

Tratamiento inyectable de larga duración en primeros episodios psicóticos y adherencia al tratamiento

M^a del Carmen Flor Gómez. Enfermera Especialista en Salud Mental del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Estudiante del Máster “*Iniciación a la Investigación en Salud Mental*” de la Universidad de Cantabria

Directora: Dra. Rosa Ayesa Arriola

Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria, Santander, España

Certificado de aprobación

El siguiente Trabajo de Fin de Máster titulado "Tratamiento inyectable de larga duración en primeros episodios psicóticos y adherencia al tratamiento" realizado y presentado por M^a del Carmen Flor Gómez como parte del cumplimiento de los requisitos para el Máster "Iniciación a la Investigación en Salud Mental "de la Universidad de Cantabria, ha sido examinado y se recomienda su aceptación y aprobación para su presentación oral.



Dra. Rosa Ayesa Arriola

Santander, Junio 2018

Declaración

Mediante este texto declaro que el proyecto titulado "Tratamiento inyectable de larga duración en primeros episodios psicóticos y adherencia al tratamiento" presentado por mí como parte del cumplimiento del Máster "Iniciación a la Investigación en Salud Mental" de la Universidad de Cantabria, es un trabajo original y no ha sido presentado anteriormente en ninguna otra Universidad o Institución como cumplimiento o requisito para cualquier curso académico.



Mª del Carmen Flor Gómez

Santander, Julio 2018

Agradecimientos

La realización de este estudio no hubiera sido posible sin la ayuda y contribución de un gran número de personas, sobre todo de profesionales como el equipo que conforma el programa de primeros episodios psicóticos PAFIP del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Me ayudaron con la recolección de datos y el desarrollo del trabajo, me siento muy agradecida por todo el apoyo recibido, desde el primer momento y sin esperar nada a cambio. Quisiera también mencionar la figura de la enfermera del equipo Obdulia Martínez, siempre dispuesta a proporcionarme la información que he necesitado.

En especial, expresar mi más profundo aprecio a la Dra. Rosa Ayesa Arriola, sin cuya ayuda este proyecto no hubiera sido capaz de comenzar, por ser una pieza clave en mi camino hacia la investigación.

Agradecer también a los pacientes y familiares que participaron en el estudio.

A todos los familiares, pareja, amigos y otras personas que de una forma u otra me brindaron su apoyo durante el desarrollo de este trabajo.

Gracias.

Índice

1. Introducción.....	8
2. Objetivos e hipótesis.....	18
3. Material y métodos.....	18
3.1. Diseño del estudio.....	18
3.2. Participantes.....	19
3.3. Variables sociodemográficas.....	19
3.4. Evaluación clínica.....	20
3.5. Adherencia al tratamiento.....	22
3.6. Evaluación neurocognitiva.....	23
3.7. Análisis estadístico.....	26
4. Resultados.....	27
4.1. Descripción de la muestra.....	27
4.2. Características de la muestra.....	27
4.3. Diferencias clínicas con tratamiento inyectable.....	29
4.4. Adherencia al tratamiento y prescripción de inyectable.....	31
4.5. Tratamiento inyectable y neurocognición	33
5. Discusión.....	35
6. Conclusiones.....	43
7. Referencias bibliográficas.....	44
8. Anexos.....	47

Resumen

Introducción y objetivo. El riesgo de recaída después de un primer episodio psicótico es alto. La falta de adherencia al tratamiento es un factor de riesgo de recaída con alto poder predictivo en primeros episodios de psicosis no afectiva. Una escasa adherencia está asociada a un mayor número de hospitalizaciones, aumento del consumo de servicios de salud, peor pronóstico y peor evolución en cuanto a calidad de vida. Más de la mitad de los pacientes con un primer episodio de psicosis son poco adherentes. La medicación antipsicótica es la base del tratamiento y garantizar su mantenimiento a largo plazo es crucial para prevenir las recaídas. Las formulaciones inyectables de larga duración disminuyen el riesgo de recaída y se ha demostrado que la adherencia al tratamiento mejora en pacientes que reciben tratamiento inyectable. El objetivo del presente estudio es examinar si la prescripción de tratamiento inyectable de larga duración está relacionada con variables de tipo sociodemográfico, clínico y neurocognitivo.

Material y métodos. Un total de 210 pacientes fueron reclutados del programa epidemiológico y longitudinal de primeros episodios psicóticos (PAFIP), realizado en el “Hospital Universitario Marqués de Valdecilla”. La información sobre la adherencia al tratamiento fue recogida mediante la “Escala de Adherencia de Morisky” en tres momentos (3 meses, 6 meses y 1 año).

Resultados. Una menor edad, una mayor tasa de hospitalización y el consumo de cannabis se asociaron significativamente con el tratamiento inyectable. Mala adherencia, peor ajuste premórbido, mayor tasa de recaídas, peor funcionalidad, síntomas negativos de mayor gravedad y la falta de insight acerca de poseer un trastorno mental revelaron diferencias significativas entre sujetos con tratamiento de tipo inyectable y oral. Los pacientes con tratamiento inyectable mostraron peor rendimiento en funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y función cognitiva global.

Conclusiones. Los resultados obtenidos sugieren la responsabilidad de considerar los antipsicóticos inyectables como una estrategia potencial en etapas tempranas de la psicosis.

Palabras clave: Adherencia al tratamiento, recaídas, primer episodio de psicosis, inyectable de larga duración.

Abstract

Introduction and aim. The risk of relapse after a first episode of psychosis is high. The lack of treatment adherence is a risk factor for relapse with a high predictive power in first episodes of non-affective psychosis. Poor adherence is associated with a greater number of hospitalizations, increased consumption of health services, worse prognosis and worse evolution in terms of quality of life. More than half of the patients with a first episode of psychosis are not considered as adherent. Antipsychotic medication is the basis of the treatment for first episodes, and ensuring long-term maintenance is crucial to prevent relapse. Long-acting injectable formulations reduce the risk of relapse and treatment adherence has been shown to improve in patients who received injectable treatment. The aim of the present study is to examine whether the prescription of long-acting injectable treatment is linked to sociodemographic, clinical and neurocognitive variables.

Method. A total of 210 patients were recruited from the epidemiological and longitudinal program of first psychotic episodes (PAFIP), held at the "Marqués de Valdecilla University Hospital". Information on adherence to treatment was collected using the "Morisky Adherence Scale" at three time points (3 months, 6 months and 1 year follow-up).

Results. Lower age, greater hospitalization and cannabis use were significantly associated with injectable treatment. Poor adherence, worse premorbid adjustment, higher number of relapses, worse functionality, more severe negative symptoms and the insight dimension of mental disorder revealed significant differences between subjects with injectable and oral treatment. Patients with injectable treatment showed worse performance in executive functions, processing speed and overall cognitive function.

Conclusions. The results obtained suggest the responsibility of considering injectable antipsychotics as a potential strategy in the early stages of psychosis.

Key words: Medication adherence, relapse, first-episode psychosis (FEP), long-acting injectable.

Introducción

La falta de adherencia al tratamiento prescrito se considera un problema de salud pública en la mayoría de las enfermedades crónicas. Gran parte de los estudios coinciden en que una escasa adherencia en pacientes con psicosis está asociada a un mayor número de recaídas, reingresos hospitalarios, mayor consumo de servicios de salud, peor pronóstico y peores resultados en cuanto a calidad de vida (1).

El primer episodio de un trastorno psicótico ocurre típicamente en la adolescencia tardía o en la adultez temprana, un momento crítico de desarrollo con respecto a la personalidad, el rol social, la educación y la vocación. Los primeros años después de un primer episodio de psicosis no afectiva parecen ser un período crítico durante el cual la intervención debe iniciarse antes de que las consecuencias se vuelvan más graves. Abdel-Baki et al., (2) en una revisión sistemática, mostraron que la intervención temprana es, por tanto, crucial para maximizar los resultados.

Los mayores desafíos para los profesionales de la salud mental son la participación de los pacientes en el tratamiento y la prevención de la falta de adherencia al mismo, lo que aumentaría el riesgo de recaída. Se estima que las tasas generales de no adherencia a la medicación antipsicótica para pacientes con PEP son de más de un 50 % dentro del primer año de tratamiento, aumentando drásticamente en los 3-6 primeros meses, lo que sugiere que los factores modificables vinculados a la falta de adherencia deben ser el objetivo principal de las intervenciones. Los factores que influyen en la adherencia se clasifican en cuatro grupos: 1. relacionados con el entorno, 2. relacionados con el paciente, 3. relacionados con la medicación y 4. relacionados con la enfermedad. Si bien es cierto que se tiende a estudiar más las consecuencias que las causas de la falta de adherencia. La relación paciente-profesional parece ser un factor crucial y el contacto inicial con el paciente es la clave para la creación de una alianza terapéutica (2).

Un estudio reciente de Yeisen et al., (1) estimó que la tasa de adherencia en pacientes con psicosis varía de un 40 a un 60 %. “Buena adherencia” o “pacientes adherentes” se considera si

toman al menos un 70-80 % de su medicación prescrita. Describieron diversos factores que influyen en la adherencia, como experiencias positivas, información suficiente y oportuna (quizás no proporcionada por hallarse en la fase aguda y por suponer que no pueden tomar decisiones en esta fase), toma de decisiones compartida y actitudes hacia los antipsicóticos.

Drake et al. (3) estudiaron los predictores de adherencia. La definición de adherencia deficiente varía, dependiendo del rigor del método de evaluación, así como el momento en el que se mide. Concluyeron que, entre otros, los principales predictores de una mala adherencia en psicosis temprana son los siguientes: un escaso apoyo social y profesional, la falta de compromiso con los servicios de salud, los déficits neurocognitivos, la formulación antipsicótica oral y las actitudes negativas hacia la medicación. En cuanto a las actitudes hacia la medicación, influirán el riesgo percibido, el insight y el autoconcepto, la alianza y personas significativas (relaciones familiares y de pares, los familiares escépticos con la medicación pueden tener un efecto corrosivo), los efectos secundarios y el beneficio percibido del tratamiento por parte del paciente. El beneficio real es importante y los pacientes lo prueban con "vacaciones" antipsicóticas para ver si los síntomas reaparecen. La cognición deteriorada puede reducir la capacidad de detectar cambios beneficiosos producidos por la medicación, incluso cuando no determina directamente la adherencia.

Adherencia al tratamiento y abuso de sustancias como predictores de recaída

La recaída es una medida de resultado frecuentemente utilizada en esquizofrenia. Sin embargo, las dificultades para medirla disminuyen su utilidad. La hospitalización es una alternativa potencial. Addington y cols., (4) diferenciaron recaídas y hospitalización como medidas de resultado separadas pero relacionadas. La hospitalización ocurre con menos frecuencia que la recaída.

Aunque las tasas de respuesta a la medicación antipsicótica en el primer episodio de psicosis (PEP) son buenas, existe un riesgo relativamente alto de recaída, alrededor de un 80 %. Esta alta tasa de recaída se asocia principalmente con la falta de adherencia a la medicación y el abuso de

sustancias. La adherencia irregular predice sistemáticamente un aumento similar del riesgo de recaída (2).

Las recaídas son un determinante importante a largo plazo en cuanto a resultados clínicos y funcionales. Están asociadas con un aumento del riesgo de un deterioro clínico y funcional. Se han asociado con un mayor riesgo de hospitalizaciones, cronicidad y falta de respuesta clínica, pérdida de tejido cerebral, suicidio o conductas violentas. También aumenta el coste económico, supone una mayor carga para las familias y un mayor estigma para los pacientes (5).

Hui et al., (6) sugirieron que la identificación de los factores predictivos de recaída es importante para la decisión con respecto a la medicación de mantenimiento. Identificar predictores de recaída específicos para pacientes en remisión de primer episodio de psicosis es esencial para estimar el riesgo de recaída y prevenirlo. Otro estudio también de Hui et al., (7) identificó la falta de adherencia a los medicamentos como un factor pronóstico de recaída con alto poder predictivo, casi la mitad de los sujetos (48.1 %) sufrieron una recaída después de tres años tras un primer episodio psicótico . Después de cada recaída, los pacientes tendrán una peor respuesta al tratamiento y un tiempo más prolongado de remisión (5).

Existen dos estudios relevantes en el tema de la adherencia llevados a cabo por el programa de primeros episodios psicóticos (PAFIP) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Caseiro y cols (8) concluyeron que la mala adherencia a la medicación fue un predictor significativo de recaída después de un seguimiento de tres años. Se observaron tasas de recaída más bajas en pacientes con primeros episodios que fueron seguidos en servicios especializados de intervención temprana, en comparación con aquellos a tratamiento en otros dispositivos de salud mental. Pelayo-Terán et al., (5) también describieron la falta de adherencia al tratamiento como el mayor factor de riesgo y predictivo de tener una recaída después de un primer episodio de psicosis, multiplicándose el riesgo por cuatro.

Sin embargo, a pesar del logro del tratamiento, existe un porcentaje de pacientes que recaerá. En el estudio realizado por Caseiro y cols. (8), el 50% de los pacientes tuvo una recaída a pesar de

ser categorizado como adherentes al tratamiento. Winton-Brown y cols. (9) evaluaron el impacto de las interrupciones en el tratamiento antipsicótico en un primer episodio. Los pacientes en los que se interrumpió el tratamiento tenían cinco veces más probabilidades de recaer que aquellos en los que fue continuado. Los resultados del estudio de Schoeler y cols. (10), indicaron que las probabilidades de experimentar una recaída de la psicosis durante períodos de consumo de cannabis aumentaron en relación a los períodos sin uso. En otro estudio también realizado por Schoeler y cols. (11), el cannabis se describió como factor de riesgo robusto para la recaída en pacientes con primeros episodios psicóticos. A su vez, las recaídas asociadas al uso continuado de cannabis podrían estar mediadas en parte por incumplimiento de la medicación prescrita. Levy et al. (12), con una definición más conservadora de recaída, encontraron una tasa muy baja de recaída asociada en una muestra de sujetos adherentes a la medicación (14 %). Un peor ajuste premórbido y el abuso de sustancias se describieron como predictores de recaída.

La Tabla 1 muestra los estudios más relevantes que relacionaron recaídas y adherencia al tratamiento en pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva.

Tabla 1. Estudios que relacionan recaídas y adherencia al tratamiento

Publicación [año]	Muestra [N]	Escalas Síntomas	Variables	Resultados	Conclusiones
Yeisen y cols. [2017]	Psicosis [21]	L-QoLI PANSS SCID	Calidad de vida Sociodemográficas Clínicas Adherencia al tratamiento	En la adherencia influye: experiencias positivas, información suficiente, toma de decisiones compartida y actitud hacia la medicación	Relación paciente-terapeuta crucial para alianza de empoderamiento
Schoeler y cols. [2017]	Psicosis [245]	Life Chart Schedule CIE-10 CEQmv	Recaídas Uso de cannabis Adherencia al tratamiento Sociodemográficas Edad inicio de psicosis	Recaídas asociadas a uso de cannabis- relacionadas con incumplimiento de la medicación	20-36 % de efectos adversos del uso de cannabis influiría en la adherencia al tratamiento
Schoeler y cols. [2016]	Psicosis [220]	CIE-10 CEQmv	Recaídas Uso de cannabis Adherencia al tratamiento Edad de inicio psicosis	Aumento riesgo de recaída consumo de cannabis vs. periodos sin uso Uso de cannabis- Factor de riesgo para recaídas	Asociación dosis-dependiente entre consumo de cannabis y recaída, lo que resulta en hospitalización
Pelayo y cols. [2016]	Psicosis [341]	CGI BPRS SANS/SAPS YMRS CDSS	Sociodemográficas clínicas y premórbidas Adherencia al tratamiento Abuso de sustancias Crítica de los cuidadores	Tasa de 1ª recaída 48.68 % y 34 % 2ª recaída (en 3 años) Incumplimiento de medicación- predictor principal de recaídas Diagnóstico y edad de inicio- aumentó riesgo de 2ª recaída	Programas de intervención temprana- tasa de recaídas baja Pacientes con recaídas múltiples- subgrupo con más riesgo biológico Intervenciones en comprensión adecuada mejoran el cumplimiento

Abreviaturas: L-QoLI- Entrevista de calidad de vida de Lehman; PANSS- Escala de Síndromes Positivos y Negativos; SCID- Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV; CIE-10- Clasificación internacional de enfermedades versión 10; CEQmv- Cannabis Experience Questionnaire; CGI- Escala de gravedad de la Impresión Clínica Global; BPRS- Brief Psychiatric Rating Scale; SANS y SAPS- Escalas para la Evaluación de Síntomas Negativos/Positivos; YMRS- Escala de Young para evaluación de la manía; CDSS- The Calgary Depression Scale for Schizophrenia

Publicación [año]	Muestra [N]	Escalas Síntomas	Variables	Resultados	Conclusiones
Winton-Brown y cols. [2016]	Psicosis [136]	CAARMS, CIE-10, GAF PANSS, CDSS	Sociodemográficas, Insight, DUP,Recaídas,Abuso sust., Edad inicio de psicosis, Adherencia al tratamiento, Funcionam. Premórbido	Riesgo de recaída x 5 con interrupción de tratamiento Tiempo medio para recaída tras interrupción-3 meses	Si se interrumpe tratamiento 1 mes o más- se retrasa la remisión y el riesgo de recaída aumenta
Drake y cols. [2015]	Psicosis [309]	RSE, BIS, DAI,PANSS	Autoestima, Insight, Actitud hacia medicación Sociodemográficas,Insight Abuso de sustancias	Actitud hacia medicación y distintos aspectos del insight-constructos distintos pero correlacionados	Intervención multimodal para mejorar la adherencia sin dañar el insight
Levy y cols. [2011]	Psicosis [65]	SAPS/SANS CORS, SCID, PAS	Recaída, Género, DUP, DUI Abuso de sustancias Ajuste premórbido	Patrón de ajuste premórbido y abuso- de sustancias- significativos	Debería haber más intervenciones sobre reducción de abuso de sustancias
Hui y cols. [2013]	Psicosis [1400]	CGI DUP	Sociodemográficas Medidas clínicas basales Adherencia al tratamiento Síntomas positivos	Tasa de recaída 19.3 % al año, 38.4 % a los 2 años y 48.1 % a los 3 años Mayor riesgo-fumar, menor edad, adherencia pobre, diagnóstico de esquizofrenia y menor hospitalización	Casi la mitad de los pacientes recayeron tras 3 años. Fumar apoya vínculo entre receptores nicotínicos y el sistema de Dopamina

Abreviaturas: CAARMS- Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; CIE-10- Clasificación internacional de enfermedades versión 10; GAF- Evaluación del Funcionamiento Global; PANSS- Escala de Síndromes Positivos y Negativos; CDSS- The Calgary Depression Scale for Schizophrenia; RSE- Escala de autoestima de Rosenberg; BIS- Escala de Insight de Birchwood; DAI- Inventario de actitudes hacia la medicación; SANS y SAPS- Escalas para la Evaluación de Síntomas Negativos/Positivos; CORS- Circumstances of onset and relapse Schedule; SCID- Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV; PAS- Escala de ajuste premórbido; CGI- Escala de gravedad de la Impresión Clínica Global; DUP y DUI- Duración de la psicosis no tratada y duración de la enfermedad no tratada

Publicación [año]	Muestra [N]	Escalas Síntomas	Variables	Resultados	Conclusiones
Hui y cols. [2013]	Psicosis [178]	PANSS, SANS/SAPS, WAIS, PAS, IRAOS, PSST, CDSS, SUMD, SOFAS, CGI	Sociodemográficas Clínicas Neurocognitivas	Riesgo de recaída 79 % con interrupción del tratamiento y 41 % con Mantenimiento	Predictores de recaída-disfunciones neurocognitivas en ambos grupos
Addington y cols. [2013]	Psicosis [200]	SCID, Escala Adherencia, Criterios Recaídas Linszen	Recaídas Hospitalización Adherencia al tratamiento Uso de sustancias	Tasas recaída y hospitalización similares (37 % vs. 26 %) Mayor riesgo-hospitalización previa, uso de sustancias y adherencia pobre	Recaídas y hospitalización-separados pero relacionados Recaída útil en estudios pequeños Hospitalización en estudios más grandes y como indicador de calidad
Caseiro y cols. [2012]	Psicosis [140]	CGI, BARS, BPRS, SAS, SANS/SAPS, HDRS, PAS, CDSS, SUMD, YMRS, UKU	Sociodemográficas Clínicas Adherencia al tratamiento	De 140 pacientes en riesgo de recaída, 91 (65 %) recayeron al menos 1 vez en 3 años. El 50 % recaída siendo adherentes Tiempo medio de recaída entre adherentes y no-significativo	Falta de adherencia-único predictor significativo de recaída

Abreviaturas: PANSS- Escala de Síndromes Positivos y Negativos; SANS y SAPS- Escalas para la Evaluación de Síntomas Negativos/Positivos; WAIS- Escala de Inteligencia de Wechsler; PAS- Escala de ajuste premórbido; IRAOS-Entrevista para la Evaluación Retrospectiva del Inicio de la esquizofrenia; PSST- Escala Premorbid Schizoid y Schizotypal Traits; CDSS- The Calgary Depression Scale for Schizophrenia; SUMD- Escala de evaluación del insight (Scale Unawareness of mental disorders); SOFAS- Funcionamiento social y ocupacional- Escala de Evaluación; CGI- Escala de gravedad de la Impresión Clínica Global; SCID- Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV; BARS- Escala de acatisia de Barnes; BPRS- Brief Psychiatric Rating Scale; SAS- Simpson-Angus Scale (Escala de signos extrapiramidales); HDRS- Hamilton Depression Rating Scale; YMRS- Escala de Young para evaluación de la manía; UKU- Udvalg para Kliniske Undersogelser (Escala de efectos adversos)

Tratamiento inyectable de larga duración en primeros episodios psicóticos

La medicación antipsicótica es la base del tratamiento para el primer episodio psicosis. Garantizar el mantenimiento a largo plazo de los tratamientos antipsicóticos es crucial para prevenir las recaídas. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva son poco adherentes (5).

En una revisión sistemática realizada por Emsley et al. (13) en el año 2009, quedó reflejada la efectividad de los antipsicóticos para prevenir las recaídas y lograr la remisión sintomática. Los pacientes con un primer episodio psicótico son mejores respondedores a la medicación antipsicótica. La respuesta clínica se logra rápidamente en la mayoría de los casos y se puede esperar una tasa de respuesta del 87% dentro del primer año. Sin embargo, los pacientes que experimentan su primer episodio de psicosis también son más susceptibles a eventos adversos, como síntomas extrapiramidales y aumento de peso. Por lo tanto, es vital que el tratamiento sea bien tolerado, particularmente desde la experiencia temprana, ya que podría tener trascendencia en el mantenimiento del mismo. La principal dificultad parece ser, no en el logro de una respuesta al tratamiento, sino mantener esa respuesta en el tiempo. Una estrategia potencial es el uso de formulaciones antipsicóticas de acción prolongada (13).

Los inyectables de acción prolongada o de larga duración (ILD) de los fármacos antipsicóticos se desarrollaron hace más de 40 años, en la década de los 60, inicialmente como un intento de mejorar el tratamiento a largo plazo en la esquizofrenia (14), ya que mejoran la adherencia y reducen el riesgo de recaída. A pesar de estas ventajas, a menudo no se usan en primera línea, en parte por la escasa evidencia existente de ensayos en primeros episodios y también debido a las preocupaciones sobre su aceptabilidad por parte de los pacientes (15).

Kane et al. (14), afirman que los ILD siguen siendo una opción subutilizada en muchos países. Sin embargo, los ILD son conocidos por ser, al menos, tan efectivos como los antipsicóticos

orales. Ofrecen una alternativa importante a los antipsicóticos orales, ya que pueden fortalecer la adherencia al tratamiento, al disminuir la carga de la toma diaria de medicación oral.

En la misma línea, la revisión sistemática de Alvarez-Jimenez y cols. (16), apoya que los ILD son más efectivos que los antipsicóticos orales para la prevención de recaídas. A pesar de esto, menos de un 20 % de las personas con psicosis reciben antipsicóticos inyectables de larga duración, y menos del 10 % de los profesionales de salud mental lo ofrecen a sus pacientes después de un primer episodio psicótico (15).

Aunque tradicionalmente se han considerado para su uso en pacientes "difíciles de tratar", con alto riesgo de incumplimiento o con esquizofrenia crónica, podrían ofrecer un medio adecuado y responsable para mejorar la adherencia y promover el mantenimiento de la remisión. Esto es particularmente importante en este grupo de pacientes que aún no han aceptado su enfermedad y cuyas experiencias iniciales de tratamiento podrían tener implicaciones de largo alcance (13).

La pauta de administración de tratamiento inyectable siempre ha parecido tener una implicación desafortunada o involuntaria, sin embargo, se recomienda su uso con énfasis en la aceptación voluntaria. La elección centrada en la persona y la toma de decisiones compartida fortalecen el empoderamiento y la responsabilidad de los pacientes en el manejo de su enfermedad. Ser más proactivos al ofrecer esta opción proporcionando un fundamento basado en la evidencia y siendo parte de un compromiso activo hacia metas compartidas de recuperación y bienestar resulta imprescindible. No debe ser un factor cargado de desinformación, parcialidad y evitación, fácilmente ignorado o descartado bajo la rúbrica de "preferencia paciente" (14).

En la revisión sistemática realizada por Stevens et al. (17), compararon los beneficios del tratamiento precoz con ILD en comparación con el tratamiento oral. Tomados en conjunto, los ensayos respaldan la utilidad y la eficacia de inyectable de acción prolongada al principio del curso de la enfermedad, ya que tienen una tasa de interrupción más baja que muchos agentes orales (18). La Tabla 2 resume los estudios más relevantes relacionados con ese tema.

Tabla 2. Estudios que informaron del uso de inyectable en trastornos psicóticos

Publicación y año	Muestra (N)	Tipo de estudio	Evaluación	Resultados
Bartzokis et al. 2011	Primeros episodios psicóticos (24)	ILD vs. oral y controles	Volumen de sustancia blanca con RMN	Sustancia blanca-estable con ILD disminuyó significativamente con tratamiento oral
Kim et al. 2008	Primeros episodios psicóticos (50)	Ensayo abierto con ILD o con oral durante 2 años	PANSS, CGI, GAF, recaída, remisión, Adherencia	Mejoraron significativamente todos los parámetros con ILD
Barrio et al. 2013	Primeros episodios psicóticos (26 con ILD y 26 con oral)	Casos y controles durante 2 años ILD vs. oral	PANSS, PAS, remisión y Hospitalización	ILD mejoría significativa en todos los parámetros
Dubois et al. 2014	Esquizofrenia (155 ≤ 3 años y 253 > 3 años)	Estudio observacional ILD 12 o 24 meses	CGI, GAF, remisión y Hospitalización	Beneficios significativos en CGI-S, GAF, remisión y nº días de hospitalización
Emsley et al. 2008	Primeros episodios psicóticos (50)	Ensayo abierto con ILD durante 2 años	Remisión, recaída, PANSS, CGI, SF-12	Remisión 67 % y 97 % mantuvieron la remisión
Emsley et al. 2008	Primeros episodios psicóticos (50 con ≤ 12 semanas en tratamiento 46 % sin tratamiento)	Ensayo abierto con ILD durante 24 meses, comparados con oral	PANSS, EPS, IMC	ILD menos discontinuación, mejoría de PANSS, EPS y remisión y recaídas pero mayor IMC
Rabinowitz et al. 2011	Esquizofrenia de ≤ 2 años de duración (294)	Ensayo abierto con ILD durante 6 meses	PAS, PANSS, CGI, GAF, SF-36	Mejor respuesta relacionada con ajuste premórbido
Olivares et al. 2009	Pacientes con diagnóstico reciente (≤ 2 años) o de largo plazo (> 2 años)	Estudio observacional con ILD durante 24 meses	CGI, GAF, hospitalización	Mejoría significativa en diagnóstico reciente en CGI, tasa de hospitalización y tiempo
Parellada et al. 2005	Pacientes con diagnóstico ≤ 3 años, 1.5 años de media	Ensayo abierto con ILD durante 6 meses	PANSS, CGI, GAF, QoL, satisfacción del paciente	Mejoría significativa en PANSS, CGI, QoL y satisfacción del paciente
Sliwa et al. 2012	Pacientes con diagnóstico reciente ≤ 5 años (216) y crónicos > 5 años (429)	Ensayo abierto con ILD durante 1 año	Tolerabilidad	Mejoría de la tolerabilidad con ILD comparado con niveles basales
Tiihonen et al. 2011	Primeros episodios psicóticos (2588 en 1ª hospitalización)	Estudio de registro de ILD vs. tratamiento oral durante 2 años	Discontinuación y hospitalización	La re-hospitalización fue 1/3 menos con ILD vs. oral
Viala et al. 2012	Primeros episodios psicóticos (25 en 1ª hospitalización)	Ensayo abierto con cambio de oral a ILD	CGI, GAF a los 6, 12 y 18 meses, Hospitalización	Mejoría significativa en CGI y GAF, 16 % recayeron, menos hospitalización y menor tiempo

Abreviaturas: ILD- inyectable de larga duración; RMN- Resonancia magnética; PANSS- Escala de Síndromes Positivo y Negativo; CGI- Escala de gravedad de la Impresión Clínica Global; GAF- Evaluación del Funcionamiento Global; PAS- Escala de ajuste premórbido; SF-12 y 36- Cuestionarios de Salud; EPS- Escala de Percepción Social; IMC- Índice de Masa Corporal; QoL- Calidad de vida

2. Objetivos e hipótesis

El objetivo principal de este proyecto es estudiar las diferencias sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas que existen entre los pacientes con prescripción de tratamiento inyectable de larga duración y los pacientes con tratamiento oral en una amplia muestra de pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva.

El objetivo específico es evaluar cómo la adherencia al tratamiento influye en la prescripción de tratamiento inyectable de larga duración.

Hipótesis 1- Los sujetos con prescripción de tratamiento inyectable de larga duración y los sujetos con prescripción de tratamiento oral se diferirán en variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas.

Hipótesis 2- Los sujetos con tratamiento inyectable de larga duración presentarán peor adherencia al tratamiento prescrito que los sujetos a los que no se les prescribe.

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Los datos para este estudio de tipo descriptivo longitudinal se obtuvieron de una amplia base de datos del Programa de Primeros Episodios de Psicosis (PAFIP) llevado a cabo en el "Hospital Marqués de Valdecilla", Santander, España. Se trata de un programa de intervención longitudinal temprana dirigido a detectar y tratar a los pacientes con un primer episodio de psicosis en la Comunidad Autónoma de Cantabria. Como un programa clínico, PAFIP incluye tanto pacientes hospitalizados como atención ambulatoria, y proporciona servicios específicos y personalizados de atención clínica, intervenciones de psicoeducación y tratamiento psicofarmacológico, así como intervenciones familiares, durante los primeros 3 años tras la admisión del programa.

De acuerdo con los estándares internacionales de la ética de la investigación, el programa realiza una explicación por escrito a todos los pacientes, así como el formulario de consentimiento informado. Las bases del programa fueron revisadas y aprobadas por las juntas regionales de revisión institucional. Si algún paciente se negó a dar el consentimiento o solicitó la retirada del programa, fueron retirados inmediatamente del mismo sin problema alguno. Una descripción más detallada del programa ha sido reportada previamente (19).

3.2. Participantes

Durante 6 años, desde febrero de 2011 a enero de 2017, todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión del programa fueron incluidos. El estudio incluyó a 210 pacientes (93 mujeres y 117 hombres). Los criterios de inclusión para PAFIP fueron: (a) estar en el rango de edad entre 15-60 años; (b) vivir en el área de captación; (c) experimentar el primer episodio de psicosis; (d) no haber estado en tratamiento antipsicótico o si ha sido tratado previamente, en un período inferior a 6 semanas y (e) cumplir con los criterios del DSM-IV para el trastorno psicótico breve, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, psicosis no especificada o trastorno esquizoafectivo. Los criterios de exclusión del programa son los siguientes: tener antecedentes de (a) enfermedad neurológica; (b) lesión cerebral; (c) retraso mental (usando los criterios DSM-IV); (d) drogodependencia (utilizando los criterios del DSM-IV y excluyendo nicotina y cafeína). Los diagnósticos se confirmaron mediante la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV (SCID-I), llevada a cabo a los 6 meses después la visita de referencia.

Los pacientes que aceptaron participar y cumplieron estos criterios, y sus familias, tuvieron que firmar el consentimiento informado para ser incluidos en el programa. El consentimiento informado fue siempre proporcionado tras haber recibido explicaciones suficientes y claras de los procedimientos del estudio (19).

3.3. Variables sociodemográficas

La información sociodemográfica fue recogida de los sujetos a través de entrevistas realizadas por el equipo del programa PAFIP. En el momento de la admisión al programa se recogieron

variables como edad, años de educación, género, apoyo familiar (si vive con familia o pareja), antecedentes familiares de psicosis, medio urbano o rural y consumo de cannabis; variables presentes en este estudio. También se registró la hospitalización, como variable cualitativa (precisó ingreso sí o no).

Para recopilar los antecedentes familiares de primer grado de enfermedad psicótica, se llevó a cabo una entrevista con el paciente y un familiar cercano. Se pidió a los informantes que aportaran información sobre cada persona en el árbol genealógico que tenía trastornos de salud mental (trastornos con síntomas psicóticos como esquizofrenia o trastornos bipolares), medicación, psicoterapia, hospitalización o suicidio.

3.4. Evaluación clínica

La evaluación clínica se llevó a cabo por el mismo psiquiatra capacitado (BCF) durante las entrevistas clínicas.

Diagnóstico. Se realizó una entrevista estructurada del DSM-IV (SCID) 6 meses después de la visita basal y su inclusión en el programa de primeros episodios por el mismo psiquiatra, para confirmar el diagnóstico.

Edad de inicio. La edad de inicio de la psicosis se definió como la edad en que aparecieron los primeros síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios, comportamiento extraño, trastorno de pensamiento formal o afecto inapropiado) de manera continuada en el tiempo.

DUP y DUI. La duración de la psicosis no tratada (DUP) se definió como el tiempo en meses desde el inicio del primer síntoma psicótico (que corresponde a un puntaje de 4 o más en uno de los ítems del SAPS) al inicio del tratamiento antipsicótico apropiado. La duración de la enfermedad no tratada (DUI), sin embargo, se consideró como el tiempo desde el inicio de los primeros síntomas inespecíficos relacionados con psicosis a la iniciación del tratamiento antipsicótico apropiado.

SANS, SAPS y dimensiones positiva, desorganizada y negativa. Se evaluaron los síntomas positivos y negativos actuales usando los medios de la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS). Cada una consta de 5 ítems. De estas dos escalas se pueden extraer las dimensiones agrupando los ítems: dimensión positiva (alucinaciones e ideas delirantes), dimensión desorganizada (trastorno del pensamiento formal, comportamiento extraño y afecto inapropiado) y dimensión negativa (alogia, aplanamiento afectivo, apatía y anhedonia). Para este trabajo se han utilizado tanto las puntuaciones totales como las de sus tres dimensiones (20, 21).

Escala de ajuste premórbido (PAS). La escala de ajuste premórbido se administró a los participantes junto con familiares para evaluar el funcionamiento premórbido. Las puntuaciones de esta escala fueron enfocadas principalmente en los dominios sociales y académicos de las primeras tres etapas del desarrollo (infancia y adolescencia temprana y tardía) para evaluar el ajuste temprano. Se miden 5 dominios, se suman las puntuaciones y se obtiene una puntuación media única. El último año antes de la aparición del primer episodio psicótico no se tiene en cuenta, para evitar interferencias de posibles disfunciones asociadas a la fase prodrómica. A mayor puntuación en esta escala peor funcionamiento (22).

Escala Calgary de depresión para esquizofrenia (CDSS). La escala Calgary se utilizó para evaluar la sintomatología depresiva de los pacientes. Para el análisis de esta variable se utilizó el valor cuantitativo de la escala. Las puntuaciones van de 0 a 27, siendo la puntuación más alta indicativo de más síntomas depresivos (23).

Escala de funcionalidad (DAS). Denominada Disability Assesment Scale (DAS), mide las dificultades del paciente para mantener su cuidado personal, tareas profesionales y relación con la familia. Las puntuaciones van de 0 a 4. A mayor puntuación mayor déficit.

Número de recaídas. La recaída fue definida entre los pacientes que alcanzaron la mejora y la estabilidad clínicas (grado ≤ 4 del CGI y una disminución de por lo menos el 30% en la cuenta total de BPRS y todos los ítems de síntomas claves de BPRS, siendo \leq clasificado 3 por más de

4 semanas consecutivas en un cierto punto durante los primeros seis meses después de la entrada al programa) y se definió como cualquiera de los siguientes criterios que se producen después de la mejoría clínica: 1.-una calificación de 5 o superior en cualquier ítem de síntoma clave del BPRS por lo menos 1 semana; 2.-calificación CGI de ≥ 6 y una puntuación de cambio de CGI de "peor" o "mucho peor" durante al menos 1 semana; 3.-hospitalización para la psicopatología psicótica; 4.-suicidio consumado. Los síntomas BPRS dominantes eran contenido inusual del pensamiento, alucinaciones, suspicacia, desorganización conceptual y comportamiento extraño. Se consideró que los pacientes experimentaban una recaída si el estado duró al menos una semana (8).

Insight. Se realizó la evaluación del insight, en sus tres dimensiones: visión de tener un trastorno mental (IMD), visión de la necesidad de medicación (INM) y visión de las consecuencias sociales de tener un trastorno mental (ISC) (24). La medición ha sido llevada a cabo mediante la Escala SUMD (Scale Unawareness of Mental Disorders) abreviada (25), que tiene un uso generalizado y es capaz de evaluar las múltiples dimensiones del insight. Se trata de una entrevista semi-estructurada y una escala estandarizada en la que las calificaciones se hacen sobre la base de la entrevista directa del paciente evaluando: conciencia de poseer un trastorno mental (IMD), conciencia de la necesidad de tomar medicación (INM) y conciencia de las consecuencias sociales del trastorno mental (ISC). Puntajes más altos que indican peor insight. Un insight pobre se definió con puntuaciones de SUMD mayores que 1. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos (insight bueno y pobre) en cada una de las tres dimensiones (24). Este estudio evalúa la variable insight y sus 3 dimensiones en un estado basal, es decir, a las 6 semanas de comenzar en el programa PAFIP.

3.5. Adherencia al tratamiento

Siguiendo los criterios descritos en un estudio de 2014 (26), hemos estimado la adherencia utilizando la escala "Morisky Adherence Scale" (27) (Anexo 1). Este instrumento ha sido validado para la población española (28). Tiene cuatro preguntas y evalúa las actitudes de los

pacientes hacia su tratamiento. Los criterios de clasificación fueron muy estrictos: los pacientes con una puntuación de 4 fueron considerados que poseen una "buena" adherencia, mientras que aquellos con una puntuación entre 0 y 3 se clasificó como "pobre" adherencia.

En nuestro estudio, la adherencia al tratamiento fue evaluada recopilando información de psiquiatras, enfermeras y profesionales involucrados en el seguimiento clínico de los pacientes y también teniendo en cuenta la información de los pacientes y familiares cercanos. Se midió la adherencia a los 3 meses, a los 6 meses y al año de seguimiento.

3.6. Evaluación neurocognitiva

Los datos cognitivos de estos pacientes se obtuvieron tras la estabilización de la enfermedad. La batería neuropsicológica fue realizada por psicólogos expertos y entrenados en la aplicación de estas pruebas. Los diferentes test y escalas de medida utilizadas han sido reportadas previamente en el estudio de Ayesa y cols (29).

Las puntuaciones directas de cada prueba neuropsicológica o dominio cognitivo obtenido se estandarizó creando puntuaciones z, comparándolas con una muestra de 187 controles sanos. Del total de pruebas que componen esta batería (17 pruebas), se seleccionaron las siguientes:

Memoria verbal. Para la evaluación de la memoria episódica a largo plazo con contenido verbal se utilizó el Test de Aprendizaje Verbal de Rey. Se lee una lista de 15 palabras relacionadas 5 veces. El paciente debe memorizar y repetir en diferentes tiempos (15 minutos, 30 minutos) y con un efecto de interferencia en que se le leen 15 palabras diferentes no relacionadas con las anteriores.

Memoria visual. Se utilizó la Figura Compleja de Rey (FCR). Es una tarea de copia y reproducción de memoria de una figura abstracta lo más precisa posible a los 3 y a los 20 minutos.

Funciones ejecutivas. La torre de Londres, la Parte B del Trail Making Test Part B y la Stroop Test se administraron para evaluar las funciones ejecutivas.

La Torre de Londres consiste en presentar a los participantes dos tableros (uno del examinador y otro del examinado) con tres bolas de diferentes colores (rojo, verde, azul) dispuestas en tres clavijas. Se les pide a los participantes que piensen mentalmente una secuencia de movimientos, y luego los ejecuten uno a uno para hacer que la disposición de las bolas sea idéntica a la mesa de oposición (tabla del examinador). Esta tarea tiene un límite máximo de 20 movimientos y un período de tiempo de 2 minutos para completar cada diseño. El Trail Making Test (TMT), es una tarea que originalmente se incluyó en el ejército y se divide en dos partes: TMT-Parte A y TMT-Parte B. En la Parte B del TMT, los círculos incluyen números y letras. El participante debe dibujar líneas para conectar los círculos en orden ascendente, pero con la tarea adicional de alternar entre el número y las letras (número de letra).

Finalmente, la prueba de Stroop consta de tres páginas: una página de Word con palabras en color impresas en tinta negra; una página de color con 'X's impresa en diferentes colores (rojo, azul o verde); y una página de palabras en color con palabras impresas en colores (rojo, azul o verde). En la primera página, los participantes tienen que ir en cada hoja leyendo palabras lo más rápido posible. En la segunda página, al encuestado se le pide que nombre el color de tinta lo más rápido posible también. En la última página, tienen que nombrar el color de la tinta, no la palabra escrita. La prueba arroja tres puntajes basados en número de elementos completados en cada una de las tres páginas. Los puntajes de las pruebas de palabras se usaron para evaluar la función ejecutiva. Se requiere velocidad psicomotora y escaneo visual.

Memoria de trabajo. Se trata del Subtest Clave de Números del WAIS-III. La prueba consiste en dos partes separadas de la aplicación: dígitos hacia adelante y dígitos hacia atrás. La tarea consiste en presentar a los participantes una secuencia de dígitos y luego se les pide que repitan las secuencias hacia adelante y hacia atrás.

Velocidad de procesamiento. Se compone de un subtest de dígitos de la batería del WAIS-III. Se presenta una tabla de números en la que debajo de cada número hay un símbolo. La tarea

consiste en colocar debajo de cada número el símbolo correspondiente según la tabla de muestra durante 2 minutos tan rápido como sea posible.

Destreza motora. Para medir la coordinación motora se usó el Grooved Pegboard. Es un test que requiere velocidad y coordinación motora. Esta prueba consiste en una mesa con veinticinco agujeros con ranuras posicionadas al azar y clavijas que deben girarse para insertarlas en los agujeros. Se les pide a los participantes que las inserten en cada hoyo lo más rápido posible. Al principio los participantes tienen que poner las clavijas en las tablas lo más rápido posible usando sólo la mano dominante. Si su mano dominante es la mano derecha, tienen que llenar la fila superior por completo, del lado izquierdo al lado derecho y viceversa. Luego, repetirán la tarea usando la otra mano. La variable son los segundos que tarda en rellenar todo el tablero con la mano dominante.

Atención. Se usó el Continuous Performance Test (CPT). Se trata de una tarea computerizada de ejecución continua. Se sitúa al sujeto frente a una pantalla en la cual aparecen letras. El sujeto debe pulsar cada vez que aparezca la letra X.

Teoría de la mente (Cognición Social). Consiste en una presentación en una pantalla de 36 fotografías en blanco y negro de la región de los ojos. Para cada conjunto de ojos, los participantes deben elegir entre cuatro adjetivos, elegir la palabra que mejor describa lo que siente o piensa la persona que está en la imagen.

Función cognitiva global (GDS). Para la obtención de un índice global de funcionamiento cognitivo, las puntuaciones directas de cada prueba neuropsicológica se convirtieron en puntuaciones z. Usando siete de los dominios cognitivos evaluados (memoria verbal, memoria visual, funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, destreza motriz y atención) se calculó este índice, utilizando la desviación de nuestros pacientes de una muestra de controles sanos. Puntuaciones más altas indicaron peor funcionamiento cognitivo.

En estudios previos (30), un índice de funcionamiento cognitivo mayor o igual a 0,5 predice deterioro cognitivo global. Este punto de corte indicaría que, de media, un sujeto está deteriorado en la mitad de las pruebas neuropsicológicas que componen esta batería.

Inteligencia premórbida (Vocabulario WAIS)

Este test es parte de la batería del WAIS-III. Se le dan al sujeto 33 palabras y se pide que las defina. Se realiza en orden de dificultad. Las puntuaciones van de 0 a 2 puntos, y se transforman para el nivel de edad correspondiente. Esta puntuación transformada es la variable que se utiliza como nivel de inteligencia premórbida.

3.7. Análisis estadístico

Inicialmente los participantes fueron divididos en dos grupos independientes: pacientes en los que se conocía el uso de medicación inyectable y pacientes en los que se prescribe tratamiento oral.

Se describirán las características de los sujetos, mostrando las frecuencias y porcentajes de variables dicotómicas y cualitativas, presentando la media \pm desviación típica de variables continuas, en toda la muestra y divididas por grupos.

Para estudiar las diferencias entre los pacientes de los grupos con o sin tratamiento inyectable de larga duración en las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas, se han realizado diferentes análisis. Se realizaron pruebas t independientes para las variables continuas y pruebas de Chi-cuadrado para las variables categóricas, dependiendo de la naturaleza de la variable.

El nivel de significación estadística se fijó en 0.05 y todas las p fueron bilaterales.

El análisis estadístico de estos datos se realizó usando el programa estadístico Statistic Package for Social Science (SPSS) en su versión 19.0. para Windows.

4. Resultados

4.1. Descripción de la muestra

La muestra incluyó $n = 210$ pacientes, 42 con tratamiento inyectable de larga duración y 168 con tratamiento oral. De entre estos 210 individuos, 93 fueron mujeres y 117 hombres, y habían sido incluidos en el programa PAFIP entre el 1 de febrero de 2011 y el 2 de Enero de 2017.

La división en grupos entre pacientes con tratamiento inyectable y pacientes sin tratamiento inyectable, es decir, con tratamiento oral, se recogió a través de la base de datos de la que el programa PAFIP dispone y también de la revisión de notas clínicas, examinando la historia clínica digitalizada.

4.2. Características de la muestra

No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto al género, el diagnóstico, la situación de convivencia (con familia o pareja o bien solos), los antecedentes de psicosis y si vivían en el medio urbano o en el medio rural. En cuanto al género, $n = 27$ eran hombres (64,3 %) y $n = 90$ eran mujeres (53,6 %). Los datos demográficos generales de los pacientes se presentan en la Tabla 3.

Los años de educación presentaron una tendencia a la significación ($p = 0,089$), siendo los pacientes sin tratamiento inyectable los que presentaron más años de educación.

Los pacientes de los dos grupos difirieron significativamente en la edad, hospitalización y consumo de cannabis. Cuanto más jóvenes debutaron más probabilidades de recibir tratamiento inyectable ($p = 0,033$). La edad media fue 28,58 años (rango 15-60 años) en sujetos con inyectable y 32,43 años en sujetos con tratamiento oral.

La hospitalización, entendida como la necesidad de ingresar en una unidad de agudos, fue estadísticamente significativa ($p = 0,049$), es decir, un mayor porcentaje de pacientes precisaron

hospitalización en el grupo de los sujetos con tratamiento inyectable de larga duración [n= 38 (90,5 %) frente a n= 129 (76,8 %)].

Por último, el consumo de cannabis mostró diferencias significativas ($p = 0,032$), con un mayor consumo en el grupo de pacientes que reciben tratamiento inyectable [n= 23 (54,8 %)] frente a tratamiento oral [n= 60 (36,6 %)]. La Tabla 3 expone estas diferencias en cuanto a las características sociodemográficas en ambos grupos.

Tabla 3- Características sociodemográficas divididas en pacientes con tratamiento ILD y pacientes sin ILD

	Total (n=210)	Pacientes con ILD (n=42)	Pacientes sin ILD (n= 168)	Estadístico	P
Edad (años), media (D.V.)	31,66 (10,50)	28,58 (10,83)	32,43 (10,30)	t= -2,145	0,033
Educación (años), media (D.V.)	9,93 (3,12)	9,19 (3,11)	10,12 (3,10)	t= -1,711	0,089*
Género (masculino), n (%)	117 (55,7)	27 (64,3)	90 (53,6)	$\chi^2= 1,56$	0,211
Diagnóstico (esquizofrenia), n (%)	76 (36,2)	17 (40,5)	59 (35,1)	$\chi^2= 0,418$	0,518
Vive con familia/pareja, n (%)	143 (71,9)	28 (66,7)	115 (73,2)	$\chi^2= 0,710$	0,399
Antecedentes familiares de psicosis, n (%)	51 (24,5)	10 (23,8)	41 (24,7)	$\chi^2= 0,014$	0,905
Medio urbano, n (%)	132 (66,3)	25 (59,5)	107 (68,2)	$\chi^2= 1,105$	0,293
Hospitalización, n (%)	167 (79,5)	38 (90,5)	129 (76,8)	$\chi^2= 3,867$	0,049
Consumo de cannabis, n (%)	83 (40,3)	23 (54,8)	60 (36,6)	$\chi^2= 4,592$	0,032

ILD- inyectable de larga duración

* $p < 0,1$

** $p < 0,05$

4.3. Diferencias clínicas con tratamiento inyectable

La comparación de las variables clínicas entre los grupos de pacientes con o sin uso de tratamiento inyectable de larga duración fue la siguiente (Tabla 4):

Se observó una tendencia a la significación en las variables duración de la psicosis no tratada (DUP), duración de la enfermedad sin tratar (DUI) y dimensión negativa ($p < 0,1$). Es decir, en los sujetos en los que se pautó tratamiento inyectable, la duración tanto de la DUP como de la DUI fue mayor y presentaron puntuaciones más altas en la dimensión negativa.

La edad de inicio reveló diferencias significativas, siendo en los sujetos con menor edad más frecuente a la prescripción de tratamiento inyectable ($p = 0,017$), con una media de 27,16 años en el grupo con tratamiento oral y 31,63 años en el grupo con tratamiento inyectable.

La escala de evaluación de síntomas negativos (SANS) y la escala de ajuste premórbido (PAS) también fueron significativamente diferentes. A mayor puntuación en SANS, más prescripción de tratamiento inyectable ($p = 0,033$). Y con puntuaciones más elevadas en la escala PAS, más uso de tratamiento inyectable de larga duración ($p = 0,047$).

El número de recaídas fue muy significativo ($p = 0,001$). Por último, también la escala de funcionalidad (DAS) resultó muy significativa ($p = 0,002$). Se observó más prescripción de tratamiento inyectable con un nivel de funcionalidad más bajo.

En cuanto al insight, la conciencia de poseer un desorden mental fue la única dimensión del insight que mostró significación estadística ($p = 0,006$). Es decir, a mayor puntuación en la escala SUMD o peor insight, entendido como la percepción de poseer un trastorno mental, mayor probabilidad de tratamiento inyectable. Un total de $n = 18$ sujetos con buen insight (43,9 %) precisaron tratamiento inyectable, frente a $n = 23$ (56,1 %) que presentaban peor insight.

Respecto a las dimensiones conciencia de la necesidad de tomar medicación y conciencia de las consecuencias sociales del desorden mental no revelaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4- Características clínicas y del tratamiento divididas en pacientes con tratamiento ILD y pacientes sin ILD

	Total (n=210)	Pacientes con ILD (n=42)	Pacientes sin ILD (n= 168)	Estadístico	P
Edad inicio psicosis (años), media (D.V.)	30,77 (10,33)	27,16 (9,93)	31,63 (10,27)	t= -2,397	0,017
DUP (meses), media (D.V.)	9,10 (17,72)	16,04 (25,97)	7,46 (14,76)	t= 1,936	0,060
DUI (meses), media (D.V.)	12,27 (18,59)	17,40 (20,99)	11,08 (17,86)	t= 1,797	0,074
SANS Basal total, media (D.V.)	5,59 (6,08)	7,78 (7,53)	5,04 (5,54)	t= 2,185	0,033
SAPS Basal total, media (D.V.)	14,81 (4,74)	15,44 (5,41)	14,65 (4,57)	t= 0,950	0,343
Dimensión negativa, media (D.V.)	3,81 (5,40)	5,24 (6,42)	3,44 (5,07)	t= 1,684	0,098
Dimensión desorganizada, media (D.V.)	7,25 (3,50)	7,44 (3,80)	7,20 (3,43)	t= 0,394	0,694
Dimensión positiva, media (D.V.)	7,56 (2,54)	8,00 (2,63)	7,46 (2,51)	t= 1,232	0,219
Escala de ajuste premórbido (PAS), media (D.V.)	3,41 (2,40)	4,19 (2,86)	3,19 (2,21)	t= 2,031	0,047
Escala Calgary Depresión (CDSS), media (D.V.)	1,80 (2,81)	1,90 (2,86)	1,77 (2,80)	t= 0,275	0,784
Escala Funcionalidad (DAS), media (D.V.)	1,75 (1,64)	2,49 (1,66)	1,56 (1,58)	t= 3,216	0,002
Número de recaídas, media (D.V.)	0,44 (0,77)	0,90 (1,00)	0,32 (0,66)	t= 3,566	0,001
Insight desorden mental (bueno), n (%)	122 (62,9)	18 (43,9)	104 (68,0)	$\chi^2= 8,028$	0,005
Insight medicación (bueno), n (%)	143 (73,7)	28 (68,3)	115 (75,2)	$\chi^2= 0,788$	0,375
Insight social (buena), n (%)	157 (80,9)	30 (73,2)	127 (83,0)	$\chi^2= 2,027$	0,155
Adherencia 3 meses (buena), n (%)	147 (78,2)	27 (64,3)	120 (82,2)	$\chi^2= 6,133$	0,013
Adherencia 6 meses (buena), n (%)	124 (67,4)	23 (54,8)	101 (71,1)	$\chi^2= 3,950$	0,047
Adherencia 1 año (buena), n (%)	115 (67,6)	14 (35)	101 (77,7)	$\chi^2= 25,474$	0,000

*p<0,1

**p<0,05

***p<0,01

Abreviaturas: ILD: Inyectable de larga duración, DUP = Duración psicosis no tratada; DUI = Duración de la enfermedad sin tratar; SANS = Escala de Evaluación de Síntomas Negativos; SAPS = Escala de Evaluación de Síntomas Positivos; PAS = Escala de ajuste premórbido; CDSS = Escala Calgary Depresión; DAS = Escala de Funcionalidad

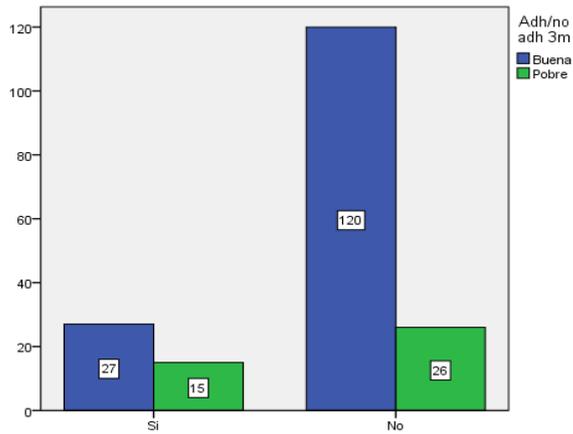
4.4. Adherencia al tratamiento y prescripción de inyectable

La adherencia al tratamiento fue estadísticamente significativa en los tres momentos diferentes en los que se midió: 3 meses, 6 meses y 1 año. Las figuras 1, 2 y 3 muestran los gráficos de barras en los tres tiempos descritos y su relación con la pauta de tratamiento inyectable de larga duración.

A los 3 meses, $n= 27$ individuos (64,3 %) a tratamiento con antipsicótico de tipo inyectable fueron considerados como “buenos adherentes”, frente a $n= 120$ pacientes (82.2 %) que estaban a tratamiento únicamente con medicación oral ($p = 0,013$)

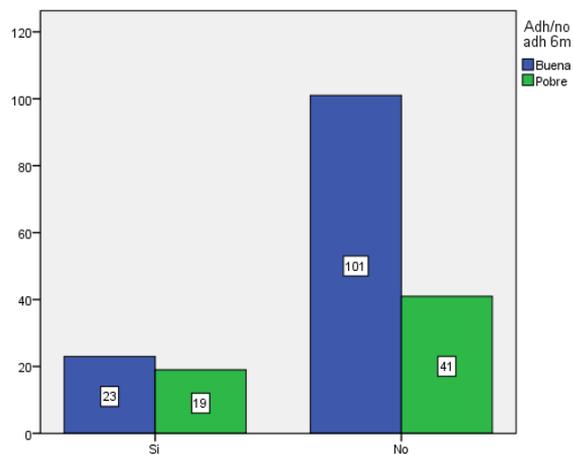
Un patrón similar se evidenció con respecto a la adherencia a los 6 meses, una “buena adherencia” se describió en $n= 23$ pacientes con tratamiento inyectable (54,8 %) frente a $n= 101$ (71,1 %) con tratamiento oral ($p = 0,047$).

La adherencia al tratamiento fue superior en los 3 primeros meses tras sufrir el primer episodio que a los 6 meses. Siguiendo esta misma línea, la adherencia al tratamiento medida tras un año del primer episodio psicótico fue muy significativa ($p = 0,000$). Estos resultados reflejan cómo la adherencia al tratamiento va disminuyendo según va pasando el tiempo.



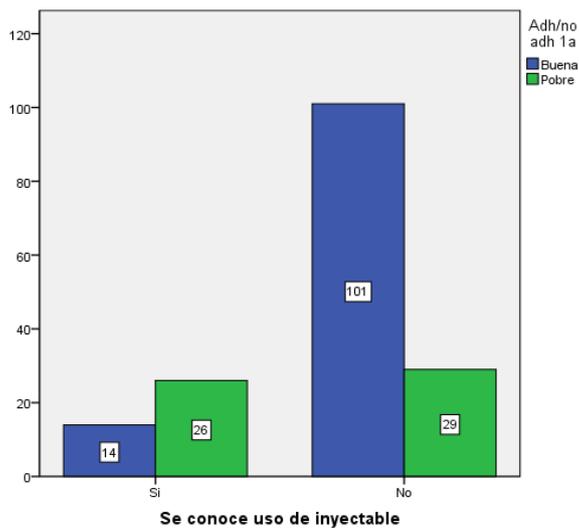
Se conoce uso de inyectable

Figura 1. Adherencia al tratamiento 3 meses (ILD vs. oral)



Se conoce uso de inyectable

Figura 2. Adherencia al tratamiento 6 meses (ILD vs. oral)



Se conoce uso de inyectable

Figura 3. Adherencia al tratamiento 1 año (ILD vs. oral)

4.5. Tratamiento inyectable y neurocognición

Las puntuaciones directas de cada prueba neuropsicológica se convirtieron en puntuaciones z , que se obtuvieron comparándolas con una muestra de 187 controles sanos. La Tabla 5 pone de manifiesto la relación entre las variables neurocognitivas descritas y el tratamiento inyectable de larga duración.

La Figura 4 muestra cómo los pacientes con primeros episodios se encuentran por debajo de la media de los controles sanos, es decir, presentan un peor funcionamiento neurocognitivo.

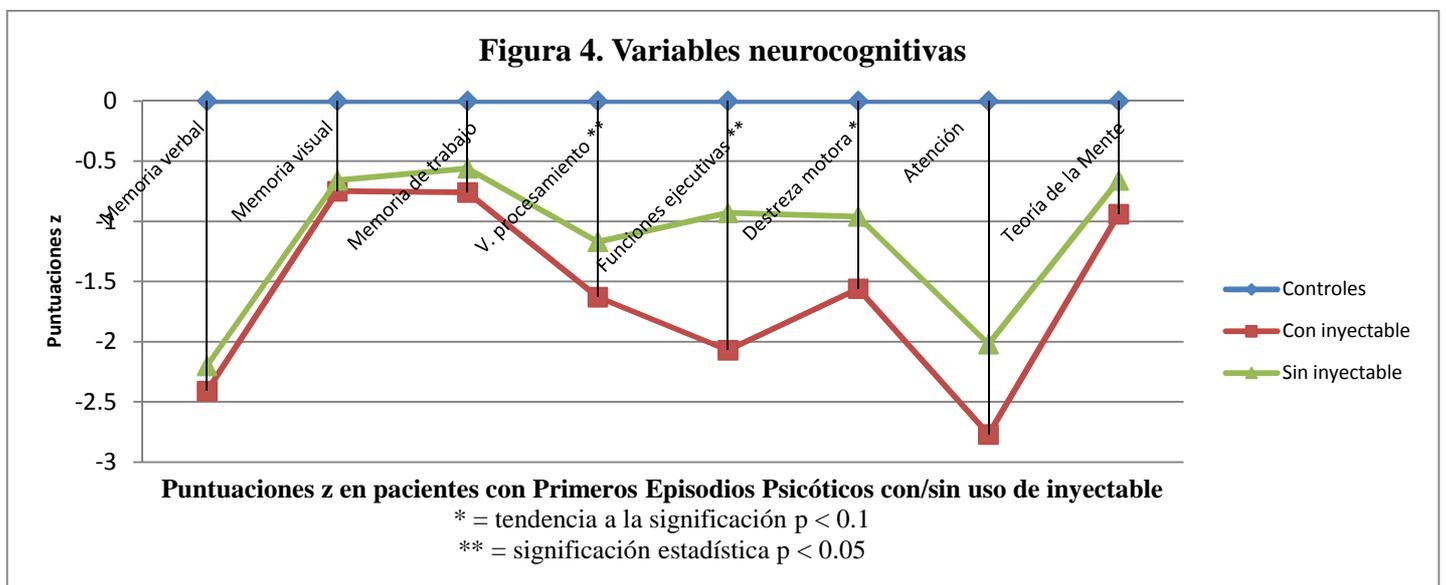
Los sujetos con tratamiento inyectable se encontraban 2,07 desviaciones típicas por debajo de los controles sanos en la variable funciones ejecutivas, y 1,63 desviaciones típicas por debajo en cuanto a velocidad de procesamiento, es decir, presentaban mayor dificultad en control ejecutivo ($p = 0,034$) y la velocidad de procesos ($p = 0,029$) que los sujetos con tratamiento oral. Una tendencia a la significación quedó reflejada en la variable neurocognitiva destreza motora ($p = 0,088$). La función cognitiva global reveló un alto nivel de significación estadística ($p = 0,005$).

Tabla 5- Relación entre tratamiento ILD y variables neurocognitivas

	Total (n=210)	Pacientes con ILD (n=42)	Pacientes sin ILD (n= 168)	Estadístico	P
Memoria verbal, media (D.V.)	-2,24 (1,29)	-2,41 (1,06)	-2,20 (1,34)	t= -0,797	0,427
Memoria visual, media (D.V.)	-0,68 (0,97)	-0,75 (1,02)	-0,66 (0,96)	t= -0,447	0,655
Funciones ejecutivas, media (D.V.)	-1,14 (1,87)	-2,07 (2,61)	-0,93 (1,59)	t= -2,215	0,034
Memoria de trabajo, media (D.V.)	-0,60 (0,71)	-0,76 (0,68)	-0,56 (0,72)	t= -1,298	0,196
Velocidad de procesamiento, media (D.V.)	-1,25 (1,05)	-1,63 (0,96)	-1,17 (1,05)	t= -2,204	0,029
Destreza motora, media (D.V.)	-1,08 (1,72)	-1,56 (1,70)	-0,96 (1,71)	t= -1,716	0,088
Atención, media (D.V.)	-2,16 (3,56)	-2,77 (3,50)	-2,02 (3,57)	t= -1,015	0,312
Tª Mente (Cognición social), media (D.V.)	-0,71 (1,08)	-0,94 (0,90)	-0,66 (1,11)	t= -1,224	0,223
Función cognitiva global (GDS), media (D.V.)	1,30 (0,88)	1,73 (0,92)	1,21 (0,84)	t= 2,844	0,005
Inteligencia premórbida (WAIS), media (D.V.)	85,63 (22,92)	84,24 (25,37)	85,96 (22,40)	t= -0,368	0,713

ILD- inyectable de larga duración

*p<0,1 **p<0,05 ***p<0,01



5. Discusión

Este estudio examina el tratamiento inyectable de larga duración (ILD) y su posible asociación con una amplia gama de variables demográficas, clínicas y neurocognitivas. Una menor edad, una mayor tasa de hospitalización y el consumo de cannabis se asociaron significativamente con el tratamiento inyectable. Una mala adherencia, un peor ajuste premórbido, mayor tasa de recaídas, peor funcionalidad, síntomas negativos de mayor gravedad y la falta de insight acerca de poseer un trastorno mental revelaron diferencias significativas entre sujetos con tratamiento de tipo inyectable y oral. Los pacientes con tratamiento inyectable mostraron peor rendimiento en funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y función cognitiva global.

Un cuerpo creciente de evidencia sugiere que una administración temprana y efectiva en los primeros años críticos de la enfermedad puede mejorar los resultados a largo plazo en la esquizofrenia, incluso después de la primera hospitalización (14). La investigación llevada a cabo evidencia la necesidad de considerar el uso de ILD al comienzo de la esquizofrenia, antes de la progresión de la enfermedad asociada con mala adherencia, tal como señalan los resultados de este estudio, en el que una peor adherencia al tratamiento se asocia con el uso de tratamiento inyectable.

Otras variables como una menor edad de inicio, una mayor hospitalización y el abuso de cannabis revelaron diferencias significativas en este estudio. A nivel clínico, un peor ajuste premórbido, mayor número de recaídas, peor funcionalidad, la sintomatología negativa y la dimensión del insight de poseer un trastorno mental fueron significativas. A su vez, los sujetos con tratamiento inyectable mostraron peor rendimiento en funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y función cognitiva global.

Variables sociodemográficas

El uso continuado de cannabis y su consecuente riesgo de recaídas se encuentra mediado en parte por incumplimiento de la medicación prescrita. Los resultados del estudio de Schoeler y

cols. (11) son consistentes con los del presente estudio, en el que el consumo de cannabis aumentó la probabilidad de prescripción de tratamiento inyectable.

En la revisión sistemática de Kishimoto et al (31), los ILD también revelaron una gran superioridad con respecto a los antipsicóticos orales en cuanto a prevención de la hospitalización. El número de hospitalizaciones en los pacientes tratados con inyectable son claramente menores, por lo que sería un indicador de que el número de recaídas en pacientes con un primer episodio psicótico sería menor. Existe un patrón demasiado común de hospitalización, falta de adherencia y rehospitalización que a menudo ocurre varias veces antes de considerar la prescripción de tratamiento inyectable de larga duración. En algunos casos, nunca se considera (14).

Variables clínicas

Los resultados de este estudio fueron consistentes con la evidencia actual, puesto que en pacientes que demuestran una escasa adherencia se opta por la opción de tratamiento inyectable como la más indicada, tal como se detalla en la revisión de Kane et al (14). Quedó demostrado que la adherencia al tratamiento mejora en pacientes que reciben inyectable, sin embargo, una pregunta crítica debe ser si los ILD pueden ser efectivos para reducir el riesgo de falta de adherencia en personas con primeros episodios que, en general, tienen una alta probabilidad de convertirse en no adherentes pero todavía tienen que manifestar tal comportamiento. Esperar a que el paciente tenga un historial de no adhesión no parece justificado (14).

La adherencia al tratamiento fue superior en los 3 primeros meses tras sufrir el primer episodio que a los 6 meses. Estos datos concuerdan con estudios en los que la adherencia se ve más afectada de los 3 a los 6 primeros meses tras el primer episodio psicótico. (5) Nuestros resultados muestran como al comienzo de la enfermedad, parece que el paciente adquiere una buena adherencia, basada en el diagnóstico reciente y la preocupación que esto supone, a su vez que es consolidada con la psicoeducación que se realiza en este programa. Sin embargo, con el

paso de los meses, se va perdiendo esa sensación de gravedad, afectando directamente a la adherencia y disminuyendo progresivamente desde los 3 meses hasta el año.

Al tratarse de una enfermedad crónica, sigue la trayectoria de otras enfermedades de carácter crónico como la diabetes o hipertensión arterial, donde la adherencia al tratamiento se encuentra gravemente comprometida.

De acuerdo con Emsley et al (13), dado que la enfermedad está en su máxima expresión y que la recaída es más probable dentro de los primeros años, tendría sentido considerar el uso de un antipsicótico de larga duración en fases tempranas de la enfermedad.

Los resultados actuales, junto con estudios previos (32), sugieren que un mejor ajuste premórbido está asociado con una mejor funcionalidad y una mejor respuesta al tratamiento, incluso en pacientes con mala adherencia.

Nuestros hallazgos están en línea con la evidencia disponible, que sugiere que los ILD pueden usarse de manera segura y efectiva en etapas tempranas de la enfermedad, pudiendo estar asociados con mejores resultados que con medicamentos orales con respecto al control de los síntomas negativos y el funcionamiento psicosocial (16). Tanto la funcionalidad como los síntomas negativos señalaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de este estudio. Heres y cols (33) también revelaron en su estudio efectos beneficiosos de los ILD en los síntomas negativos de la enfermedad.

La falta de insight es un síntoma característico de la esquizofrenia y un importante predictor de falta de adherencia e interrupción del tratamiento. Entre el 50% y el 80% de los pacientes con esquizofrenia no son conscientes de tener un trastorno mental, lo que conduce a una actitud negativa hacia el tratamiento, particularmente importante en un primer episodio psicótico (24).

Variables neurocognitivas

Como se ha descrito anteriormente, la cognición deteriorada puede reducir la capacidad de detectar cambios beneficiosos en el mantenimiento de la medicación, incluso cuando no

determina directamente la adherencia. Los déficit neurocognitivos mejorarían con una pauta temprana de antipsicóticos inyectables de larga duración.

No se dispone de una abundante evidencia científica que relacione las variables cognitivas con el uso de medicación inyectable. Los déficit cognitivos fueron identificados por Heres y cols. (33) como una variable que mejora con la pauta de tratamiento inyectable.

Acorde con nuestro estudio, en el que se identificaron como variables significativas las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la función cognitiva global, en el estudio de Kim et al. (34), los pacientes con tratamiento inyectable mejoraron en las variables de función cognitiva global, aprendizaje verbal, memoria, funciones ejecutivas, atención sostenida y velocidad de procesamiento. El cambio de tratamiento oral a tratamiento inyectable también fue efectivo para mejorar los síntomas psicóticos, la cognición social y el insight.

Tratamiento inyectable de larga duración en PEP

La evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados sobre la efectividad de los ILD como intervención temprana es limitada. La toma oral del mismo medicamento es la opción lógica para el tratamiento inicial. Cuando se identificó el perfil óptimo del paciente para un ILD, el primer episodio de psicosis fue clasificado como uno de los menos importantes entre 14 factores potenciales (35). Se identificaron dos grupos de atributos que caracterizaron a los pacientes como potenciales para un tratamiento inyectable de larga duración. En el grupo I, con mayor potencial, los episodios de incumplimiento y las recaídas se consideraron como favorables para ofrecer este tipo de tratamiento. El grupo II, también con potencial pero menor que el grupo I, se incluyó un nivel alto de conocimiento, estar abierto al tratamiento y un profundo conocimiento sobre la enfermedad (36).

Otro enfoque potencial de los ILD es mejorar las tasas de discontinuación en primeros episodios de psicosis (PEP). Si bien estos medicamentos están reservados clásicamente para pacientes con esquizofrenia crónica con alto riesgo de incumplimiento, los hallazgos de la revisión llevada a cabo por Miller y cols. (18), sugieren que estos agentes son aceptables y efectivos en PEP.

Actitudes de los pacientes hacia los ILD

La creencia clínica común de que los pacientes del primer episodio nunca aceptarían una inyección de acción prolongada es falsa. Debemos evitar hacer suposiciones sobre las actitudes de los pacientes hacia los ILD, algunos pacientes de intervención temprana donde no se prescriben están abiertos a considerar este tratamiento.

Un estudio investigó el tema de la actitud hacia los ILD en pacientes con primeros episodios psicóticos (35). La falta de conocimiento, las percepciones erróneas y el estigma relacionado con los ILD deben abordarse proporcionando a los pacientes información precisa. Esto facilitará que los pacientes se impliquen en las decisiones sobre el tratamiento, y si deciden aceptar la medicación, elegir qué medicamento y formulación son los más adecuados para sus necesidades. El desconocimiento se identificó con múltiples razones, entre ellas, no conocer la existencia de la fórmula, pensar que puede tener un potencial adictivo, que necesita ser administrado a diario, que puede tener un mayor coste que la medicación oral o bien por dolor y miedo a las agujas (35).

Ventajas de los ILD

Existen numerosas ventajas para la prescripción de tratamiento inyectable respecto del tratamiento oral (14, 35):

- Evitan tener que recordar la toma de medicamentos a diario.
- Permite identificar que una falta eventual de respuesta no se debe a la falta de adherencia, sino probablemente debido a la resistencia al tratamiento.
- Consecuencias psicosociales. Las relaciones familiares a menudo sufren cuando la incertidumbre y la ansiedad se asocian con las consecuencias de la falta de adherencia. Muchos familiares y cuidadores están directamente involucrados en la administración de medicamentos por vía oral, por lo que evitaríamos problemáticas familiares, tensiones y conflictos alrededor de la medicación. El uso de medicamentos ILD puede proporcionar un enorme alivio de esta preocupación y facilitar la normalización de las relaciones familiares.

- Habitualmente son administrados por una enfermera especialista en salud mental, que tiene potencial de reforzar la alianza terapéutica y mejorar la adherencia.
- Brindan una opción de tratamiento con alta efectividad y tolerabilidad y ofrecen la posibilidad de mejorar la adherencia diaria. Permiten una fácil y rápida detección de la falta de adherencia que facilita la intervención inmediata.
- La vía parenteral evita el metabolismo de primer paso, lo que reduce el riesgo de interacciones medicamentosas y disminuye el riesgo de sobredosis.
- Aseguran que el medicamento se toma a la dosis prescrita, ofrecen concentraciones estables de plasma que evitan altas fluctuaciones y reducen el riesgo de niveles por debajo o por encima del rango deseado. La larga semivida farmacológica proporciona un margen de error para las dosis omitidas antes de que los niveles plasmáticos caigan por debajo de los umbrales críticos, donde los riesgos de recaída, hospitalización y suicidio podrían aumentar.
- Otros posibles efectos beneficiosos en síntomas negativos y déficits neurocognitivos también deberían ser tenidos en cuenta, tal como muestran los resultados de este estudio.

La enfermera especialista en salud mental juega un papel crítico en la administración y manejo de medicamentos. Estamos involucradas en el establecimiento de una relación terapéutica y tratamiento integrado que abarca al paciente y su familia. Debemos brindar apoyo individual y familiar, además de la psicoeducación para prevenir recaídas, mejorar el funcionamiento social y trabajar con el paciente para estimular la adherencia al tratamiento, considerando sobre todo que los primeros años de la psicosis ofrecen la mejor oportunidad para lograr resultados óptimos (37).

Fortalezas y limitaciones del estudio

Los resultados obtenidos en este estudio se han obtenido en una muestra epidemiológica suficientemente amplia de pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva que

estuvieron involucrados en un programa de intervención temprana. Por tanto, una fortaleza del presente estudio es que nuestra muestra representa casi todos los casos tratados dentro del área de captación y consta de pacientes sin ningún sesgo en la forma en que fueron derivados. Estudiamos una serie consecutiva de pacientes que se presentaron a un solo servicio de intervención temprana y fueron tratados utilizando medidas de resultado que son relevantes para la práctica clínica.

A su vez, existen varias limitaciones importantes para este estudio. La primera y más importante es que algunos datos de seguimiento se obtuvieron de notas clínicas y registros de medicación, limitados por la información registrada en la historia clínica digitalizada. Además, algunas variables no estaban disponibles en la totalidad de los pacientes y por ello, no en todos los participantes se dispuso de la información completa.

Una segunda limitación importante es la falta de una medición objetiva para la adherencia al tratamiento. Niveles plasmáticos y análisis de orina de la medicación antipsicótica o sus metabolitos proporcionarían una fuerte evidencia, pero son de mayor coste económico y más invasivos. Además, debido a las diferencias en el metabolismo de la medicación, los ensayos biológicos no revelan fácilmente qué dosis de medicamento se ha tomado.

Como tercera limitación, dado que el período de seguimiento no se extendió más allá de los 12 meses, es muy probable que ocurrieran nuevos casos de pauta de tratamiento inyectable y a su vez, sería importante realizar un seguimiento de aquellos sujetos que abandonan el tratamiento inyectable y por qué.

Por último, debe tenerse en cuenta el hecho de que no todas las variables han sido medidas en el total de la muestra de pacientes. La atrición también es un hecho importante a tener en cuenta, puesto que la pérdida de participantes durante el seguimiento puede cambiar la composición de la muestra y, por tanto, la relación con el desenlace.

Líneas futuras de investigación

Estas limitaciones podrían abordarse en estudios prospectivos de muestras más amplias de primeros episodios psicóticos, con evaluaciones estandarizadas frecuentes a intervalos regulares durante la fase de seguimiento.

Existe la necesidad de realizar ensayos controlados aleatorios de una duración adecuada con ILD en primeros episodios psicóticos, incluidos ensayos que comparen ILD con medicación oral. También existe la necesidad de estudios de costo efectividad de alta calidad en el primer episodio de esquizofrenia comparando ILD con antipsicóticos orales y de estudios bien diseñados, ya que la mayoría de los informados son abiertos y no comparativos, y las muestras son frecuentemente pequeñas. Existe evidencia científica respecto a las actitudes negativas de los profesionales hacia los ILD para un primer episodio psicótico, pero pocos que describan las actitudes de los pacientes.

Por último, sería importante considerar si las tasas de continuación del tratamiento son mayores que con los antipsicóticos orales. Estudios futuros deberían abordar esta necesidad de realizar ensayos que comparen ILD con medicación oral y estudios de costo efectividad.

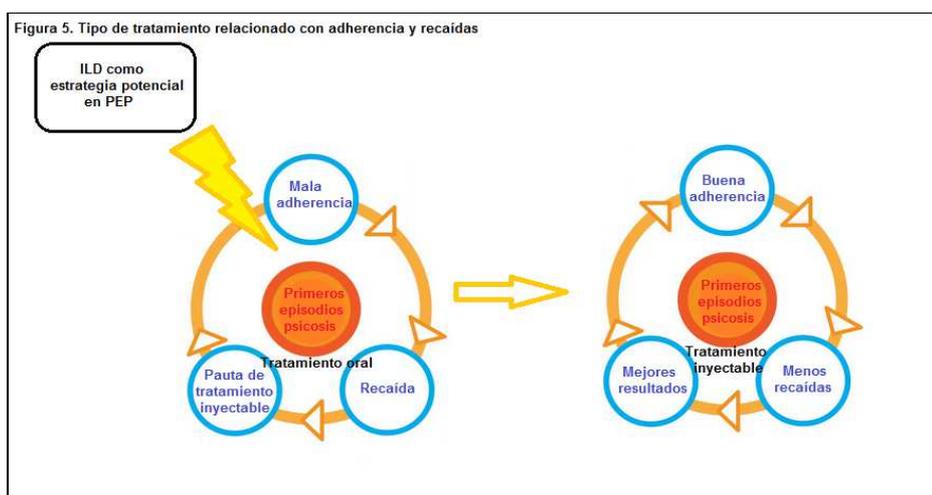
6. Conclusiones

En conclusión, el presente estudio respalda datos previos que sugieren que una administración temprana y efectiva de tratamiento inyectable de larga duración (ILD) en un primer episodio psicótico puede mejorar los resultados a largo plazo.

Existe un patrón demasiado común de hospitalización, falta de adherencia y rehospitalización, que a menudo ocurre varias veces antes de considerar la prescripción de tratamiento inyectable. Dado el sufrimiento personal, la naturaleza de la enfermedad, la carga familiar y los costos sociales asociados con la falta de adherencia y las recaídas consecuentes, el valor potencial de la medicación inyectable continúa siendo inadecuadamente apreciado, y parece responsable considerar los antipsicóticos inyectables como una estrategia potencial (Figura 5).

Los resultados obtenidos sugieren que el tratamiento inyectable puede usarse de manera segura y efectiva. No debemos subestimar su aceptabilidad, además, facilitaría la normalización de las interacciones familiares, dado que muchos familiares se encuentran implicados en la toma diaria de medicación, generando una alteración de la dinámica familiar. A su vez, resaltan la implicación de la adherencia al tratamiento como una variable significativa, teniendo en cuenta que la adherencia se ha demostrado que mejora en pacientes que reciben tratamiento inyectable.

Por último, sería importante considerar si las tasas de continuación del tratamiento son mayores que con los antipsicóticos orales. Estudios futuros deberían abordar esta necesidad de realizar ensayos que comparen ILD con medicación oral, así como su de coste efectividad.



7. Referencias bibliográficas

1. Yeisen RAH, Bjornestad J, Joa I, Johannessen JO, Opjordsmoen S. Experiences of antipsychotic use in patients with early psychosis: a two-year follow-up study. *BMC Psychiatry*. 2017 Aug 22;17(1):299.
2. Abdel-Baki A, Ouellet-Plamondon C, Malla A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis. *J Affect Disord*. 2012;138 Suppl:S3-14.
3. Drake RJ, Nordentoft M, Haddock G, Arango C, Fleischhacker WW, Glenthøj B, et al. Modeling determinants of medication attitudes and poor adherence in early nonaffective psychosis: implications for intervention. *Schizophr Bull*. 2015 May;41(3):584-96.
4. Addington DE, Patten SB, McKenzie E, Addington J. Relationship between relapse and hospitalization in first-episode psychosis. *Psychiatr Serv*. 2013 Aug 1;64(8):796-9.
5. Pelayo-Teran JM, Gajardo Galan VG, de la Ortiz-Garcia de la Foz V, Martinez-Garcia O, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B, et al. Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Jun;267(4):315-23.
6. Hui CL, Wong GH, Tang JY, Chang WC, Chan SK, Lee EH, et al. Predicting 1-year risk for relapse in patients who have discontinued or continued quetiapine after remission from first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):297-302.
7. Hui CL, Tang JY, Leung CM, Wong GH, Chang WC, Chan SK, et al. A 3-year retrospective cohort study of predictors of relapse in first-episode psychosis in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Aug;47(8):746-53.
8. Caseiro O, Perez-Iglesias R, Mata I, Martinez-Garcia 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 Aug;46(8):1099-105.
9. Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P, Coentre R, Blanco-Polaina P, McGuire P. Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2017 Jan;179:50-6.
10. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Pingault JB, Klamerus E, Foglia E, et al. 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):1173-9.
11. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klamerus E, Foglia E, Murray R, et al. 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):627-33.
12. Levy E, Pawliuk N, Joobar R, Abadi S, Malla A. Medication-adherent first-episode psychosis patients also relapse: why? *Can J Psychiatry*. 2012 Feb;57(2):78-84.
13. Emsley R. New advances in pharmacotherapy for early psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2009 Sep;3 Suppl 1:S8-12.
14. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009 Nov;52:S63-7.

15. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry*. 2013 Aug;7(3):247-54.
16. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1-3):116-28.
17. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*. 2016 Oct;10(5):365-77.
18. Miller BJ, Bodenheimer C, Crittenden K. Second-generation antipsychotic discontinuation in first episode psychosis: an updated review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2011 Aug;9(2):45-53.
19. Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Gonzalez-Blanch C, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G, et al. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2008 Aug;2(3):178-87.
20. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Nov(7):49-58.
21. Andreasen NC, Arndt S, Miller D, Flaum M, Nopoulos P. Correlational studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: an overview and update. *Psychopathology*. 1995;28(1):7-17.
22. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470-84.
23. Addington J, Shah H, Liu L, Addington D. Reliability and validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1-3):64-7.
24. Ayesa-Arriola R, Rodriguez-Sanchez JM, Morelli C, Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Mata I, et al. Insight dimensions in first-episode psychosis patients: clinical, cognitive, premorbid and socio-demographic correlates. *Early Interv Psychiatry*. 2011 May;5(2):140-9.
25. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Oct;51(10):826-36.
26. Barbeito S, Vega P, Ruiz de Azua S, Balanza-Martinez V, Colom F, Lorente E, et al. Integrated treatment of first episode psychosis with online training (e-learning): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014 Oct 27;15:416.
27. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74.
28. Val Jimenez A, Amoros Ballesteros G, Martinez Visa P, Fernandez Ferre ML, Leon Sanroma M. [Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test]. *Aten Primaria*. 1992 Oct 1;10(5):767-70.

29. Ayesa-Arriola R, Rodriguez-Sanchez JM, Suero ES, Reeves LE, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B. Diagnosis and neurocognitive profiles in first-episode non-affective psychosis patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Oct;266(7):619-28.
30. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*. 2009 Sep;35(5):1022-9.
31. 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 Oct;74(10):957-65.
32. Rabinowitz J, Napryeyenko O, Burba B, Martinez G, Neznanov NG, Fischel T, et al. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia: prospective study with risperidone long-acting injectable. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):75-81.
33. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2014 Nov;29 Suppl 2:1409-13.
34. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee SH, Lee YH, Yang SJ, et al. Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Oct;24(7):565-73.
35. 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 Oct;4(5):179-85.
36. Heres S, Hamann J, Mendel R, Wickelmaier F, Pajonk FG, Leucht S, et al. Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Dec 12;32(8):1987-93.
37. van Dusseldorp L, Goossens P, van Achterberg T. Mental health nursing and first episode psychosis. *Issues Ment Health Nurs*. 2011;32(1):2-19.

8. Anexos

DISCONTINUACIÓN/ABANDONO TRATAMIENTO

¿Se ha producido discontinuación en la toma de tratamiento antipsicótico durante ?	1 = Sí 2 = No	<input type="checkbox"/>
--	------------------	--------------------------

En caso afirmativo:

1. Fecha de la discontinuación/abandono de tratamiento	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. CAUSAS:				1	Sí
a. Médico	Lo suspende el médico por efectos secundarios			2	No
	Lo suspende el médico por problema orgánico				<input type="checkbox"/>
	Lo suspende el médico por ineficaz				<input type="checkbox"/>
	Lo suspende el médico por mejoría				<input type="checkbox"/>
b. Paciente	Lo abandona el paciente por efectos secundarios				<input type="checkbox"/>
	Lo abandona el paciente por no conciencia de enfermedad				<input type="checkbox"/>
	Lo abandona el paciente porque es ineficaz				<input type="checkbox"/>
	Lo abandona el paciente por mejoría				<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO ADHERENCIA MORINSKY

1. ¿Ha olvidado alguna vez la medicina?	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>
2. ¿Es descuidado a veces acerca de la toma de medicación?	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>
3. Cuando se encuentra mejor, ¿Deja a veces de tomar la medicación?	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>
4. Algunas veces, cuando se ha encontrado peor, ¿Ha dejado de tomar la medicación?	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>

VALORACIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

1. Paciente	1. Buen cumplidor 2. Irregular 3. Mal cumplidor	<input type="checkbox"/>
2. Familia	1. Buen cumplidor 2. Irregular 3. Mal cumplidor	<input type="checkbox"/>
3. Médico	1. Buen cumplidor 2. Irregular 3. Mal cumplidor	<input type="checkbox"/>
4. ¿Precisa supervisión de la medicación?	1. Sí 2. No	<input type="checkbox"/>