
Esquizofrenia y otros trastornos primarios psiquiátricos. Términos Diagnósticos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Esquizofrenia 2. Trastorno esquizoafectivo 3. Trastorno esquizotípico 4. Trastorno psicótico agudo y transitorio 5. Trastorno de ideas delirantes 6. Otros trastornos psicóticos primarios 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Esquizofrenia 2. Trastorno esquizoafectivo 3. Trastorno de personalidad esquizotípica 4. Trastorno psicótico breve 5. Trastorno de ideas delirantes 6. Otros trastornos psicóticos específicos del espectro de la esquizofrenia 7. Espectro esquizofrénico no especificado y otros trastornos psicóticos 8. Trastorno psicótico inducido por sustancias o medicación 9. Trastorno psicótico secundario a otra enfermedad médica 10. Catatonía inespecífica 11. Catatonía secundaria a otra enfermedad mental 12. Trastorno catatónico secundario a otra enfermedad médica
Síntomas Diagnósticos	<p>Para la esquizofrenia, es necesaria la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas la mayor parte del tiempo durante un mes o más, siendo uno de ellos síntoma principal (a-d):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Ideas delirantes persistentes b) Alucinaciones persistentes c) Alteraciones del curso del pensamiento d) Distorsiones de la realidad e) Síntomas negativos f) Conducta desorganizada g) Trastornos psicomotores 	<p>Para la esquizofrenia, son necesarios dos de estos cinco síntomas, siendo obligatoriamente uno de ellos de los tres primeros:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delirios 2. Alucinaciones 3. Discurso desorganizado 4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico 5. Síntomas negativos

Tabla 1. Comparación de la clasificación de psicosis entre la CIE-11 y la DSM-V.

5.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 48

Los principales trastornos mentales con los que es necesario realizar un diagnóstico diferencial son los siguientes:

Trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con características psicóticas o catatónicas, en el que los delirios aparecen exclusivamente durante un episodio depresivo mayor o maníaco.

Trastorno esquizoafectivo, que requiere que los síntomas de la fase activa ocurran simultáneamente con episodios depresivos mayores o maníacos.

Trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico breve, cuya duración es menor que la necesaria para poder realizar el diagnóstico de esquizofrenia.

Trastorno delirante.

Trastorno de la personalidad esquizotípica, en el que presentan síntomas por debajo del umbral, asociados a rasgos de personalidad persistentes.

Trastorno obsesivo compulsivo y trastorno dismórfico corporal por presentar deficiencias en la introspección y preocupaciones delirantes, pero suele estar centrado alrededor del propio cuerpo.

Trastorno de estrés postraumático, en el que pueden aparecer alucinaciones, pero es necesario la existencia de un suceso traumático y los síntomas aparecen al revivirlo.

Trastorno del espectro autista o trastornos de la comunicación, que presentan déficits marcados de interacción social, con comportamientos repetitivos. Pueden presentar esquizofrenia como trastorno concurrente, siendo necesario que cumplan los criterios completos del diagnóstico.

Trastorno neurocognitivo o delirium, que pueden presentar síntomas psicóticos pero que coinciden con el inicio de los cambios cognitivos que aparecen en estos trastornos.

6. Tratamiento

Al tratarse la esquizofrenia de una enfermedad que afecta al paciente en varios ámbitos de su vida, su manejo debe ser global. Se basa en tratamiento farmacológico en el momento agudo y en el mantenimiento, complementado con terapias psicosociales. Es muy rentable, como ya he comentado antes, la identificación de un paciente en la fase prodrómica de la enfermedad, ya que el tratamiento precoz puede incluso llegar a evitar el desarrollo posterior de esquizofrenia. 6

El objetivo del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia es disminuir en la medida de lo posible los síntomas y déficits funcionales que presentan estos pacientes, para permitirles una mejor adaptación. 2

6.1. TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO

La elección del antipsicótico debe ser consensuada entre el paciente y el psiquiatra, teniendo en cuenta los beneficios y los efectos secundarios. Se debe mantener el tratamiento entre 3 y 6 semanas, después habrá que valorar su efectividad y decidir si es necesario aumentar la dosis o cambiar de fármaco si no se observa beneficio alguno. 58

El tratamiento antipsicótico ha demostrado una buena eficacia en el control de los síntomas positivos, siendo más limitada para el tratamiento de los síntomas negativos. ⁶ Estos fármacos se dividen en:

Antipsicóticos clásicos (1a generación): su mecanismo de acción consiste en bloquear los receptores cerebrales postsinápticos de la dopamina, provocando una disminución de los síntomas psicóticos al actuar en las regiones de la corteza frontal y límbica. Este grupo no es capaz de controlar los síntomas negativos de la enfermedad. Los fármacos que pertenecen a este grupo son: Clorpromazina, Mesoridazina, Tioridazina, Loxapina, Molindona, Tiotixeno, Perfenazina, Trifluoperazina, Flufenazina y Haloperidol. ²

Sus efectos secundarios dependen de la potencia del fármaco, provocando los de alta potencia, como el haloperidol, efectos extrapiramidales y los de baja potencia, como la clorpromazina, alto riesgo de sedación y efectos antiadrenérgicos y anticolinérgicos. ²

Antipsicóticos atípicos (2a generación): La clozapina fue el primer fármaco que introdujo este grupo, que además de causar menos efectos secundarios extrapiramidales y no aumentar la producción de prolactina, demostró reducir los síntomas negativos además de los positivos y son de elección en pacientes refractarios a otros tratamientos antipsicóticos. ⁵⁸

En comparación con los clásicos, presentan una afinidad menor por los receptores dopaminérgicos D2 y a mayores actúan sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2 de la corteza frontal, lo cual podría explicar la mejora de los síntomas negativos y de la función cognitiva. ⁵⁹

Los fármacos que pertenecen a este grupo son: Aripiprazol, Asenapina, Clozapina, Iloperidona, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona y Paliperidona. ⁶⁰

Los efectos secundarios de este grupo tienen mejor perfil que el de los antipsicóticos típicos, ya que la mayoría de pacientes no presentan efectos extrapiramidales. Sin embargo, si que pueden presentar aumento de peso, prolongación del segmento QT, sedación, discrasias sanguíneas, alteración del metabolismo de lípidos, hipotensión ortostática, estreñimiento, disminución del umbral de convulsión y raramente síndrome neuroléptico maligno. ⁶⁰

6.1.1. Problema de adherencia al tratamiento

Numerosos estudios han demostrado que uno de los factores de riesgo más relevantes implicado en la aparición de recaídas es la falta de adherencia al tratamiento antipsicótico, siendo el riesgo hasta 5 veces mayor comparado con los pacientes cumplidores. Algo que diferencia a los enfermos psiquiátricos del resto de enfermos crónicos, es la falta de conciencia de enfermedad, lo que puede suponer un mayor riesgo para no cumplir la pauta terapéutica. ⁶¹

Hay cuatro factores clave que influyen en la toma de la medicación: el paciente, el entorno, el médico y el tratamiento. Sobre esto, destaca la necesidad de una buena relación médico-paciente, ya que el sentirse comprendido por el psiquiatra favorece el posterior cumplimiento. La influencia positiva del entorno familiar del paciente también es muy necesaria para asegurar esta adherencia.

Sobre el fármaco elegido, hay que asegurarse que los efectos secundarios no son muy marcados y complementarlo si es necesario con intervenciones psicoeducativas, ya que la percepción subjetiva de estos efectos es lo realmente determinante a la hora de abandonar el tratamiento. ⁶¹

Las formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP), aparecen con el objetivo de mejorar la adherencia ya que se administran intramuscularmente y se liberan gradualmente a lo largo de varias semanas, evitando así la toma diaria de fármacos orales. En un primer momento puede que el paciente se sienta reacio al inyectable, pero la buena experiencia a medio-largo plazo les hace decantarse por esta vía de administración. ⁶² En estadios precoces de la enfermedad, es común la no adherencia al tratamiento, con las posteriores recaídas, por lo que los ILP supondrían la primera elección terapéutica en pacientes jóvenes con reciente diagnóstico. ⁶³

Se espera que aparezcan ventajas tales como la detección del incumplimiento encubierto, la reducción de la dosis total del fármaco, y la eliminación de los “picos” de absorción asociados a la medicación oral. ⁶¹ Aunque en general los pacientes experimentan menos efectos secundarios con los ILP que con el tratamiento oral, en el caso de que existiesen, serían más difíciles de controlar. ⁶²

6.1.2. Xeplion Susp. Iny.

El componente activo de este fármaco es Palmitato de Paliperidona, que como ya hemos comentado previamente, se trata de un antipsicótico atípico. En España empezó a comercializarse en 2011.⁶² Se trata de la primera ILP con preparación mensual. Hay que destacar que no es necesario suplementar con antipsicótico oral al iniciar el tratamiento con este fármaco, algo que sí sucede con el Risperdal Consta susp. Iny. ⁶³

Mecanismo de acción

Al tratarse de un antipsicótico atípico, actúa bloqueando los receptores dopaminérgicos D2, lo que explica su efecto sobre los síntomas positivos, y también actúa sobre los receptores 5HTA2, adrenérgicos alfa 1 y en menor medida sobre los adrenérgicos alfa 2 y los histaminérgicos H1. ⁶⁴

Posología

Se recomienda iniciar Xeplion con una dosis de 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), ambos administrados en el músculo deltoides para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente. La tercera dosis se debe administrar un mes después de la segunda dosis de inicio. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 75 mg; algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente. ⁶⁴

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son: insomnio, hiperprolactinemia, infección de las vías respiratorias altas, hiperglucemia, aumento de peso, agitación, sedación, parkinsonismo, acatisia, discinesia, temblor, taquicardia, hipertensión, vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia, artralgia, aumento de las transaminasas, amenorrea, galactorrea, astenia y reacción en el lugar de la inyección. 64

Hay que tener especial cuidado con la posible aparición del Síndrome Neuroléptico Maligno, que aunque no es frecuente con los antipsicóticos atípicos, puede llegar a ser mortal. 64

6.2. OTROS TRATAMIENTOS

Los antidepresivos pueden ser utilizados para tratar la depresión concomitante que padecen algunos pacientes, además de que pueden mejorar los síntomas negativos. 5

La terapia electroconvulsiva (TEC) es especialmente eficaz para tratar la catatonia, la desorganización grave y la depresión con riesgo alto de suicidio. 5

Es especialmente necesario el tratamiento psicosocial y rehabilitador. Los antipsicóticos ayudan a controlar los síntomas, pero los pacientes no recuperan su nivel de funcionamiento premórbido, por lo que es imprescindible el apoyo de una terapia psicológica. El objetivo es, principalmente, conseguir una mejora de las capacidades cognitivas y habilidades sociales. Hay que destacar la importancia de una terapia familiar, ya que el estrés familiar y las interacciones angustiosas tienen un efecto significativo en el curso de la enfermedad. 2

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La esquizofrenia se trata de una enfermedad crónica que afecta al paciente en múltiples aspectos de su vida: laboral, personal, social y funcional. Esto supone un uso de recursos elevado, no solo a nivel sanitario, ya que si no se consigue reinsertar a estos pacientes en la sociedad, no podrán mantener un empleo y se convertirán en una carga económica.

Uno de los principales problemas a los que se enfrentan los psiquiatras con las personas que padecen esquizofrenia es la falta de adherencia al tratamiento, que viene causada, entre otros factores, por la nula conciencia de enfermedad.

Numerosos estudios se han planteado comparar la eficacia de los fármacos antipsicóticos inyectables con los orales, viendo si mejora la adherencia (al ser administrados cada varias semanas en vez de diariamente) y por lo tanto si disminuyen las recaídas de la enfermedad.

Una disminución del número de recaídas supondría un menor uso de recursos sanitarios, además de un mayor nivel de satisfacción para el paciente, al no sufrir todas las consecuencias negativas que supone una recaída.

Por lo tanto, entre los objetivos principales de este trabajo se encuentran:

- Analizar la mejora en la adherencia al tratamiento al pasar de un antipsicótico oral al Palmitato de Paliperidona inyectable (Xeplion Susp. Iny.)
- Analizar los nuevos problemas que pueden surgir con este fármaco.
- Analizar el uso de recursos sanitarios de los pacientes tratados con Xeplion Susp. Iny., comparándolo con el uso que realizaban previamente con la medicación oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Se ha realizado un estudio no intervencionista, observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo entre un grupo de pacientes antes y después de la introducción de Xeplion Suspensión Inyectable en aquellos que estuviesen previamente tomando antipsicóticos orales u otro inyectable. Se estudió a cada paciente tres años antes de la introducción del fármaco, se observó su evolución durante los tres meses posteriores a la primera inyección y se volvió a evaluar al cumplir un año del inicio del tratamiento.

2. Población de estudio

El tamaño muestral del estudio es de 20 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia por la CIE 10. El grupo fue recogido del conjunto de pacientes que acuden a las consultas de Psiquiatría del Área Sanitaria de Vigo que hubiesen iniciado el tratamiento con Xeplion Susp. Iny. antes de Marzo de 2019 para poder así evaluar la respuesta al año de tratamiento. Esta lista de pacientes fue facilitada por el servicio de Farmacia del Hospital Álvaro Cunqueiro.

Cabe mencionar que la muestra inicial constaba de 35 pacientes, 15 de los cuales fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión explicados en el siguiente punto.

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de esquizofrenia por la DSM-V.
- Haber comenzado con el tratamiento depot previamente a marzo de 2019.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico distinto a esquizofrenia o no codificado por la DSM-V.
- Pacientes que comenzasen con el tratamiento depot posteriormente a marzo de 2019.
- Pacientes a seguimiento en el ámbito privado por no poder acceder a esos datos.
- No otorgar su consentimiento informado para la consulta de sus datos.

3. Variables a estudio

3.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Sexo: hombre o mujer.
- Edad.

- Situación laboral: empleado/a jornada media o completa, desempleado/a, jubilado/a, estudiante, ama/a de casa y baja prolongada.

3.2. VARIABLES CLÍNICAS

- Fecha de diagnóstico de esquizofrenia.
- Consumo de tóxicos: alcohol, tabaco, cafeína, cocaína, estimulantes, cannabis, heroína, sedantes sin prescripción médica, inhalantes, metadona, otros opiáceos, otros.
- Ideas autolíticas.
- Conductas violentas.
- Eventos adversos tras la medicación.
- Tres años antes de la primera inyección del fármaco, tres meses después de la primera inyección y entre tres meses y un año después de la primera inyección se analizaron las siguientes variables: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores del ánimo, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos en la planta de psiquiatría, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias) y puntuación en escala EEAG ¹ y PANSS ².

4. Procedimiento

Si el paciente cumplía los criterios de inclusión y no presentaba ninguno de los criterios de exclusión, se incluía en el estudio. En primer lugar se elaboró una base de datos con la ayuda del servicio de Psiquiatría del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, en la que se recogen las variables más relevantes para este estudio.

Para la obtención de los datos se procedió a la recogida en el IANUS de las variables a estudio en cada paciente con el posterior análisis de los datos recogidos.

En la elaboración de esta base de datos, para mantener el anonimato, se asignó un número a cada paciente, de manera que no fuese posible identificarlos a la hora de realizar el análisis estadístico.

5. Análisis estadístico

Para el análisis de datos se empleó el programa estadístico SPSS para Windows versión 20.0 y se realizó un primer estudio de estadística descriptiva de todas las variables consideradas.

Se han utilizado diversas pruebas estadísticas. Por un lado para comparar dos medias en muestras independientes y variables cuantitativas se ha utilizado el test T de Student. Como

¹ EEAG: Escala elaborada por la American Psychiatric Association (APA). Evalúa el nivel de funcionamiento de los enfermos mentales que se puntúa en una escala de 0 a 100.

² PANSS: Se considera útil para valorar la severidad de los síntomas y la respuesta al tratamiento. Está formada por 30 ítems que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo).

alternativa, en test no paramétricos se ha usado el test U de Mann-Whitney. Para comparar medias entre tres o más grupos se ha recurrido al test ANOVA. Por otra parte, el test Chi-cuadrado se ha utilizado para comparar porcentajes en casos de trabajar con variables categóricas. El nivel de significación es $p < 0,05$.

6. Protección de datos, confidencialidad y aspectos éticos

Todo el equipo investigador se compromete a cumplir los principios de la Declaración de Helsinki para los estudios médicos con pacientes, y la Ley Orgánica de Protección de Datos y de garantía de los derechos digitales 3/2018, de 5 de diciembre, así como lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril), manteniéndose la confidencialidad y seguridad de los datos obtenidos en la elaboración del estudio.

7. Limitaciones del estudio

El tamaño muestral de este estudio podría considerarse reducido, lo que dificulta encontrar relaciones significativas a partir de los datos, y además no asegura que la muestra sea representativa de la población, lo que disminuye la validez externa del estudio. Sería interesante realizar un estudio cualitativo y no únicamente cuantitativo para conocer realmente la evolución específica de cada paciente.

Otra de las limitaciones es la dificultad de recoger datos en pacientes con bajo número de asistencia a las citas programadas y también en aquellos que a pesar de ser diagnosticados o iniciar tratamiento en el ámbito público, continuaron su seguimiento en el ámbito privado, por lo que no tenemos acceso a sus historias clínicas.

RESULTADOS

1. Resultados

Para llevar a cabo el estudio, se hizo una selección de la muestra a través de los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el apartado de Material y Métodos. Un total de 35 sujetos fueron seleccionados, de los cuales 15 sujetos fueron eliminados de la muestra por encontrarse en alguna de las siguientes circunstancias: no tener un diagnóstico de esquizofrenia, haber comenzado el tratamiento más tarde de la fecha límite propuesta, no otorgar adecuadamente su consentimiento informado o realizar seguimiento en el ámbito privado.

La muestra final quedó integrada por 20 pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia (DSM-V, APA 2013). Las características sociodemográficas analizadas fueron las que se citan con mayor frecuencia en las investigaciones revisadas: “edad”, “sexo” y “situación laboral”⁶⁵⁻⁶⁷, además de “estado civil” y “nivel de estudios” (**Tabla I**).

	Muestra con esquizofrenia	Sig.
N	20	
EDAD	45,15±9,74	
SEXO		
Hombres	18 (90%)	
Mujeres	2 (10%)	p = 0,001
SIT. LABORAL		
Estudiante	1 (5%)	
Trabaja	1 (5%)	
Desempleado	12 (60%)	
Inactivo por enfermedad	6 (30%)	p = 0,02

Tabla 1. Características sociodemográficas

El grupo de pacientes mostró una edad media de 45,15 ($\pm 9,74$), siendo la edad mínima 24 y la edad máxima 65. La moda, relativa a la edad, fue de 44 (20%). Respecto al “sexo” y “situación

laboral”, la muestra no se distribuyó de manera homogénea, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en relación a estas variables. El 90% de los pacientes fueron hombres y la mayor parte de ellos desempleados (60%) (**Tabla I**). Esto quiere decir que la muestra no fue homogénea, siendo necesario tener en cuenta la diferencia en las variables sociodemográficas por su posible influencia en la respuesta de los pacientes a los tratamientos psicofarmacológicos.

En cuanto a las características clínicas de la muestra, se tuvieron en cuenta las siguientes variables: consumo de tóxicos (**Figura 1**); tratamiento psicofarmacológico previo al inicio, cumplido un mes con el antipsicótico inyectable mensual, Paliperidona mensual inyectable, y al año con dicho tratamiento, para evaluar la eficacia clínica del tratamiento antipsicótico oral frente a la modalidad intramuscular depot mensual (**Figura 2**); utilización de recursos asistenciales (número de ingresos previos, historial de visitas psiquiátricas a urgencias y ambulatorias) durante el año anterior al inicio, al mes y al año de tratamiento con Paliperidona mensual inyectable (**Figura 3**); aparición de posibles efectos secundarios con el cambio a tratamiento inyectable mensual respecto al tratamiento oral (**Tabla II**) y cambios en las puntuaciones clínicas de las escalas PANSS (**Figura 4**) y la EEAG (**Figura 5**).

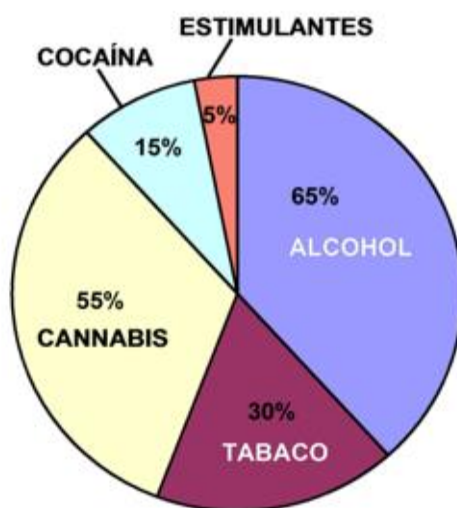


Figura 1. Distribución del consumo de tóxicos en la muestra de estudio

En relación con el consumo de tóxicos (**Figura 1**), el 70% de los pacientes de nuestra muestra de estudio presenta historial de consumo de tóxicos, y más concretamente, el 55% es o fue consumidor de al menos tres sustancias. El alcohol ocupa la primera posición, presente en el 65% de los pacientes, seguido del cannabis (55%) el tabaco (30%), cocaína (15%) y estimulantes sin prescripción médica (5%). Cabe señalar que ninguno de los pacientes muestra consumo de benzodiacepinas u opioides fuera de prescripción. Es posible que el consumo real de tabaco por parte de los pacientes de nuestra muestra sea mayor, ya que pudo existir sesgo del entrevistador.

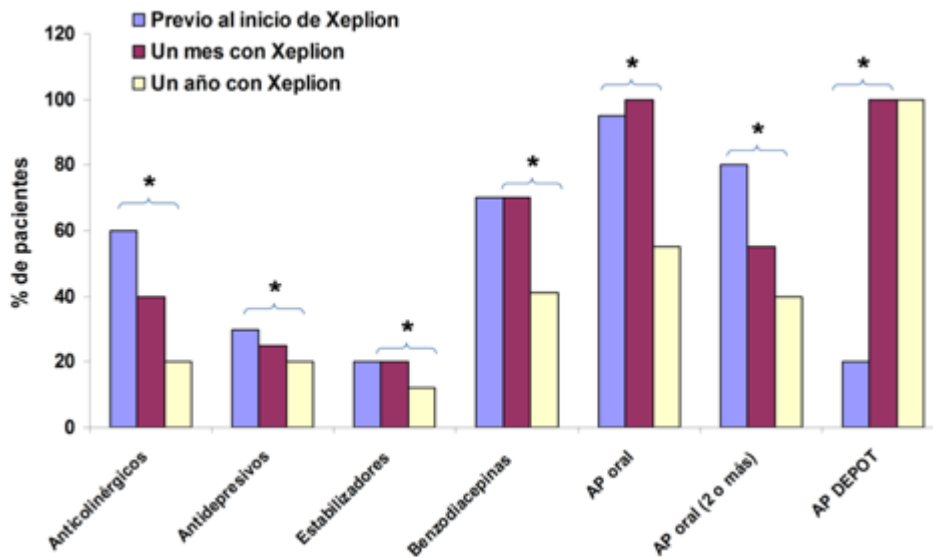


Figura 2. Comparativa de la distribución del tratamiento psicofarmacológico en la muestra de estudio previo al inicio, al mes y al año con Paliperidona mensual inyectable.

Uno de los primeros aspectos que quisimos analizar es si el cambio de tratamiento antipsicótico oral a formulación mensual inyectable, tenía una repercusión directa sobre la medicación oral coadyuvante del antipsicótico de primera línea.

Como podemos observar en la **Figura 2**, el paso a opción mensual inyectable da lugar a una disminución estadísticamente significativa ($*p < 0,05$). Antes del inicio con Paliperidona mensual inyectable, hasta el 50% de los pacientes tenían prescritos psicofármacos asociados a su antipsicótico oral: anticolinérgicos (60%), estabilizadores (20%), benzodiacepinas (70%).

La disminución de estos psicofármacos asociados no resultó estadísticamente significativa en el primer mes con Paliperidona mensual inyectable, pero cumplido el año, la prescripción de anticolinérgicos se redujo hasta alcanzar el 20%, los estabilizadores hasta el 12% y las benzodiacepinas hasta el 41%. La reducción es más notable si nos centramos en los tratamientos antipsicóticos, previamente al inicio de Paliperidona mensual inyectable un 80% de los pacientes tomaba dos o más antipsicóticos, y después de un año con Paliperidona mensual inyectable sólo el 40% tenía dos o más.

A pesar de no alcanzar la monoterapia antipsicótica, del 80% pasamos a un 55% de pacientes con antipsicótico oral.

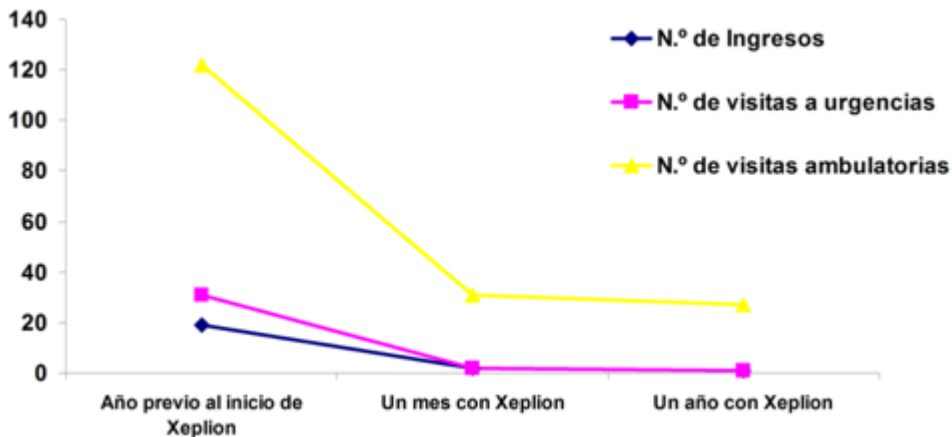


Figura 3. Evaluación comparativa del uso de recursos asistenciales en la muestra de estudio previo al inicio, al mes y al año con Paliperidona mensual inyectable

En la **Figura 3** se observa una disminución significativa ($*p < 0,05$) en n.º de ingresos, n.º de visitas a urgencias y visitas ambulatorias entre el periodo de tratamiento con terapia antipsicótica oral y el periodo de tratamiento con Paliperidona mensual inyectable.

Antes de iniciar el tratamiento mensual el 65% de los pacientes estuvieron ingresados en la unidad de agudos del servicio de psiquiatría, el 20% presentó dos ingresos, y el 5% tuvo hasta tres ingresos en el último año.

Una vez iniciado el tratamiento con inyectable mensual sólo el 10% presentó descompensación de su enfermedad requiriendo hospitalización al mes con Paliperidona mensual inyectable, sin pacientes que necesitaran más de un ingreso. Cuando se había cumplido un año con Paliperidona mensual inyectable se ha registrado una única recaída en el total de la muestra.

El número de visitas a urgencias contabilizadas fue de 31 en el año previo al inicio de Paliperidona mensual inyectable, 2 visitas después de un mes con Paliperidona mensual inyectable y 1 única visita después de un año con el tratamiento.

Finalmente, también se observó una disminución muy marcada en el número de visitas ambulatorias, 122 visitas en el año previo al inicio del tratamiento con Paliperidona mensual inyectable, 31 visitas cumplido el mes y 27 después de un año con dicho tratamiento.

Porcentajes	Previo al inicio de Paliperidona mensual inyectable	Un mes con Paliperidona mensual inyectable	Un año con Paliperidona mensual inyectable
Mareos	1	0	0
Sialorrea	0	0	0
Visión borrosa	0	0	0
Hiperprolactinemia	0	0	0
Disfunción sexual	3	2	1
S. Extrapiramidales	2	0	0
Torpeza	1	1	0
Somnolencia	2	1	0
Aumento de peso	6	6	8
Fatiga	1	1	0

Tabla II. Efectos adversos asociados al tratamiento antipsicótico

En el periodo de tratamiento con terapia antipsicótica oral los efectos adversos más comunes son aumento de peso (30%) y disfunción sexual (15%), aunque prácticamente en la muestra de estudio se pueden describir la aparición de un amplio abanico de sintomatología secundaria: fatiga, somnolencia, torpeza, síntomas extrapiramidales y mareos.

Tras la instauración de tratamiento con Paliperidona mensual inyectable el aumento de peso continúa siendo el principal efecto adverso del tratamiento. Después de un año con Paliperidona mensual inyectable hasta el 40% de la muestra se queja de la ganancia de peso asociada al antipsicótico inyectable. Junto con el peso la disfunción sexual es el único efecto negativo que se manifiesta en la muestra (5%).

Con respecto a la eficacia de Paliperidona mensual inyectable, ninguno de los pacientes interrumpieron la medicación debido a la falta de eficacia y solo uno de los pacientes (5% de la muestra reclutada) acudió a urgencias y tuvo que ser ingresado una vez iniciado el tratamiento de Paliperidona mensual inyectable. Cabe mencionar que este paciente se trata de un enfermo muy grave, con ideas suicidas, que en los últimos 5 años estuvo ingresado en 5 ocasiones, sin conciencia de enfermedad, consumo de tóxicos y falta de adherencia al tratamiento.

Además, en el conjunto de la muestra se detectó una disminución significativa de los síntomas esquizofrénicos evaluados por medio de las puntuaciones totales y subescalas de la escala PANSS (Figura 4).

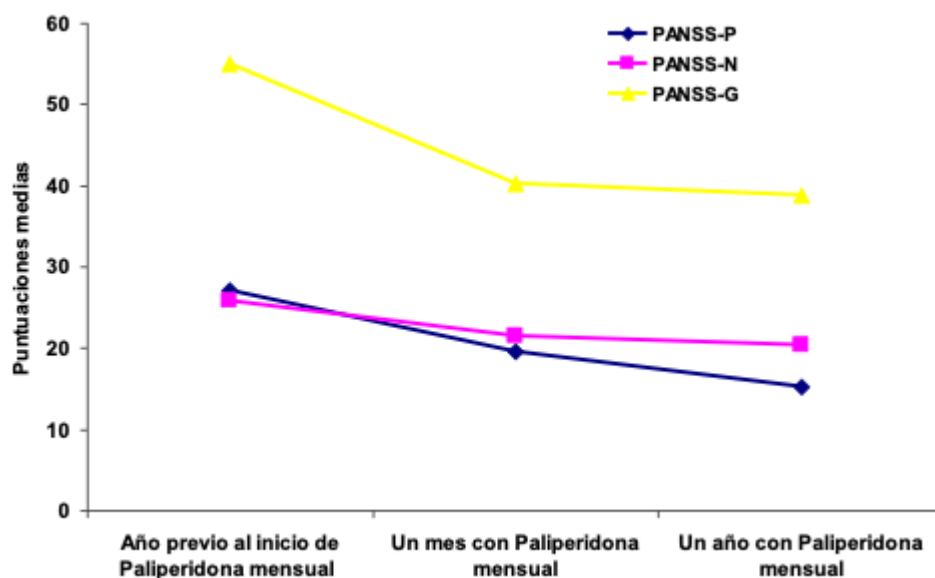


Figura 4. Puntuaciones medias en la escala

Como se observa en la **Figura 4**, las puntuaciones medias de la subescala positiva PANSS disminuyeron significativamente desde el año previo al inicio de paliperidona inyectable hasta el mes 1 con Paliperidona inyectable ($27,13 \pm 6,95$ vs $19,52 \pm 6,63$, $p < .05$) y de un mes al año ($19,52 \pm 6,63$ vs $15,20 \pm 5,14$, $p < .05$).

Del mismo modo, se detectó una reducción de las puntuaciones medias de la subescala negativa PANNS tanto de el año previo hasta el mes 1 con Paliperidona inyectable ($25,88 \pm 7,85$ frente a $21,57 \pm 8,45$, $p < .05$) como de el mes 1 al año ($21,57 \pm 8,45$ frente a $20,43 \pm 8,25$, $p < .05$). Las puntuaciones medias generales disminuyeron significativamente de $55,1 \pm 10,3$ a $40,34 \pm 8,9$ ($p < .05$) y de $54,95 \pm 11,3$ a $38,77 \pm 7,2$ ($p < .05$).

Así mismo, se produjo una disminución estadísticamente significativa de las puntuaciones medias de la EEAG desde el punto basal al inicio de Paliperidona inyectable ($43,12 \pm 7,7$ vs $60,04$

$\pm 8,4$; $p < .001$) y desde el mes 1 al año con Paliperidona ($60,4 \pm 8,4$ vs $65,1 \pm 9,6$; $p < .005$) (**Figura 5**).

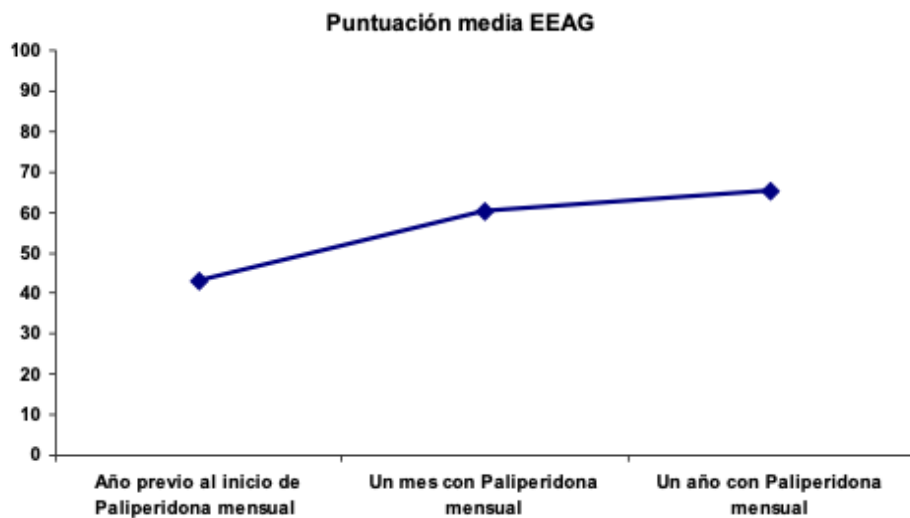


Figura 5. Puntuación media en la Escala de Evaluación de la Actividad Global

DISCUSIÓN

Este estudio proporciona información sobre los patrones de utilización de antipsicóticos entre los pacientes con esquizofrenia, intentando comprobar si la opción de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada es efectiva, mejorando la adherencia y reduciendo las recaídas, pero también minimizando el uso de la politerapia y reduciendo el coste de la enfermedad para la sanidad pública.

El primer aspecto a debate que nos encontramos son las diferencias de sexo en nuestra muestra de estudio. Con una proporción 9:1 para los varones, surge la duda de la validez de nuestra muestra para la generalización de los resultados. Aunque existe una realidad controvertida sobre las diferencias de sexo en la esquizofrenia, varias revisiones muestran la diferencia en la incidencia de esta enfermedad.⁶⁸⁻⁷⁰

Una de las explicaciones que se barajan a las diferencias de género es el curso de la enfermedad, más grave, con un número mayor de recaídas y menos adherencia a la medicación en los hombres, lo que justifica que las visitas ambulatorias y especialmente los ingresos sean más numerosos, aumentando la probabilidad de detectar casos de esquizofrenia en varones.⁹

De hecho, el perfil de paciente con esquizofrenia que acude a consulta es el de un hombre, soltero y que no trabaja, como confirman los estudios epidemiológicos. En términos generales, en España, el 73% de los pacientes con esquizofrenia ni estudia ni trabaja y el 90% depende de sus familiares o recibe una prestación por incapacidad.⁷¹

La presencia de conductas adictivas es otra de las variables fundamentales cuando se lleva a cabo un estudio en población con esquizofrenia. En nuestra muestra la presencia de patología dual alcanza el 70%, incluso por encima de lo que señalan los estudios epidemiológicos, con una tasa cercana al 50%, lo que podría suponer una predisposición a los trastornos por abuso de sustancias hasta cinco veces mayor en la esquizofrenia respecto a la población general.⁷²

En el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) publicado en 2006 se indicaba que el 60 % de los sujetos de la muestra era usuario de sustancias de abuso, y que un 37 % presentaba evidencias de consumo de alcohol y otras drogas.⁷³

Es probable que esta alta prevalencia de ambos trastornos refleje, en parte, el solapamiento de factores medioambientales, genéticos y neurobiológicos. Y lo que es más importante, la evolución de estos pacientes es habitualmente peor que la de aquellos esquizofrénicos no consumidores de sustancias de abuso.⁷⁴ Las hipótesis que se barajan para explicar este solapamiento indican que el consumo podría ser un modo de intentar controlar las características propias de la enfermedad por

parte de los pacientes, contrarrestar los síntomas negativos, apaciguar los síntomas positivos y los efectos secundarios de los antipsicóticos o mejorar la anhedonia. ⁷⁵

El papel del sistema dopaminérgico resulta en este sentido crucial, implicado tanto en la psicosis como en las conductas adictivas, ya que podría ser activado artificialmente mediante el alcohol o el cannabis, potenciando su funcionamiento. ⁷⁶

Otras hipótesis hablan de una vulnerabilidad compartida, unas bases neurológicas comunes, como parece indicar el hecho de que la mayor parte de los episodios psicóticos están asociados al consumo de cannabis o cocaína. El consumo de cannabis puede precipitar cuadros agudos o incrementar el riesgo de esquizofrenia en sujetos vulnerables. Incluso la abstinencia puede facilitar la aparición diversos síntomas psicóticos. Pero debemos ser cautelosos al asociar consumo de tóxicos y esquizofrenia. En ocasiones resulta difícil diferenciar una psicosis inducida por drogas de un cuadro de patología dual, por lo que hay que ser muy exhaustivos para asegurar un diagnóstico acertado. ⁷⁷⁻⁸¹

Los fármacos antipsicóticos inyectables de acción prolongada se consideran alternativas de tratamiento efectivas monoterapéuticas a los medicamentos orales para promover la adherencia, como muestran los ensayos clínicos bien controlados realizados hasta el momento. ^{62,82}

Sin embargo, la realidad clínica es que los antipsicóticos inyectables de acción prolongada a menudo se usan junto con los antipsicóticos orales para el tratamiento de la esquizofrenia, a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas. ⁸³

Nuestro estudio demuestra que a pesar de que los antipsicóticos inyectables de acción prolongada se desarrollaron con la esperanza de poder usarlos en monoterapia, un año después del inicio de Paliperidona mensual inyectable el 55% de los pacientes a estudio continúan con un antipsicótico oral y el 40% tienen asociados dos o más.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio no recibieron suplementos antipsicóticos orales de manera consistente con las recomendaciones de la FDA. Estos resultados son similares a estudios previos sobre el uso concomitante de antipsicóticos orales e inyectables mensuales. La coterapia con los antipsicóticos orales se mantuvo durante más tiempo que el recomendado por la FDA en la mayoría de los casos.

Los resultados sugieren que para la mayoría de los pacientes, la polifarmacia es una opción de tratamiento prolongada y deliberada en lugar de una práctica breve o no intencional. ⁸⁴

Este estudio, además, proporciona una perspectiva longitudinal de 1 año sobre la tasa y la duración de la polifarmacia después del inicio del antipsicótico inyectable, mientras que la mayoría de los estudios existentes evalúan la polifarmacia durante períodos de tiempo más cortos, como una ventana de 2 meses o durante la hospitalización. ⁸⁵⁻⁸⁹

El uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada también se asocia con una disminución de los costos, que una enfermedad grave y recurrente como la esquizofrenia, supone

para la sanidad pública española. Los resultados del presente estudio demuestran que con el cambio de antipsicótico oral a la opción mensual Paliperidona mensual inyectable, tanto el número de visitas a urgencias, como las visitas ambulatorias y las hospitalizaciones disminuyen significativamente.

En España, se estima que los costos médicos directos (hospitalizaciones, consultas externas, costos de medicamentos) y los costos directos no médicos (costos de la atención informal) fueron de 8.000 millones de euros; los costos médicos directos representaron el 53% y los costos de atención informal el 47%. ⁹⁰⁻⁹¹

Gran parte de la carga de la esquizofrenia surge de su naturaleza recurrente, la mayoría de los pacientes experimenta en algún momento a lo largo del curso de su enfermedad una recaída. ⁹² Los fármacos antipsicóticos son una parte clave del manejo de los síntomas y la prevención de recaídas. Varios estudios han demostrado que el 80% de los pacientes que abandonan su tratamiento antipsicótico sufren una recaída dentro del mismo año. ⁹³ Y las consecuencias de la recaída son nefastas incrementando el riesgo de hospitalización, los costos de atención médica y el riesgo de suicidio. ⁹⁴

Son numerosos los estudios observacionales en contextos reales que demuestran que los pacientes con medicación inyectable mensual tienen mayores tasas de adherencia, menores tasas de recaída y hospitalización, y menores costes de atención médica en comparación con los antipsicóticos orales. ^{82, 95-98}

Sin embargo, estas evidencias parece que no se pueden generalizar a todas las formulaciones mensuales aprobadas para el tratamiento de la esquizofrenia. Algunos estudios señalan que el tratamiento con Palmitato de Paliperidona de acción prolongada se asocia con una reducción estadísticamente significativa en el número de hospitalizaciones, el número de visitas a urgencias y menores gastos en atención médica, pero por ejemplo, esta reducción no se observa con el Risperdal Consta de liberación prolongada. ⁹⁹

Si bien, parece claro que la utilización de recursos de atención médica y los costes de atención médica son claramente inferiores con las formulaciones inyectables de liberación prolongada en comparación con los antipsicóticos atípicos orales, los resultados parecen contradictorios y poco claros en relación con la efectividad de las distintas formulaciones.

Este trabajo, en el que analizamos el ahorro en recursos y la mejora en la adherencia al tratamiento con Palmitato de Paliperidona inyectable mensual respecto a los tratamientos orales, se está realizando de forma paralela con otros dos estudios equivalentes en los que se analizan las mejoras obtenidas con la formulación mensual de Aripiprazol y Risperidona. De modo que cabe la posibilidad de relacionar los tres estudios para conocer con cual de los antipsicóticos inyectables se consiguen mejores resultados.

Otro aspecto que debemos tener en cuenta es la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento con Paliperidona mensual inyectable, comprobando si los pacientes manifiestan más síntomas desagradables relacionados con el antipsicótico inyectable comparado con el tratamiento

oral previo. El análisis de los datos muestra que tras un año con Paliperidona mensual inyectable los efectos secundarios se reducen significativamente. Únicamente un paciente expresa dificultad de respuesta sexual. Sin embargo, el problema del peso no sólo se mantiene sino que incrementa.

El síndrome metabólico es uno de los efectos más preocupantes en pacientes que reciben tratamiento antipsicótico, especialmente los denominados de segunda generación. Sin embargo, el grado en que ocurren las alteraciones metabólicas en el tratamiento con diferentes antipsicóticos no es claro ya que no se conocen los factores fisiológicos de la alteración metabólica. ¹⁰⁰⁻¹⁰² El metaanálisis desarrollado por Mitchell y cols. (2013) mostró que la tasa general de síndrome metabólico en pacientes adultos con esquizofrenia y trastornos relacionados fue del 32,5%. Esto parece corresponder con lo que nosotros podemos observar en nuestra muestra, en la cual la proporción de pacientes con síndrome metabólico a tratamiento con antipsicóticos orales (30%) no cambió significativamente ni con el inicio de Paliperidona mensual inyectable (30%) ni a los 12 meses de tratamiento con Paliperidona mensual inyectable (40%). ¹⁰³

En estudios más concretos sobre los efectos adversos asociados a Paliperidona mensual inyectable, como el estudio PALMFlexS (un estudio de intervención pragmático en una gran muestra de pacientes de esquizofrenia) se encontró al menos un efecto adverso en el 59,7% de los pacientes. ¹⁰⁴

Las bajas tasas de efectos adversos en nuestro estudio podrían explicarse en primer lugar por las características de la muestra, que incluyó a muchos pacientes con enfermedad a corto plazo, con escasas afecciones médicas concurrentes, con pocos tratamientos antipsicóticos previos y pocos medicamentos concomitantes durante todo el período de estudio. De hecho, en el estudio de Alphs y cols. (2015) en un grupo en el que muchos de los pacientes tenían esquizofrenia severa y a largo plazo, se informaron eventos adversos relacionados con Paliperidona mensual inyectable en el 85.5%. Además, en nuestro estudio, el número total de pacientes que informaron de incremento de peso aumentó desde el inicio hasta cumplido un año con Paliperidona mensual inyectable, lo que podría estar relacionado con el fármaco del estudio. A pesar de esto, la mayoría de los efectos, tanto al mes como al año con Paliperidona mensual inyectable, fueron calificados por los médicos como de intensidad leve o moderada. ¹⁰⁵

Con respecto a los síntomas extrapiramidales, ninguno de los pacientes de nuestra muestra informó a su médico de atención primaria, ni a su psiquiatra de haberlos presentado en ningún momento desde el inicio del tratamiento con Paliperidona mensual inyectable. Previamente, con la medicación oral, estos efectos adversos se presentaron en el 10% del grupo. Este hecho no parece coincidir con lo que se recoge en la literatura. La paliperidona es bien conocida por producir efectos secundarios extrapiramidales. La falta de evidencias puede deberse al reducido tamaño muestral. ¹⁰⁶

En el estudio de Huhn y cols. (2019) parece que la realidad es que los antipsicóticos varían significativamente en los efectos secundarios, y se observaron diferencias pequeñas pero robustas en la eficacia. ¹⁰⁷

Con respecto a la eficacia de Paliperidona mensual inyectable, ninguno de los pacientes interrumpió la medicación debido a la falta de eficacia y solo uno de los pacientes (5% de la muestra reclutada) acudió a urgencias y tuvo que ser ingresado desde el inicio de Paliperidona inyectable. Estos datos están en línea con la proporción de pacientes (2,5%) que mostró discontinuación debido a la falta de eficacia en el estudio PALMFlexS (Schreiner y cols., 2014). Además, se detectó una disminución significativa de los síntomas esquizofrénicos por medio de las puntuaciones totales y subescalas de PANSS. Las puntuaciones de las subescalas positivas y negativas mejoraron y los síntomas depresivos disminuyeron significativamente. Estos datos están en línea con los hallazgos anteriores.

La Paliperidona inyectable mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión, más allá de sus efectos sobre los síntomas positivos. 108

Deben tenerse en cuenta algunas limitaciones metodológicas clave cuando se interpretan estos datos. Cabe destacar que el tamaño muestral es muy reducido y además carecemos de un grupo de control. En segundo lugar, existe heterogeneidad en los pacientes reclutados en términos de características tanto sociodemográficas como clínicas, ya que por ejemplo el tratamiento antipsicótico oral previo al inicio de Paliperidona inyectable varía mucho entre los pacientes.

CONCLUSIONES

- Los pacientes estudiados no están en monoterapia, aunque se observa una tendencia a la disminución de psicofármacos concomitantes, especialmente antipsicóticos orales.
- Hay una reducción de la utilización de recursos sanitarios durante el período analizado, que se explica también porque son pacientes clínicamente estables.
- La mayoría de los pacientes presentan un elevado grado de satisfacción con la nueva formulación y una mejora de la calidad de vida.
- Estos resultados preliminares deberán confirmarse a largo plazo y ampliarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos F, Sandín B, Belloch A. Manual de Psicopatología. España: McGraw-Hill España; 2011.
2. Lieberman J, Stroup S, Perkins D. Tratado de esquizofrenia. España: Ars Medica; 2010.
3. Morel, B.A. (1860). *Traité des maladies mentales*. Paris: Baillière.
4. Bleuler E. Demencia precoz. Buenos Aires: Editorial Paidós; 1960.
5. Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría + StudentConsult en español. London: Elsevier Health Sciences Spain; 2011.
6. McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology - the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(1):4-11.
7. McGrath JJ. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizo-phr Bull*. 2006;32(1):195-7.
8. McGrath JJ, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic re- view of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004;2:13.
9. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath JJ. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):413-33.
10. Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(12):873-9.
11. 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.
12. de Pedro Cuesta J, Saiz Ruiz J, Roca M, Noguer I. Salud mental y salud pública en España: vigilancia epidemiológica y prevención. *Psiquiatría Biológica*. 2016;23(2).
13. Awad A, Voruganti L. The Burden of Schizophrenia on Caregivers. *PharmacoEconomics*. 2008;26(2):149-162.
14. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):528-48.
15. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1228-38.
16. Soriano CRB, García RP, Quintero FJ, Moreno AC, Correas J, Vega M, et al. Etiopatogenia de la esquizofrenia: el valor de la neurobiología, el neurodesarrollo y la neurodegeneración. *Psiquis Rev Psiquiatr Psicol Médica Psicosomática*. 2004;25(6):8-25.
17. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Feb;45(2):189-92.
18. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, et al. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Mar 15;49(6):473-86.
19. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1995 Dec;167(6):786-93.

20. Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2000;26(2):249–56.
21. Crow TJ, Done DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1992 Sep;161:390–3.
22. Susser E, Lin SP, Brown AS, Lumey LH, Erlenmeyer-Kimling L. No relation between risk of schizophrenia and prenatal exposure to influenza in Holland. *Am J Psychiatry.* 1994 Jun;151(6):922–4.
23. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002 Jul;159(7):1080–92.
24. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007 Jan;89(1-3):72–85.
25. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor Physical Anomalies in Patients with Schizophrenia, Unaffected First-Degree Relatives, and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2011 Sep 8;6(9):e24129.
26. Lohr JB, Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull.* 1993;19(3):551–6.
27. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A Meta- Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2005 Jun 1;15(2):73–95
28. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 603-8.
29. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Aug 1;51(1):93–102.
30. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748-52.
31. Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011; 43: 969-76.
32. V. Gejman P, R. Sanders A. La etiología de la esquizofrenia. *Medicina (Buenos Aires).* 2012;(72):227-234.
33. Khan Z, Martin-Montañez E, Muly E. Schizophrenia: Causes and Treatments. *Current Pharmaceutical Design.* 2013;19(36):6451-6461.
34. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, et al. The Stress Cascade and Schizophrenia: Etiology and Onset. *Schizophr Bull.* 2003 Jan 1;29(4):671–92.
35. Hambrecht M, H.fner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996 Diciembre;40(11):1155–63.
36. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social Adversity in Childhood and the Risk of Developing Psychosis: A National Cohort Study. *Am J Psychiatry.* 2005 Sep 1;162(9):1652–7.
37. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría.* 2014;42(4):185-195.
38. Hardy J, Gwinn-Hardy K. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science.* 1998 Nov6;282(5391):1075–9.

39. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Miller P, Best JJK, et al. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Aug;181:138–43.
40. Cahn W, Pol H, Lems EE, et al. Brain volume changes in first episode schizophrenia: A 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Nov 1;59(11):1002–10.
41. Lewis DA. Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009 Sep;11(3):269–80.
42. Boyajyan AS, Chavushyan AS, Zakharyan RV, Mkrtychyan GM. Markers of apoptotic dysfunctions in schizophrenia. *Mol Biol*. 2013 Aug 15;47(4):587–91.
43. Zammit S, Allebeck P, David A, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I et al. A Longitudinal Study of Premorbid IQ Score and Risk of Developing Schizophrenia, Bipolar Disorder, Severe Depression, and Other Nonaffective Psychoses. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(4):354.
44. Miller T, McGlashan T, Rosen J, Cadenhead K, Ventura J, McFarlane W et al. Prodromal Assessment With the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. *Schizophrenia Bulletin*. 2003;29(4):703-715.
45. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of Psychosis: The Comprehensive Assessment of At Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005; 39 (11-12)964-71.
46. an der Heiden W, Hafner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2000;250(6):292-303.
47. Green M, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"? *Schizophrenia Bulletin*. 2000;26(1):119-136.
48. DSM-5. manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. ED MEDICA PANAMERICANA; 2018.
49. Isohanni M, Isohanni I, Koponen H, Koskinen J, Laine P, Lauronen E et al. Developmental precursors of psychosis. *Current Psychiatry Reports*. 2004;6(3):168-175.
50. Hafner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz W, Hambrecht M, Löffler W et al. Causes and Consequences of the Gender Difference in Age at Onset of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1998;24(1):99-113.
51. Helmes E, Landmark J. Subtypes of schizophrenia: A cluster analytic approach. *Can J Psychiatry* 2003;48:702-8.
52. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009;110:1-23.
53. Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder – An ongoing challenge for psychiatric nosology. *Eur Psychiatry* 2011;26:159-65.
54. Tandon R, Maj M. Nosological status and definition of schizophrenia: Some considerations for DSM-5 and ICD-11. *Asian J Psychiatr* 2008;1:22-7.
55. Keeley JW, Gaebel W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;27:219-24.
56. Choudry A, Farooq S. Psychosis and related disorders in international classification of disease-11 and their relationship to diagnostic and statistical manual-5 and international classification of disease-10. *Indian J Soc Psychiatry* 2018;34:S11-6.

57. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 1992.
58. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2007;14(10):637-647.
59. Gómez-Ayala A. Farmacoterapia de la esquizofrenia. Antipsicóticos convencionales y atípicos (I). Farmacia Profesional. 2006;20(9):73-78.
60. Rivera Arenas J. Antipsicóticos atípicos: efectos adversos, supervivencia neuronal y neurogénesis. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2015;72(615):339-342.
61. Serrano Vázquez M. Esquizofrenia y adherencia al tratamiento. [La Coruña]: Asociación Gallega de Psiquiatría; 2007.
62. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. Revista de Psiquiatría y Salud Mental. 2019;12(2):92-105.
63. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. Current Treatment Options in Psychiatry. 2017;4(2):117-126.
64. European Medicines Agency [Internet]. Ema.europa.eu. 2020 [cited 29 March 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xepilion-epar-product-information_es.pdf
65. Robins LN, Regier DA. Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study. Free Press; 1991.
66. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu H-G, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276(4):293-9.
67. Kessler R. Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States. Archives of General Psychiatry. 1994;51(1):8.
68. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30(1):67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001.
69. Moreno-Kuestner B, Mayoral F, Navas-Campana D, Garcia-Herrera JM, Angona P, Martin C, et al. Prevalence of schizophrenia and related disorders in Malaga (Spain): results using multiple clinical databases. Epidemiol Psychiatr Sci. 2016;25(1):38-48. doi: 10.1017/S2045796014000614.
70. Messias E, Chen C, Eaton W. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. Psychiatric Clinics of North America. 2007;30(3):323-338.
71. Alvarez E, Bernardo M, Roca M. CATIE: welcome to the real world. Actas Esp Psiquiatr. 2006;34(4):213-5.
72. Bhalla IP, Stefanovics EA, Rosenheck RA. Mental health multimorbidity and poor quality of life in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2018 Nov; 201:39-45.
73. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, McGee M, Miller DD, Reimherr F, Khan A, Cañive JM, Lieberman JA. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. Psychiatr Serv. 2006 Aug;57(8):1110-6.

74. Xie H, McHugo GJ, Helmstetter BS, Drake RE. Three-year recovery outcomes for long-term patients with co-occurring schizophrenic and substance use disorders. *Schizophr Res.* 2005;75:337-48.
75. Álvarez E, Giner J. Síntomas negativos de la esquizofrenia. Clínica y Tratamiento. En: Baca E, Roca M, editores. *Dopamina y esquizofrenia*. Barcelona: Ediciones Mayo; 2004. p. 173-85.
76. Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2002;1:129-39.
77. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Pingault JB, Klamerus E, Foglia E, Small A, Murray R, Bhattacharyya S. Association Between Continued Cannabis Use and Risk of Relapse in First-Episode Psychosis: A Quasi-Experimental Investigation Within an Observational Study. *JAMA Psychiatry.* 2016 Nov 1;73(11):1173-1179.
78. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klamerus E, Foglia E, Murray R, Bhattacharyya S. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017 Aug; 4(8):627-633.
79. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry.* 2016 Apr 1; 79(7):549-56.
80. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, Alati R, Williams GM, Bor W, Najman JM. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 May; 67(5):440-7.
81. Le Bec PY, Fatséas M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M. Cannabis and psychosis: search of a causal link through a critical and systematic review]. *Encephale.* 2009 Sep; 35(4):377-85
82. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane J, Correll C. Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2013;74(10):957-965.
83. Aggarwal NK, Sernyak MJ, Rosenheck RA. Prevalence of concomitant oral antipsychotic drug use among patients treated with long-acting, intramuscular, antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Jun;32(3):323-8.
84. Doshi JA, Pettit AR, Stoddard JJ, Zummo J, Marcus SC. Concurrent oral antipsychotic drug use among schizophrenia patients initiated on long-acting injectable antipsychotics post-hospital discharge. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(4):442–6.
85. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration – New York Metropolitan Region. *Schizophr Bull.* 2002;28:31–42.
86. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salavatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: Case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry.* 2004;161:700–706.
87. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry.* 2001;46:334–339.
88. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12:41–48. doi: 10.1002/pds.783

89. Advokat C, Dixon D, Schnedier J, Comaty JE. Comparison of risperidone and olanzapine as used under "real world" conditions in a state psychiatric hospital. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2004;28:484–495.
90. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejo- González AL, Duque-González B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7(3):182–188. 20.
91. Vázquez-Polo FJ, Negrín M, Cabasés JM, Sánchez E, Haro JM, Salvador-Carulla L. An analysis of costs of treating schizophrenia in Spain: a hierarchical Bayesian approach. *J Ment Health Policy Econ*. 2005;8(3):153–165. 22.
92. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 2012;139:116–128.
93. Haddad P, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014;5:43
94. Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:2305–2312.
95. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, et al. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:1.
96. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, et al. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21:754–769. 18.
97. Lafeuille MH, Laliberté-Auger F, Lefebvre P, et al. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13:221. 20.
98. Lafeuille MH, Grittner AM, Fortier J, et al. Comparison of rehospitalization rates and associated costs among patients with schizophrenia receiving paliperidone palmitate or oral antipsychotics. *Am J Heal Pharm*. 2015;72:378–389. 21.
99. Joshi K, Pan X, Wang R, et al. Healthcare resource utilization of second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: risperidone versus paliperidone palmitate. *Curr Med Res Opin*. 2016:1–9.
100. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, et al. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006;163(10):1821-1825.
101. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(5):460-466.
102. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents—a cross-sectional study. *J Pharm Pract* 2012;25(3):368-373.
103. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39(2):295-305.

104. Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, et al. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther* 2014;36(10):1372-1388.
105. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry* 2015;76(5):554-561.
106. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-962.
107. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14; 394(10202):939-951.
108. Turkoz I, Bossie CA, Dirks B, et al. Direct and indirect effects of paliperidone extended-release tablets on negative symptoms of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(5):949-958.