

Adherencia al tratamiento con un antipsicótico inyectable de liberación prolongada en un paciente con esquizofrenia paranoide

Carlos Llanes Álvarez*, Manuel Ángel Franco Martín**.

*MIR Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)

**LES Psiquiatría. Jefe de Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)

Correspondencia: Carlos Llanes Álvarez. E-mail: cllanes@saludcastillayleon.es

RESUMEN

Las psicosis en general y la esquizofrenia en particular son enfermedades graves que precisan de un tratamiento a largo plazo, siendo la adherencia terapéutica un factor esencial en el que se debe incidir en la práctica clínica con la finalidad de evitar recaídas. Ésta constituye una pieza angular para alcanzar una mejora en la funcionalidad del paciente, un menor deterioro y por tanto conseguir un mejor pronóstico de la enfermedad. Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada al permitir un aumento de los intervalos de dosificación pueden ser un avance para reducir la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con esquizofrenia con elevado riesgo de abandono del tratamiento oral, además de ofrecer la posibilidad de mantener al paciente estable en monoterapia. Presentamos el caso de un paciente de 38 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide (F20.0) a los 23 años, con mal cumplimiento del tratamiento y varios episodios de reagudización que hacen necesarios sucesivos ingresos en la unidad de psiquiatría.

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia, antipsicótico, adherencia, tratamiento.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN

El abandono del tratamiento farmacológico es uno de los principales factores para la aparición de una recaída en los pacientes con esquizofrenia. Aunque los tratamientos también pueden incluir la psicoterapia individual, familiar y el apoyo social, la base principal es en opinión de los expertos el tratamiento farmacológico. Los principales objetivos del tratamiento son básicamente controlar los síntomas agudos, atender o revertir el reto de los síntomas negativos y en la medida de lo posible conseguir la reinserción del paciente en su medio de la forma más completa posible.

El objetivo de este trabajo es poner de manifiesto el problema clínico y asistencial que supone en los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos la baja adherencia al tratamiento farmacológico y como la utilización de los antipsicóticos inyectables de larga duración puede contribuir a mejorar este problema.

Hacemos una revisión de la historia de estos fármacos antipsicóticos inyectables de larga duración, no muy conocidos fuera del ámbito de la psiquiatría.

EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 38 años, natural de un núcleo rural de la Zona Básica de Salud Zamora Norte, vive solo en una vivienda de su propiedad. Soltero, sin hijos, empleado en el sector primario (agricultura y ganadería).

Diagnosticado de esquizofrenia paranoide (F20.0 CIE-10) a los 23 años. La enfermedad debutó con un

cuadro delirante autorreferencial y de perjuicio, alteraciones de la sensorialidad (alucinaciones auditivas) y trastornos de conducta. Tras un primer ingreso en la unidad de agudos del servicio de psiquiatría en el que se indicó tratamiento antipsicótico con haloperidol le siguen, en los cinco años siguientes, cuatro ingresos por reagudizaciones; en todas las ocasiones el paciente había abandonado el tratamiento farmacológico. En la historia clínica se hizo constar la escasa conciencia de enfermedad y la mala tolerancia al tratamiento como causas recurrentes del incumplimiento terapéutico.

En el último ingreso en 2005, se planteó la adherencia terapéutica como objetivo principal al alta y se propuso al paciente iniciar tratamiento con un antipsicótico inyectable de larga duración (risperidona inyectable de acción prolongada, 50mg cada dos semanas), tratamiento que aceptó. En las sucesivas revisiones ambulatorias se mantuvo psicopatológicamente estable con el nuevo tratamiento y en términos generales presentó buena tolerancia salvo quejas aisladas de astenia y sedación. En 2013 se llevó a cabo un cambio a palmitato de paliperidona solución inyectable 100mg mensualmente, con el fin de mejorar el perfil de efectos secundarios y espaciar de 2 a 4 semanas el periodo entre inyección e inyección. A finales de 2016 se hizo la última modificación del tratamiento pasando a palmitato de paliperidona solución inyectable 350mg trimestralmente, es decir una formulación de liberación aún más prolongada del mismo principio activo con el que es tratado desde el 2013. Desde entonces, el paciente atraviesa un largo periodo de estabilidad psicopatológica.

DISCUSIÓN

Según CIE10, la esquizofrenia se caracteriza por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas. En general, se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma [1].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) revela que la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Es más frecuente en hombres (12 millones) que en mujeres (9 millones). Asimismo, los hombres desarrollan esquizofrenia generalmente a una edad más temprana. Se calcula que este trastorno universal, de

causa desconocida y que no distingue culturas ni razas, afecta a 400.000 personas en España [2].

La esquizofrenia es una de las principales causas de discapacidad entre los adultos jóvenes. Se manifiesta en la juventud, por lo que los pacientes esquizofrénicos viven muchos años después del inicio de la enfermedad y continúan padeciendo sus efectos. Tiene un profundo impacto en la persona y puede ser considerada una adversidad significativa en la vida.

Se estima que la falta de adherencia a la medicación en estos pacientes lleva a una mayor tasa de recaída, ingresos hospitalarios repetidos, y por lo tanto mayor carga económica y social para los usuarios y los servicios de salud [2-4]. La cronicidad y recurrencia de la enfermedad hacen que los recursos sanitarios sean mayores que en otros trastornos psiquiátricos [5-7].

La OMS plantea una definición de adherencia al tratamiento prolongado que hace hincapié en la necesidad de considerar la conformidad del paciente y el acuerdo respecto a las recomendaciones de un profesional de la salud, las cuales incluyen además del consumo de medicamentos, las modificaciones comportamentales; la define como "el grado en que el comportamiento de la persona, como tomar medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios en el estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el prestador de asistencia sanitaria"[8]. La adherencia terapéutica es un fenómeno multidimensional, determinado por la acción recíproca de cinco parámetros que inciden sobre la adherencia a los tratamientos: factores relacionados con el tratamiento, con el paciente, con la enfermedad, con el sistema de atención sanitaria y factores socioeconómicos; todos interactúan unos con otros. En los países desarrollados la adherencia terapéutica en pacientes que padecen enfermedades crónicas es sólo del 50 % y se supone que esta deficiencia sea aún mayor en países en desarrollo, dada la escasez de recursos y las dificultades en el acceso a la atención sanitaria [8]. Esta información permite suponer que sólo la mitad de las personas con padecimientos crónicos realizan correctamente el tratamiento necesario para el control de su enfermedad y que la otra parte se encuentra en riesgo registrado de sufrir complicaciones, secuelas o llegar a la muerte prematura. Los pacientes con esquizofrenia muestran muy bajos niveles de adherencia al tratamiento, bien sea farmacológico o psicoterapéutico debido a su poca capacidad de introspección, al estigma de la enfermedad, al desconocimiento de la etiología y el curso de los síntomas, a los efectos indeseables de los

antipsicóticos y a la percepción por parte del paciente de posibles efectos negativos de los antipsicóticos. Los médicos pueden utilizar una variedad de estrategias de evaluación para identificar a los pacientes que son adherentes, aunque ninguna de ellas es completamente fiable. Las intervenciones para mejorar la adherencia incluyen estrategias psicosociales, la administración de antipsicóticos orales y la utilización de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada.

Un neuroléptico o antipsicótico es un fármaco que comúnmente, aunque no exclusivamente, se usa para el tratamiento de las psicosis. Se han desarrollado varias generaciones de antipsicóticos, la primera la de los antipsicóticos típicos, descubiertos en la década de 1950. La segunda generación constituye un grupo de antipsicóticos atípicos, de descubrimiento más reciente y de mayor uso en la actualidad.

La introducción de la clorpromacina por dos grupos de psiquiatras franceses simultáneamente en 1952 para el tratamiento de la agitación maníaca, y más tarde la esquizofrenia, se considera generalmente como uno de los hitos principales en la historia de la Medicina del siglo XX y el comienzo de la psicofarmacología moderna [9,10].

El cirujano francés Henri Laborit realizaba estudios con sustancias que pudiesen antagonizar los síntomas del estado de choque vascular cuando descubrió la clorpromazina, un fármaco capaz de producir cierta somnolencia y disminuir las reacciones ante estímulos ambientales sin ocasionar la pérdida total de la conciencia. La utilidad de la clorpromacina, en particular para el tratamiento de la agitación y los síntomas psicóticos evitando la sedación profunda, fue descubierta casualmente por Jean Delay y Pierre Deniker en 1952, que en un principio describieron su acción como un síndrome con características muy similares a la enfermedad de Parkinson, caracterizado por "*enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional*", pero preservando el estado de percepción y de conciencia [11,12].

En 1955, el propio Jean Delay propuso el término "neuroléptico" de forma que en el argot psiquiátrico, los antipsicóticos, también llamados *antipsicóticos clásicos, típicos* o tranquilizantes mayores, se identifican bajo el término de neurolépticos, del griego *neuro*, "nervio", y *lepto*, "atar", literalmente que "ata los nervios". Delay y Deniker evitaban usar el término "antipsicótico" prefiriendo siempre el término "neuroléptico", en parte porque la inducción de efectos considerados adversos se relacionaba claramente con su efecto terapéutico y porque, en realidad, no eliminaban los síntomas psicóticos, sino

que simplemente mejoraban o disminuían algunos de ellos.

En 1958 Janssen descubrió las propiedades antipsicóticas del haloperidol y a partir de entonces siguieron explorándose los usos antipsicóticos de otras sustancias similares [13]. En las décadas posteriores se sintetizaron numerosos compuestos antipsicóticos con eficacia equivalente y con pocas diferencias en su toxicidad.

No se conoce aún el fundamento molecular de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, aunque las evidencias apuntan a un síndrome multifactorial. Al menos un gen ha sido asociado a la esquizofrenia en ciertas regiones del mundo, el gen que codifica a la *neuregulina 1*. De acuerdo a la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, los síntomas positivos son el resultado de una actividad excesiva en la vía dopaminérgica mesolímbica. Esto está basado en parte en la observación de que las sustancias que producen un aumento de la disponibilidad dopaminérgica (L-DOPA, cocaína, anfetaminas) pueden disparar síntomas psicotomiméticos en individuos no afectados por esquizofrenia.

Los efectos de los antipsicóticos de primera generación en las cuatro vías dopaminérgicas explicarían su mecanismo de acción y efectos secundarios. Se ha postulado que una sobreactividad de la vía mesolímbica estaría involucrada en la fisiopatología de los síntomas positivos de la esquizofrenia; el bloqueo de los receptores D2 en esta vía ha sido propuesto como un posible mecanismo de acción antipsicótica para los fármacos de primera generación. El bloqueo de la vía dopaminérgica mesocortical secundario a altas dosis de antipsicóticos puede producir síntomas negativos secundarios y trastornos neurocognitivos. El antagonismo de los antipsicóticos en los receptores D2 en la vía nigroestriada está asociado con un riesgo aumentado de síntomas extrapiramidales (SEP) y su acción en la vía tuberoinfundibular sería responsable del aumento de los niveles de prolactina [9, 14- 16].

Gran parte de los efectos adversos de los antipsicóticos son causados por el mismo mecanismo de acción que para la acción terapéutica: el bloqueo de los receptores del neurotransmisor dopamina a nivel cerebral, principalmente los del tipo D2, presentes en gran cantidad de estructuras cerebrales relacionadas con la modulación y generación de los movimientos voluntarios como los ganglios basales. Además, los fármacos antipsicóticos tienen otros efectos adversos relacionados con el bloqueo de receptores de otros neurotransmisores (histamina, noradrenalina, adrenalina, acetilcolina, serotonina,

etc.) y con mecanismos desconocidos, que incluyen los siguientes entre los más frecuentes: sedación, disminución de la atención, alteración de diversos procesos cognitivos, apatía, disfunción sexual, alteraciones endocrinas, ganancia de peso, hipotensión, alteraciones cardíacas, diabetes tipo II, hiperlipemias y mayor riesgo de convulsiones de tipo epiléptico, entre otros [14-15].

Los antipsicóticos de segunda generación, conocidos como antipsicóticos atípicos (AA) se introdujeron a finales de la década de 1980 en la práctica clínica y actualmente se emplean, generalmente, como primera línea de tratamiento para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Los AA deben gran parte de su éxito a la escasa incidencia de SEP en comparación con los antipsicóticos clásicos o de primera generación [15, 17].

La "era de los AA" comenzó con la reintroducción de la clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia resistente (casos con más de dos tratamientos farmacológicos sin éxito). Los fármacos antipsicóticos en su conjunto tienen una tasa de respuesta en esquizofrenia que no supera el 60%, además de ser parcial en la mayoría de sus síntomas [18]. La clozapina, ya utilizada en los años 60, fue retirada por su toxicidad, en concreto por su potencial para causar agranulocitosis, efecto adverso hematológico potencialmente mortal que se da en un 1% de los que la toman [19]. La clozapina tiene un perfil farmacológico muy complejo, ya que su acción bloqueante sobre los receptores D2 de dopamina es muy inferior al resto de antipsicóticos conocidos, actuando sobre todo a nivel de receptores de serotonina y otros neurotransmisores. La clozapina es un ejemplo claro de nuestro desconocimiento sobre la esquizofrenia y sus múltiples grados de manifestación sintomática. Después del éxito comercial de la clozapina, se desarrollaron múltiples AA con el intento de emular los mecanismos de acción de la misma, como la olanzapina, la risperidona, la quetiapina, la ziprasidona, el sertindol, la paliperidona o el aripiprazol [20].

Según algunos estudios, la mayor eficacia y seguridad atribuida inicialmente a los AA no ha cumplido las elevadas expectativas iniciales [21-22]; no obstante, siguen siendo utilizados como tratamiento de primera elección por la mayoría de los psiquiatras.

Se calcula que en la esquizofrenia el riesgo de recaída si se abandona el tratamiento antipsicótico se triplica a los 10 meses en comparación con los que no lo interrumpen (53% frente al 16%) [23]. Estos datos son preocupantes dada la elevada tasa de abandono

del tratamiento que se estima en torno al 60% en los pacientes esquizofrénicos [24].

Aunque hay diversos factores en la falta de adherencia al tratamiento en los pacientes con esquizofrenia, entre los que destaca la presencia de efectos colaterales, se ha comprobado que la simplificación posológica de los regímenes de tratamiento puede mejorar la adherencia.

En 1966, apareció el primer antipsicótico inyectable de larga duración (ILD): flufenazina enantato. Pasados unos 18 meses, apareció una variante del anterior que mejoraría la tolerabilidad del primero: ILD flufenazina decanoato. En 1981, hizo su aparición el ILD haloperidol decanoato. A partir de entonces se desarrollaron otros medicamentos de este tipo [25- 28].

Coincidiendo con el cambio de milenio, comenzó la comercialización de otro nuevo tipo de fármacos con interesantes nuevas aportaciones y retos, los ILD de segunda generación o atípicos (fig.1) [29]:

- Risperidona inyectable de acción prolongada (Risperdal consta), cada 15 días (2003).
- Olanzapina pamoato (Zypadhera), una vez al mes (2010).
- Palmitato de paliperidona (Xeplion), una vez al mes (2011).
- Aripiprazol (Abilify Maintena), una vez al mes (2015).
- Palmitato de paliperidona (Trevicta), una vez cada tres meses (2016).

Existen argumentos a favor y en contra para utilizar los ILD que se resumen a continuación [30].

Posibles argumentos a favor del uso de ILD:

- No hay necesidad de administración diaria.
- La administración queda garantizada y se logra transparencia de la adherencia.
- Permite a los profesionales monitorizar e intervenir de manera apropiada si el paciente omite una dosis.
- Existe menor probabilidad de síntomas de rebote y de recaídas abruptas.
- Soluciona los problemas derivados de la adherencia parcial o no adherencia.
- Si aparece una recaída, queda claro que obedece a motivos distintos a la no adherencia terapéutica.
- Reduce el riesgo de sobredosis involuntaria o intencional.
- Menor tasa de recaídas.

- Mínimos problemas derivados de la absorción gastrointestinal.
- Se logra una biodisponibilidad más consistente.
- Existe en general una correlación más predecible entre dosis y niveles plasmáticos.
- Se reducen los picos plasmáticos de fármaco
- Se mejoran los resultados en el paciente.
- Favorece un contacto regular entre el paciente y su equipo de salud mental.

Posibles argumentos en contra del uso de ILD:

- Titulación de dosis lenta.
- Precisa más tiempo para alcanzar niveles estables del fármaco.
- Menor flexibilidad de ajuste de dosis.
- Los efectos secundarios tardan más tiempo en desaparecer.
- Dolor en el sitio de inyección y aparición de irritación y de lesiones en la zona de punción.

Uno de los debates siempre presentes en el uso de los ILD es elegir a partir de qué momento evolutivo dentro del curso de la esquizofrenia es pertinente utilizar estos fármacos. La incógnita se centra principalmente en si destinar los ILD a aquellos cuadros con deterioro establecido o en fase crónica residual, o si acaso es apropiado e incluso beneficioso abordar los casos desde las fases más iniciales, como lo sería el primer episodio psicótico [31]. La evidencia científica nos alerta que la pobre adherencia al tratamiento oral es una de las causas principales de recaída en los casos de primer episodio psicótico. El impacto de este fenómeno no es nada despreciable: hasta un 70% de estos pacientes recaen en el primer año de evolución. Este hecho cobra aún más importancia al tener en cuenta el fenómeno "ventana" de cinco años tras el primer episodio psicótico: el mayor deterioro clínico y psicosocial, empeoramiento cognitivo y cambios estructurales en el volumen cerebral ocurren dentro de los primeros cinco años tras el inicio de la enfermedad. El valor de evitar una segunda o tercera recaída tras el diagnóstico de esquizofrenia puede ser mucho mayor que el de evitar una decimoquinta recaída en el curso crónico recidivante avanzado del proceso. Quizás debamos maximizar todos los esfuerzos y utilizar todas las herramientas disponibles para cambiar el curso de la enfermedad en esos primeros cinco años. Una postura que puede considerarse pertinente sería no negar la opción de utilizar los ILD en los pacientes con primer episodio psicótico, dentro de un enfoque de toma de decisiones compartidas entre paciente y clínico, intentando elegir siempre la mínima dosis

eficaz y eligiendo el ILD que ofrezca a cada paciente un menor perfil de efectos secundarios [32-33].

En el caso del paciente que presentamos, tras la experiencia durante años de la buena respuesta clínica y aceptable tolerancia al tratamiento con risperidona de inyectable de acción prolongada, así como del buen cumplimiento terapéutico, nos planteamos el cambio al palmitato de paliperidona inyectable, primero mensual y posteriormente trimestral, para facilitar aún más la adherencia al tratamiento.

El palmitato de paliperidona [34], al igual que la risperidona, bloquea los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}, dopaminérgicos D₂, adrenérgicos alfa₁ y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂ (fig. 2). Actúa en los circuitos cerebrales como un potente antagonista de la dopamina en la vía mesolímbica, disminuyendo el exceso de dopamina en esta zona, mejorando los síntomas positivos de la esquizofrenia, y a su vez, como un potente antagonista de los receptores de la serotonina (5HT₂) en la vía mesocortical, lo cual se traduce en un aumento de la dopamina disponible en esta vía, mejorando así los síntomas negativos de la esquizofrenia y la sintomatología afectiva [35-37].

La disociación rápida del receptor D₂ permite producir su efecto antipsicótico y una mejor acomodación de la transmisión dopaminérgica lo que podría traducirse en un bajo riesgo de aparición de los extrapiramidalismos e hiperprolactinemia.

La suspensión acuosa del palmitato de paliperidona se administra por vía parenteral con una inyección intramuscular que se disuelve lentamente en el lugar de la inyección y se hidroliza enzimáticamente a paliperidona; la formulación como suspensión de nanopartículas permite que el palmitato de paliperidona, que es un éster prácticamente insoluble, pueda ser administrado como suspensión acuosa con un intervalo de administración mensual. Su metabolismo hepático es muy limitado y las dosis plasmáticas de la paliperidona se mantienen estables y fijas a lo largo del mes de tratamiento. Ha de ser utilizado con cautela cuando se administra junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT, que induzcan hipotensión o que disminuyan el umbral convulsivo [38-40].

En 2016 se aprueba en nuestro país el palmitato de paliperidona suspensión inyectable de liberación prolongada que se administra 4 veces al año (inyección trimestral) [41]. Está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la

formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona. Los pacientes adecuadamente tratados con palmitato de paliperidona inyectable mensual durante al menos cuatro meses o más y que no requieran ajuste de dosis, pueden ser cambiados a la formulación trimestral.

El principio activo de este preparado sigue siendo palmitato de paliperidona con la misma tecnología que en el caso del producto de administración mensual. Para conseguir una liberación sostenida de paliperidona durante tres meses es necesario disponer de partículas de mayor tamaño, con mayor concentración de palmitato de paliperidona; su perfil farmacocinético permite su administración trimestral, proporciona una liberación más gradual del fármaco, una mayor semivida plasmática y menor frecuencia en las fluctuaciones plasmáticas de paliperidona. Mantiene el control de síntomas previamente alcanzado con el palmitato de paliperidona inyectable mensual y con menos administraciones [41].

Con el palmitato de paliperidona de inyección trimestral la incidencia global de efectos secundarios relacionados con la prolactina fue bajo en los ensayos clínicos realizados, la presencia de síntomas extrapiramidales fueron similares al compararlos con el palmitato de paliperidona de inyección mensual y presentó menos efectos adversos relacionados con diabetes mellitus e hiperglucemia y se observaron cambios similares en el peso corporal con ambas presentaciones de palmitato de paliperidona. Tiene bajo riesgo de interacciones y un metabolismo hepático limitado. Se han de tener las mismas precauciones para su uso que con el preparado mensual. Las reacciones y el dolor en el sitio de administración fueron en su mayoría leves con independencia del volumen y del lugar de administración [41].

Por lo tanto, el tratamiento con el palmitato de paliperidona de inyección trimestral puede garantizar un tiempo mayor hasta la recaída y ante una eventual discontinuación del tratamiento es la formulación que más retrasa el tiempo hasta la recaída. En pacientes previamente estabilizados con el palmitato de paliperidona de inyección mensual, mantiene los niveles de eficacia y funcionalidad con menos administraciones, lo que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes [42,43,44]. La flexibilidad en su administración ofrece ventajas para pacientes, cuidadores y equipo terapéutico, ya que existe una ventana terapéutica de ± 2 semanas. La dosis debe estar basada en la dosis previa de palmitato de paliperidona de inyección mensual, aumentándola 3,5 veces. Proporciona a los pacientes, cuidadores y médicos beneficios a largo plazo

requiriendo menos administraciones que otros tratamientos. La menor frecuencia de administraciones reduce la carga del cuidador. Se administra sólo por vía intramuscular, lenta y profundamente, en glúteo o deltoides, en una sola inyección, por un profesional sanitario [41].

En el caso que presentamos, solo tras varias recaídas e ingresos se llegó a un acuerdo con el paciente respecto al tratamiento más conveniente, aceptando la transición a un antipsicótico ILD de administración trimestral, tras un periodo previo de estabilidad con la formulación mensual. En el momento de la publicación ya se han administrado dos dosis del nuevo preparado, manteniéndose en monoterapia con el antipsicótico de administración trimestral y una benzodiacepina de vida media larga, diacepam 10mg, en dos tomas diarias. No han vuelto a producirse recaídas y la tolerancia ha sido buena sin que hayan aparecido efectos secundarios relevantes. La alianza terapéutica con el paciente se ha reforzado a medida que la adherencia al tratamiento ha dejado de ser un punto de disensión y ha mejorado su funcionalidad, calidad de vida, autonomía e independencia. Mantiene su actividad laboral. La cantidad y calidad de sus contactos sociales es pobre en parte por las condiciones sociodemográficas del medio en el que vive.

Nuestro objetivo debe ser siempre conseguir abordajes farmacológicos que preserven al paciente del deterioro, reducir aún más el número de recaídas, mejorar el perfil de seguridad y disminuir el abandono del tratamiento, facilitar la autonomía del paciente (empleo, estudio...), permitir la integración de otras terapias orientadas a la recuperación y que disminuyan la carga de la enfermedad en pacientes, cuidadores...

De cara al abordaje futuro de la adherencia se plantean fórmulas alternativas que podrían resultar superiores a los antipsicóticos ILD y que incluyen formulaciones intranasales, parches transdérmicos, subcutáneos, implantes y bombas de antipsicóticos; sin embargo, es necesaria más investigación para explorar plenamente y considerar tales opciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación de trastornos mentales CIE 10. Criterios de la OMS.
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N°397. Ginebra: OMS; Abril de 2016.

3. Marcus SC, Olfson M. Outpatient Antipsychotic Treatment and Inpatient Costs of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008; 34 (1):173-80.
4. García I, Granada J, Leal M, Sales R, Lluch M, Fornés J, et al. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010; 38 (Suppl. 1):1-45.
5. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Salkever D, Slade E, Peng X, et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2010;10: 2.
6. Birnbaum M, Shari Z. Medication adherence in schizophrenia: patient perspectives and the clinical utility of paliperidone ER. *Patient Prefer Adherence.* 2008; 2: 233-40.
7. Goeree R, Farahati F, Burke N, Blackhouse G, O'Reilly D, Pyne J, et al. The economic burden of schizophrenia in 2004. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12): 2017-28.
8. OMS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004.
9. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
10. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(3):113-35.
11. Delay J y Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique d'une phenottiazine d'action centrale selective (4560 RP). *Ann Med Psychol.* 1952; 110: 112-7.
12. Delay J, Deniker P. Réactions biologiques observées au cours du traitement par l'chlorhydrate de deméthylaminopropyl 1-N-hlorophénothiazine. *CR Congr Med Alien Neurol (France)* 1952; 50: 514-8.
13. Janssen PAJ, Van de Westeringh C, Jageneau AHM, Demoen PJA, Hermans BKF, Van Daele GHP, et al. Chemistry and Pharmacology of compounds related to 4-butyrophenone. *Synthesis and screening data in mice. J Med Pharm Chem.* 1959; 1:181-97.
14. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4rd ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
15. Taylor D, Paton C, Kapur S., Editors. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th Ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015.
16. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology. 7th ed. VA, United States: American Psychiatric Publishing; 2010.
17. Grunder G, Hippus H, Carlsson A. The Atypicality' of Antipsychotics: A Concept Re-Examined and Re-Defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8(3):197-202.
18. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 1997; 154(4 Suppl):1-63.
19. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45 (9):789-96.
20. San Román A, Prieto V, Llanes C, Franco MA. Antipsicóticos: Aripiprazol y Prolactina. Una revisión bibliográfica. *Nuevo Hosp.* 2014 octubre; X(3): 4-11.
21. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenbeck RA, Perkins DO. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 353:1209-23.
22. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs.* 2009; 23:649-59.
23. Gilbert P, Jackuelyn H, McAdams LA, y Jeste D. Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients A Review of the Literature. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52(3):173-88.
24. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014; 5:43-62.
25. Khan Y, Salaria S, Ovais M. Depot antipsychotics: Where do we stand? *Ann Clin Psychiatry* 2016;28(4):289- 98.
26. Parellada E, Bioque M. Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2016; 30(8):689-701.
27. Correll C, Citrome L, Haddad P, Lauriello J, Olfson M, Calloway S, Kane J. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77(suppl.3): 1-24.
28. Martínez Aumendi O. Psiquiatría en la Comunidad y Neurolépticos de Acción Prolongada. Colección Prometeo nº1. Bilbao: OME-AEN,

Asociación de Salud Mental y Psiquiatría Comunitaria; 2004.

29. Montemagni C, Frieri T, Rocca P. Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:917-29.

30. Oliván Roldán C, Terceán Álvarez E, Sánchez Castillo MP, Fernández Sánchez A. Inyectables Antipsicóticos de larga duración: cuál y cuando. Alicante: Área de Innovación y desarrollo; 2016.

31. Emsley R, Chiliza B, Mashile M, Fusr-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literatura review. *Early Interv Psychiatry.* 2013; 7(3): 247254.

32. Caroli F, Raymondet P, Izard I, Plas J, Gall B, Delgado A. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication. *Patient Prefer Adherence.* 2011; 21; 5:165-71.

33. Geerts P, Martinez G, Schreiner A. Attitudes towards the administration of long-acting antipsychotics: a survey of physicians and nurses. *BMC Psychiatry.* 2013 ; 17; 13:58.

34. XEPLION®. Ficha técnica. [Acceso 23/05/12]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2011/12/22/50389.pdf>

35. Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. *Drugs.* 2012; 28; 72(8):1137-60.

36. Chue P, Chue J. A review of paliperidone palmitate. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12 (12):1383-97.

37 .Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews 2012; Issue 6. Art. No.: CD008296.

38. Coppola D, Liu Y, Gopal S, Remmerie B, Samtani MN, Hough DW, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12:26.

39. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(5):685-97.

40. Martinez JM, Hermsillo JM, Blanco C. Cambio de tratamiento de antipsicóticos depot a palmitato de paliperidona i.m. en pacientes estables con enfermedad mental grave y prolongada. *Nuevo Hosp.* 2014 junio; X (2): 2-5.

41. TREVICTA®. Ficha Técnica. [Acceso 23/05/12]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>

42. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Svitz A, et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(8): 830-9.

43. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(7): 1-14.

44. Bernardo M, Bioque M. Three-month paliperidone palmitate - a new treatment option for schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016 ; 9(7):899-904.

TABLAS Y FIGURAS

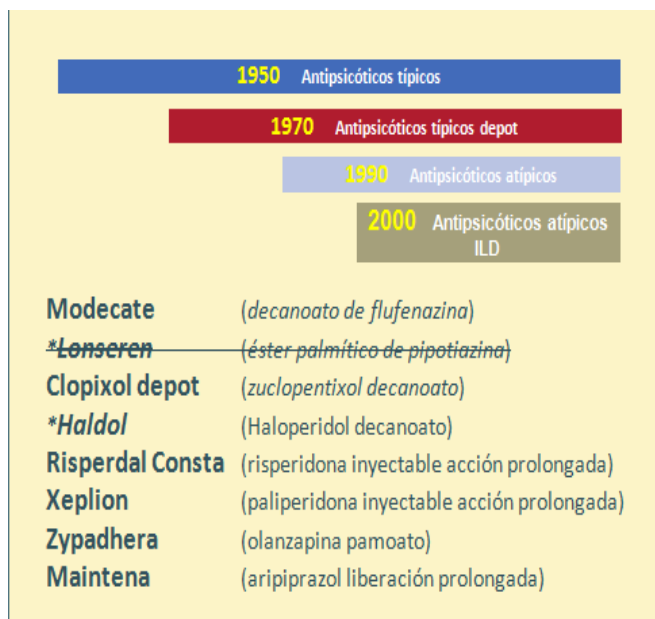


Figura 1. Antipsicóticos ILD de segunda generación.

*El ILD de pipotiazina se retiró del mercado a partir de la Alerta Farmacéutica R15/2014.

*El ILD de haloperidol no está disponible de manera habitual pero puede obtenerse por los cauces previstos por la AEMPS para la solicitud de un medicamento no autorizado en España (medicación extranjera).

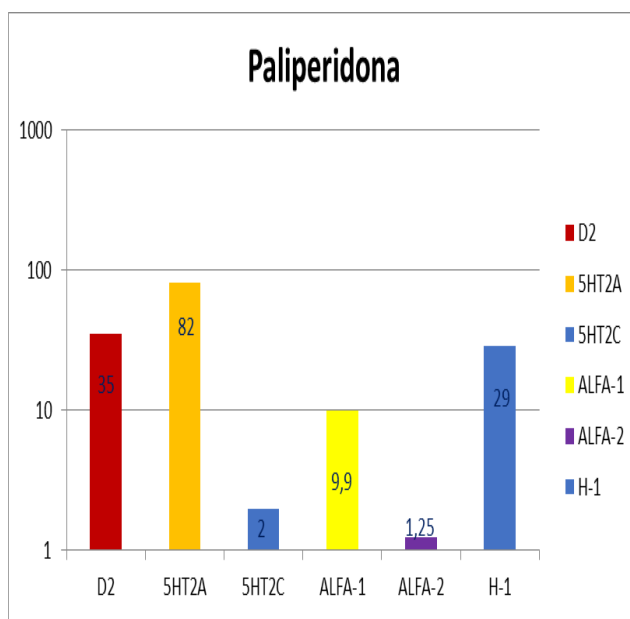


Figura 2. Perfil de unión a receptores.

Dopaminérgico (D2): Mejoría de la sintomatología positiva

Serotoninérgico (5HT2A): Mejoría de la sintomatología negativa. Disminución de los SEP

Receptor α 1¹: Ansiolisis

Receptor α 2¹: Mejora cognitiva. Mejora de los SEP. Mejoría del humor