

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Diferencias de efectividad en la prevención de recaídas entre antipsicóticos orales e inyectables de liberación prolongada en pacientes con esquizofrenia

Autor/a: Nerea Nicolás Carbonell

Director/es:
Dra. Virginia Pérez Maciá

Murcia, mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Diferencias de efectividad en la prevención de recaídas entre antipsicóticos orales e inyectables de liberación prolongada en pacientes con esquizofrenia

Autor/a: Nerea Nicolás Carbonell

Director/es:
Dra. Virginia Pérez Maciá

Murcia, mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Nicolás Carbonell	Nombre: Nerea
DNI: 49245089 L	Grado en Medicina.
Facultad UCAM Murcia.	
Título del trabajo:	Diferencias de efectividad en la prevención de recaídas entre antipsicóticos orales e inyectables de liberación prolongada en pacientes con esquizofrenia

La Dra. M^a Virginia Pérez Maciá tutora del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 7 de mayo de 2024.

Fdo.: Dra. Virginia Pérez Maciá

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Virginia Pérez Maciá, por enseñarme a introducirme en el mundo de la investigación, por su atención y disposición, y sobre todo por hacerme disfrutar de la realización del Trabajo de Fin de Grado.

A mi pareja, por motivarme en todo momento y por recordarme siempre de lo que soy capaz.

A mis padres y hermano, por ser las personas que siempre me han acompañado, por vuestro apoyo y cariño incondicional.

A mis amigas de medicina, por hacer más bonitos estos seis años.

ÍNDICE

RESUMEN	15
PALABRAS CLAVE.....	15
ABSTRACT	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. Contextualización.....	19
1.2. Justificación del estudio	21
1.3. Objetivos.....	21
2. MATERIAL Y MÉTODOS	23
2.1. Diseño del estudio.....	23
2.2. Población a estudio.....	23
2.3. Variables del estudio.....	23
2.4. Desarrollo del estudio	23
2.5. Análisis estadístico.....	24
3. RESULTADOS	25
3.1. Características de la población de estudio.....	25
3.2. Características de ambas cohortes.....	25
3.3. Análisis bivariante: hospitalización y visitas a urgencias en función de la vía de administración del antipsicótico.....	26
3.4. Análisis bivariante: visitas a urgencias, consumo de alcohol y consumo de drogas	26
3.5. Análisis multivariante: visitas a urgencias, consumo de alcohol, consumo de drogas y vía de administración del antipsicótico.....	26
4. DISCUSIÓN.....	29
5. CONCLUSIONES.....	33
6. ANEXOS.....	35
6.1. Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos.....	35

6.2.	Anexo 2: Dictamen favorable del comité de ética de la investigación con medicamentos.....	38
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	41
8.	TABLAS Y FIGURAS.....	45

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con esquizofrenia presentan numerosas recaídas a lo largo de la vida. La falta de adherencia terapéutica y el consumo de drogas parecen ser algunos de los predictores. Los antipsicóticos inyectables surgen como una opción para mejorar el incumplimiento terapéutico y disminuir las recaídas, pudiendo ser una mejor alternativa a los antipsicóticos orales para reducir las hospitalizaciones.

Objetivos: Comparar la efectividad de los antipsicóticos inyectables con la de los antipsicóticos orales para reducir la recaída en pacientes con esquizofrenia. Determinar si existen posibles diferencias en las asistencias urgencias en función de la vía de administración. Analizar si el consumo de drogas y de alcohol se relaciona con una mayor asistencia a urgencias.

Material y métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado a partir de historias clínicas de pacientes con esquizofrenia. Los pacientes se dividieron en dos cohortes en función de la vía de administración del antipsicótico. El periodo de observación fue de 5 años.

Resultados: Del total de la muestra, 173 pacientes estaban en tratamiento con inyectables y 122 con antipsicótico oral. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las hospitalizaciones entre los antipsicóticos inyectables y los orales (15% vs 13%, $p=0,63$). Las visitas a urgencias mostraron una relación significativa con la vía de administración ($p=0,004$) y el consumo de alcohol ($p<0,001$), pero al realizar el análisis multivariante, ambas perdieron la significación ($p>0,05$). El consumo de drogas mostró estar relacionado con las visitas a urgencias ($p<0,001$).

Conclusiones: Los antipsicóticos inyectables no fueron superiores a los orales en la disminución de recaídas y no se observaron diferencias de asistencias a urgencias entre los dos grupos de pacientes. El consumo de alcohol no se relacionó con una mayor asistencia a urgencias, pero el consumo de drogas sí.

PALABRAS CLAVE: esquizofrenia, antipsicótico, vía de administración, recaídas

ABSTRACT

Introduction: Patients with schizophrenia present numerous relapses throughout life. Non-adherence to treatment and drug use seems to be some of the predictors. Injectable antipsychotics emerge as an option to improve non-adherence and reduce relapses and may be a better alternative to oral antipsychotics to reduce hospitalizations.

Objectives: To compare the effectiveness of injectable antipsychotics with that of oral antipsychotics in reducing relapse in patients with schizophrenia. To determine whether there are possible differences in emergency attendances depending on the route of administration. To analyze whether drug and alcohol use is related to increased emergency department attendance.

Material and methods: Retrospective observational cohort study based on clinical records of patients with schizophrenia. Patients were divided into two cohorts according to the route of antipsychotic administration. The observation period was 5 years.

Results: Of the total sample, 173 patients were treated with injectable and 122 with oral antipsychotics. There were no statistically significant differences in hospitalizations between injectable and oral antipsychotics (15% vs. 13%, $p=0.63$). Emergency department visits showed a significant relationship with route of administration ($p=0.004$) and alcohol consumption ($p<0.001$), but on multivariate analysis, both lost significance ($p>0.05$). Drug use was shown to be related to emergency department visits ($p<0.001$).

Conclusions: Injectable antipsychotics were not superior to oral antipsychotics in reducing relapses and no differences in emergency department attendances were observed between the two groups of patients. Alcohol use was not associated with increased emergency department attendance, but drug use was.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotic agents, drug administration routes, relapses

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Contextualización

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico con gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes. La prevalencia a nivel mundial es del 1%^(1,2), mientras que en España oscila entorno al 3,7%. El debut de la enfermedad se produce en etapas tempranas de la vida, siendo los 25 años la edad media de diagnóstico⁽³⁾. Existe una presentación más precoz en hombres que en mujeres, y en ellos los síntomas se presentan con mayor gravedad, evolucionando así de manera más tórpida⁽⁴⁾.

La enfermedad se caracteriza por una distorsión de la realidad con presencia de alucinaciones, delirios y trastorno del pensamiento, conocidos estos síntomas como positivos. Los pacientes presentan también síntomas negativos, entre los que se encuentra el aplanamiento afectivo y la falta de voluntad y motivación para realizar actividades, lo que conlleva un deterioro psicosocial y sufrimiento personal⁽³⁻⁵⁾. A nivel cognitivo, presentan problemas de memoria y disminución de la capacidad de atención y concentración^(3,5). Cabe resaltar que las personas con esquizofrenia presentan mayor tasa de mortalidad que la población general, existiendo una diferencia de hasta 10-15 años en la esperanza de vida⁽⁶⁾. Esta disimilitud se debe a la presencia de más comorbilidades cardiovasculares, el suicidio y sustancias nocivas como el tabaco^(6,7).

La mayoría de los pacientes en el transcurso de la enfermedad presentan reagudizaciones de los síntomas y con frecuencia necesitan ser hospitalizados o recibir atención urgente⁽⁸⁾. Las recaídas tienen una gran implicación en la evolución de la patología y en la esfera social y laboral del paciente. Es de vital importancia garantizar un tratamiento farmacológico adecuado en cada caso, que permita mantener la estabilidad clínica en la medida de lo posible, contribuyendo así a la disminución de las recaídas⁽⁹⁾.

Uno de los principales retos de la esquizofrenia es el problema de adherencia terapéutica, donde se estima que un 40-50% de los pacientes no se toma de forma adecuada el tratamiento⁽²⁾. La falta de conciencia de enfermedad,

la ausencia de un entorno social confortable y la drogodependencia, son algunas de las causas de este inconveniente⁽¹⁰⁾.

Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) surgen como opción de tratamiento para pacientes que carecen de cumplimiento terapéutico o lo hacen de manera irregular⁽¹¹⁾. Consisten en pautas de administración intramuscular en glúteo o deltoides que garantizan niveles plasmáticos del fármaco durante varias semanas, eliminando la necesidad de recibir dosis diarias por vía oral, así como la posibilidad de olvido de alguna toma^(12,13). Los pacientes son citados en su centro de salud para suministrarles el tratamiento, de modo que permite detectar a los enfermos que no han acudido y, por lo tanto, no han recibido su inyección correspondiente⁽¹⁴⁾. De esta manera, los LAI resultan ventajosos al ser posible detectar de forma precoz la falta de adherencia^(11,13). La interrupción de la medicación puede influir negativamente en la evolución de la enfermedad, y se considera la principal causa de descompensación psicótica⁽⁸⁾, por lo que se piensa que los LAI al favorecer un mejor control de adherencia, pueden ser una buena alternativa a los antipsicóticos orales (OAP) para la prevención de las recaídas^(10,15).

A pesar de que la ausencia de una correcta medicación es el principal factor desencadenante de recaídas, se deben tener en cuenta otras causas que pueden contribuir a una reagudización de la clínica y a un aumento de las hospitalizaciones, como ocurre con el abuso concomitante de drogas ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Existen diversos estudios de investigación publicados sobre la superioridad de los antipsicóticos inyectables de administración prolongada para prevenir las recaídas en pacientes con esquizofrenia, pero no se observa una clara homogeneidad entre sus resultados. Este hallazgo sugiere una posible influencia de otros factores implicados en la recaída, más allá del cumplimiento terapéutico. En el estudio retrospectivo de Marie Helene Lafeuille⁽¹⁹⁾ los LAI registraron menor número de hospitalizaciones y de visitas a urgencias, así como el ensayo clínico aleatorizado que comparaba la risperidona inyectable frente a la risperidona oral, donde la inyectable tuvo resultados favorecedores⁽²⁰⁾. El metaanálisis de estudios observacionales realizado por Kishimoto⁽²¹⁾ concluyó que la tasa de hospitalización fue menor con los LAI en comparación con los

OAP. El mismo autor publicó un artículo con resultados contrarios a este, donde la recaída fue semejante entre los OAP y los LAI, a excepción de la flufenazina inyectable que mostró ser superior⁽²²⁾. Similar a este, el trabajo de Shiau-Shian Huang⁽²³⁾, en el que solo el haloperidol inyectable mostró menor tasa de hospitalización.

1.2. Justificación del estudio

La intervención farmacológica tiene una gran relevancia en el control de la sintomatología y las recaídas de los pacientes con esquizofrenia. Una adecuada actuación terapéutica permite mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir las visitas a urgencias y el número de hospitalizaciones.

A la vista de la falta de resultados concluyentes entre los artículos publicados, se propone realizar un estudio en una muestra de pacientes con esquizofrenia perteneciente a un departamento de salud de Elche.

Se plantea la hipótesis de que los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada presentan menos recaídas en pacientes con esquizofrenia con respecto a los antipsicóticos orales.

1.3. Objetivos

Objetivo principal:

El objetivo principal es comparar la efectividad de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada con la de los antipsicóticos orales para reducir la recaída, entendida esta como hospitalización, en pacientes con esquizofrenia.

Objetivos secundarios:

- Valorar si existe discrepancia en la asistencia a urgencias entre los pacientes que usan antipsicóticos orales e inyectables de liberación prolongada.
- Analizar si el consumo de alcohol se relaciona con una mayor asistencia urgencias.
- Establecer si el consumo de drogas (cannabis, cocaína y otras drogas ilegales) se asocia con una mayor asistencia a urgencias.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo, realizado a partir de datos clínicos de pacientes atendidos en un departamento de salud de Elche. El periodo de observación abarcó desde enero de 2019 hasta enero de 2024.

2.2. Población a estudio

La muestra del estudio se compuso de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (F.20) según criterios CIE-10 pertenecientes al departamento de salud mental del hospital.

Como criterio de inclusión se estableció que los pacientes tenían que estar en tratamiento con el mismo antipsicótico al menos seis meses antes del periodo de seguimiento, y hasta su finalización. Se incluyeron hombres y mujeres con edad comprendida entre los 18-80 años, ambas inclusive.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con deterioro cognitivo o retraso mental y mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

2.3. Variables del estudio

- Variables sociodemográficas: género, edad, estado civil, nivel educativo, núcleo de convivencia y ocupación laboral.
- Variables clínicas: edad de diagnóstico, hospitalizaciones, visitas a urgencias, comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico, tipo de trastorno psiquiátrico, vía de administración y principio activo del antipsicótico.
- Variables asociadas al consumo de tóxicos: cannabis, alcohol, tabaco, cocaína y otras drogas ilegales.

Las características de las variables y su codificación quedan reflejadas en el cuaderno de recogida de datos en el ANEXO 1.

2.4. Desarrollo del estudio

De un total de 577 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia detectados en el periodo de estudio en el departamento de salud de interés, 295 cumplieron

los criterios de inclusión (muestra final). Los sujetos con diagnóstico de esquizofrenia que conformaron el estudio finalmente se dividieron en dos cohortes en función de la vía de administración del antipsicótico que tenían prescrito. De esta manera, quedaron agrupados en pacientes en tratamiento con antipsicótico oral y pacientes en tratamiento con inyectable.

De la historia clínica de cada paciente se recopiló si presentaron hospitalizaciones y visitas a urgencias durante el periodo de observación. Para completar el estudio se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y consumo de sustancias. Se describieron las características generales de la población del estudio. Seguidamente, se procedió a comparar las características de los pacientes con antipsicótico inyectable y los pacientes con antipsicótico oral, así como la presencia de hospitalizaciones y visitas a urgencias en las dos cohortes.

2.5. Análisis estadístico

Para la expresión de las variables cuantitativas, se calculó la media y la desviación estándar, mientras que, para las variables cualitativas, se midieron las proporciones de pacientes con los datos sociodemográficos estudiados.

En el análisis bivalente, se utilizaron pruebas paramétricas para variables en las que se esperaba una distribución normal de los datos, y no paramétricas para aquellas en las que no se daba una distribución normal. En las variables cuantitativas se aplicó la t de Student para grupos independientes y en las variables cualitativas, Chi cuadrado. Se realizó un análisis multivariante (regresión lineal múltiple) para controlar los posibles sesgos.

Basado en nuestro objetivo primario, para detectar una diferencia de un ingreso entre los dos grupos (con un poder estadístico de 0,80 y un alfa bilateral de 0,05) se necesitaba un tamaño muestral de 16 pacientes por grupo. Para todos los análisis, la significación se estableció en $p < 0,05$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS.

3. RESULTADOS

3.1. Características de la población de estudio

La muestra final obtenida tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión fue de 295 pacientes. La edad media de los integrantes fue de 49,7 años (DE:12,09), y el 67,5% de la muestra eran hombres. A nivel educativo, el 44% estudió hasta secundaria, mientras que, a nivel laboral, el 80% se encontraba desempleado. En lo que respecta al estado civil, la mayoría estaban solteros, y un 63% de los pacientes vivía con su familia de origen. En cuanto al consumo de tóxicos, casi la mitad de los pacientes eran fumadores, el 14% consumía cannabis, el 16% alcohol, y en torno al 10% cocaína y otras drogas ilegales. La comorbilidad con otro trastorno mental se encontró en el 20% de los enfermos, siendo la ansiedad el trastorno con mayor prevalencia. El principio activo más empleado fue palmitato de paliperidona.

En la Tabla 1 se detalla la proporción de principios activos y tipo de comorbilidad psiquiátrica en la población de estudio.

3.2. Características de ambas cohortes

Del total de pacientes, 173 (58,6%) estaban en tratamiento con inyectables de liberación prolongada y 122 (41,4%) con antipsicótico oral. En los grupos LAI y OAP se observó una distribución homogénea con respecto a la edad media de los pacientes (51,58 frente 48,38, $p=0,389$), la edad media de diagnóstico de la enfermedad (22,32 frente 22,8, $p=0,215$) y el nivel educativo ($p=0,173$). De igual manera, sucedió con la comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico: más de la mitad de los enfermos no tenían otro trastorno añadido (82% vs 79,5%, $p= 0,579$), y en cuanto al tipo de enfermedad mental asociada, tampoco se apreciaron discrepancias($p=0,581$).

Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con LAI y los pacientes con OAP para el núcleo de convivencia ($p=0,001$), el estado civil ($p=0,003$), la ocupación laboral (84% frente 74% desempleados, $p=0,037$) y el sexo (75% frente 56% varones, $p=0,002$). El consumo de tabaco, alcohol, cannabis, cocaína y otras drogas ilegales fue superior en el grupo de los antipsicóticos inyectables en comparación con el oral (para todas las variables fue $p<0,05$). Siguiendo con el principio activo del

antipsicótico, también se observaron disimilitudes ($p < 0,001$). En el grupo de los LAI, el palmitato de paliperidona tuvo mayor prevalencia, mientras que, en el otro grupo fue el aripiprazol y la risperidona.

En la Tabla 2 se recogen las características de los pacientes con antipsicótico inyectable y de los pacientes con antipsicótico oral.

3.3. Análisis bivariante: hospitalización y visitas a urgencias en función de la vía de administración del antipsicótico

Los pacientes en tratamiento con antipsicótico inyectable y los pacientes con oral mostraron una proporción de hospitalizaciones similar (15% frente 13%, $p = 0,63$). Sin embargo, se apreciaron diferencias significativas para las visitas a urgencias, que fueron mayores en el grupo de los LAI (34% vs 19%, $p = 0,004$). En las Figuras 1 y 2 se muestra la comparativa de hospitalizaciones y visitas a urgencias entre ambos grupos.

3.4. Análisis bivariante: visitas a urgencias, consumo de alcohol y consumo de drogas

Los pacientes consumidores de alcohol presentaron mayor asistencia a urgencias que los no bebedores (48% frente 24%). De igual manera, sucedió con los pacientes con drogodependencia, los cuales tuvieron una mayor proporción de visitas a urgencias en comparación con los enfermos que no consumían sustancias (55% frente 20%). Para ambas variables se observaron diferencias significativas con respecto a las visitas a urgencias ($p < 0,001$).

Con el resto de las variables que sí presentaron diferencias significativas en función de la vía de administración del tratamiento, no se observaron diferencias en cuanto a las visitas a urgencias, por lo que no se consideraron factores de confusión.

3.5. Análisis multivariante: visitas a urgencias, consumo de alcohol, consumo de drogas y vía de administración del antipsicótico

En el análisis bivariante se observó inicialmente una asociación significativa entre la vía de administración y las visitas a urgencias, así como con el consumo de alcohol y de drogas. A su vez, las visitas a urgencias también mostraron relación con el consumo de alcohol y de drogas. Sin embargo, al

realizar el análisis multivariante para controlar posibles factores de confusión, se observó que solo el consumo de drogas mostró una asociación estadísticamente significativa con las visitas a urgencias (OR:3,6; IC95%: 1,9-6,8; $p < 0,001$), y por tanto se asocia de forma independiente, mientras que perdieron su significación la vía de administración (OR:1,61; IC95%:0,9-2,9; $p = 0,107$) y el consumo de alcohol (OR:1,56; IC95%:0,9-2,9; $p = 0,223$). Esta pérdida de significación indica que estas variables no se asocian de forma independiente con la asistencia a urgencias.

4. DISCUSIÓN

En este estudio nos propusimos valorar si la efectividad de los antipsicóticos inyectables para reducir las recaídas en pacientes con esquizofrenia era superior a la de los antipsicóticos orales. Sin embargo, no observamos asociación entre la vía de administración, las hospitalizaciones y las visitas a urgencias, por lo que no podemos afirmar que los antipsicóticos inyectables sean superiores a los orales en términos de efectividad. Nuestros resultados son comparables a otras publicaciones en línea. Un ensayo clínico que comparaba la tasa de recaída y el tiempo hasta la hospitalización entre la risperidona inyectable y el aripiprazol oral no mostró diferencias significativas entre ambos antipsicóticos⁽²⁴⁾. Otras investigaciones tampoco han concluido que los antipsicóticos inyectables sean mejores que los orales para prevenir las recaídas^(22,23,25). Si es cierto, que en el metaanálisis publicado por Kishimoto⁽²²⁾, al analizar de forma individual el grupo de los inyectables, la flufenazina inyectable se asoció a menor hospitalizaciones. De igual manera, sucedió en un estudio observacional⁽²³⁾, en el que en líneas generales los antipsicóticos inyectables y los orales no mostraron diferencias en cuanto a recaídas, pero de manera individual, los pacientes en tratamiento con haloperidol inyectable tuvieron menor proporción de hospitalizaciones.

La bibliografía existente a cerca de la superioridad de los LAI sobre los OAP es muy divergente. Nuestros hallazgos discrepan de algunos estudios de cohortes retrospectivos, es decir, con diseño similar al nuestro. Si bien estas investigaciones difieren de la nuestra en que el periodo de observación de los pacientes era menor (30⁽¹⁹⁾, 12⁽²⁶⁾ y 6 meses⁽¹¹⁾). Por otro lado, es posible que las disimilitudes puedan deberse a que controlamos las variables de consumo de sustancias, a diferencia de otros estudios donde no se tuvieron en cuenta^(19,26) los posibles factores de confusión o no informan al respecto. Se ha visto que el consumo de drogas se asocia con la recaída y el empeoramiento de la clínica, por lo que estas podrían actuar como factor de confusión⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. De igual manera, este fundamento podría responder a la diferencia con el ensayo clínico realizado por Kenneth L. Subotnik⁽²⁰⁾, donde uno de los criterios de exclusión aplicados fue el abuso de sustancias. Eliminar de la muestra a esta población, limita la extrapolación de resultados a la población general de personas con

esquizofrenia, donde se estima una prevalencia de consumo de sustancias hasta del 50%⁽²⁷⁾.

Basándonos en que las personas con trastorno de abuso de sustancias presentan peor evolución clínica y un riesgo aumentado de sufrir recaídas^(16,17), podríamos explicar la asociación entre el consumo de drogas y las visitas a urgencias encontrada en nuestra población. Sin embargo, no observamos que el consumo de alcohol aislado estuviera relacionado de manera independiente con las urgencias. Esto podría deberse a que el alcoholismo crónico es un problema prevalente pero que genera menos trastornos de conducta o clínica psicopatológica tributaria de recibir asistencia en urgencias^(28,29).

Es importante tener en cuenta que al tratarse de un estudio observacional lleva inherentes ciertas limitaciones que pueden influir en los hallazgos. Nuestros pacientes no fueron asignados aleatoriamente a un fármaco, sino que su prescripción fue consensuada entre médico y paciente en función de las características y necesidades de cada enfermo. El ensayo clínico aleatorizado es el estudio que cuenta con una mayor validez interna en cuanto a diseño, si bien la validez externa es muy limitada, porque generalmente usa poblaciones con características que no se asemejan a la realidad de los pacientes atendidos en la práctica clínica real. En este caso, llevar a cabo un estudio basado en las preferencias de los pacientes incrementa la validez externa del estudio a expensas de las limitaciones derivadas de la ausencia de aleatorización. Por otro lado, al recabar la información a partir de historias clínicas, no pudimos valorar la adherencia terapéutica de los pacientes, lo cual pudo haber actuado como un factor de confusión. Se ha visto que la no adherencia al tratamiento es el principal desencadenante de la recaída, llegándose a observar diferencias considerables de recaída entre pacientes no adherentes y adherentes⁽¹⁶⁾.

Un punto débil de nuestro estudio es que el principio activo más empleado no fue el mismo en ambos grupos (LAI vs OAP). Esto podría suponer una dificultad para discernir si las hospitalizaciones y asistencias a urgencias observadas se deben a la vía de administración del antipsicótico o a los principios activos.

A pesar de poseer limitaciones, lo relevante de nuestro estudio y diferente de algunas publicaciones, es que incluimos pacientes en tratamiento con cualquier principio activo, tanto en el grupo de los antipsicóticos orales como en el de los inyectables. Por otro lado, establecimos un periodo de observación con una duración adecuada teniendo en cuenta que la esquizofrenia es una enfermedad crónica, de tal manera que nos permitiera detectar el mayor número de recaídas. Numerosos estudios sobre las recaídas tienen en cuenta periodos de seguimiento breves, que pueden no ser significativos teniendo en cuenta la realidad clínica de la enfermedad.

Basándonos en nuestros hallazgos y en los de las bibliografías existentes, aún es necesario ampliar las líneas de investigación sobre si los antipsicóticos inyectables son realmente más efectivos que los antipsicóticos orales para disminuir las recaídas o simplemente se trata de una alternativa más, que pueda ser útil en determinados casos o si el paciente así lo prefiere.

5. CONCLUSIONES

1. Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada no fueron superiores a los antipsicóticos orales en la disminución de las hospitalizaciones en pacientes con esquizofrenia.
2. No se observaron discrepancias de asistencias a urgencias entre los pacientes con antipsicótico inyectable y los pacientes con antipsicótico oral al controlar los factores de confusión.
3. El consumo de alcohol no se relaciona de manera independiente con una mayor asistencia a urgencias.
4. Los pacientes consumidores de drogas frecuentaron más las urgencias que los no consumidores, apreciándose una relación de manera independiente entre el consumo de drogas y las visitas a urgencias.

6. ANEXOS

6.1. Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos

VARIABLE	TIPO	CÓDIGO
Edad	Cuantitativa Discreta	Numérico
Edad de diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Numérico
Nivel educativo	Cualitativa Ordinal	1: Analfabeto 2: Primaria 3: Secundaria 4: Bachillerato 5: Universidad
Núcleo de convivencia	Cualitativa Nominal Politómica	1: Vive solo 2: Familia de origen 3: Familia propia 4: Vivienda tutelada
Estado civil	Cualitativa Nominal Politómica	1: Soltero 2: En pareja 3: Divorciado 4: Viudo
Género	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Mujer 2: Hombre
Ocupación laboral	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: SÍ 2: NO
Consumo de cannabis	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: SÍ 2: NO
Consumo de alcohol	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: SÍ 2: NO
Consumo de tabaco	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: SÍ 2: NO
Consumo de cocaína	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: SÍ 2: NO
Consumo de otras drogas	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: SÍ 2: NO

VARIABLE	TIPO	CÓDIGO
Vía de antipsicótico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Oral 2: Inyectable
Visitas a urgencias	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Sí 2: NO
Hospitalizaciones	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Sí 2: NO
Comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Sí 2: NO
Comorbilidad asociada	Cualitativa Nominal Politómica	1: Distimia 2: Depresión 3: Ansiedad 4: Abuso de sustancias 5: TOC 6: Trastorno de la personalidad 7: Personalidad Cluster B 8: Personalidad Cluster C 9: Trastorno esquizoide límite 10: Trastorno adaptativo 11: Rasgos disfuncionales de la personalidad 12: Trastorno disociativo

VARIABLE	TIPO	CÓDIGO
Principio activo	Cualitativa Nominal Politómica	1: Aripiprazol 2: Risperidona 3: Palmitato de paliperidona 4: Lurasidona 5: Acetato de zuclopentixol 6: Olanzapina 7: Clozapina 8: Haloperidol 9: Quetiapina 10: Amisulprida 11: Ziprasidona 12: Cariprazina

6.2. Anexo 2: Dictamen favorable del comité de ética de la investigación con medicamentos



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Antonio Martínez Lorente, Titular Jefe de la Secretaría Técnica y D. Carlos Marqués Espí, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Elche-Vinalopó

CERTIFICAN:

Que este CEIm, en su reunión de fecha 25/01/2024 ha revisado la documentación aportada por el Promotor del estudio, ha decidido emitir:

DICTAMEN FAVORABLE

A la propuesta, para el estudio (CÓDIGO: CEImHUV 2023.056)

Título completo del estudio: Estudio de eficacia en la prevención de recaídas entre antipsicóticos orales e inyectables de liberación prolongada en pacientes con esquizofrenia.

Nº EudraCT: N/A

Código del protocolo: TFG.NNC.2024

Nombre del promotor: Servicio de Psiquiatría

Protocolo: Versión 1

HIP y CI principal: N/A

Investigador Principal: Virginia Pérez Maciá

Servicio: Psiquiatría

Centro: Hospital Universitario de Vinalopó

Además, hace constar que el estudio cumple con el DISEÑO METODOLÓGICO, el MARCO ÉTICO y la REGULACIÓN en base a los siguientes puntos:

1. El estudio/proyecto/ensayo cumple los criterios establecidos en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantías de los Derechos Digitales, así como en el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y la libre circulación de estos datos.
2. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIm sea válida.
3. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
4. Se cumplen los preceptos éticos formulados en el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
5. Asimismo, hacemos constar que NO existe contraprestación económica para el centro y los investigadores.
6. Además, este comité recuerda al Promotor la obligación, en el caso de que se trate de un estudio prospectivo, de realizar el registro del estudio en una base de datos de acceso público antes de reclutar el primer paciente, así como el seguimiento del estudio de acuerdo a la legislación vigente.
7. Que el comité tanto en su composición como en sus PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95); con el RD 1090/2015 así como la normativa autonómica en materia de investigación aplicable de la Comunitat Valenciana; y su composición actual es la indicada en el Anexo I.
8. Consideraciones generales del estudio: NINGUNA

Lo que firmo en Elche, a 7 de febrero de 2024.

CARLOS
DOMINGO]
MARQUES]
ESPI
Firmado digitalmente por
CARLOS DOMINGO]
MARQUES]ESPI
Fecha: 2024.02.07
09:50:22 +01'00'
Presidente del CEIm

ANTONIO]
MARTINEZ]
LORENTE
Firmado digitalmente por
ANTONIO]MARTINEZ]
LORENTE
Fecha: 2024.02.07 10:20:26
+01'00'
Titular Jefe de la Secretaría Técnica del
CEIm

Página 1 de 2

**Anexo I
COMPOSICIÓN DEL CEIm**

Presidente:

- Carlos Marqués Espí (Licenciado en Derecho/ DPO certificado esquema AEPD/Miembro del Comité de Bioética)

Vicepresidente:

- Gonzalo Ros Cervera (Médico)

Secretario:

- Antonio Martínez Lorente (Médico)

Vocales:

- Angel Raso Raso (Farmacéutico Especialista Hospital)
- Joaquín Quiles (Miembro Lego no vinculado laboralmente a los centros)
- Ana Maestre Peiró (Médico)
- Jose Fernández de Maya (Enfermero)
- Angélica Valderrama Rodríguez (Farmacólogo Clínico)
- María Isabel Pérez Soto (Médico)
- Lucía Ojea Cárdenas (Farmacéutico Especialista Atención Primaria)
- Guillermo Diego Marin Hargreaves (Médico Cirugía General)
- Fernando Román Fuentes (Médico de Atención Primaria)
- M^a Amparo Santamaría Ortiz (Médico)

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de evaluación de algún estudio del que algún integrante del equipo investigador forme parte de este CEIm, este se ausentará durante la deliberación y votación del mismo.

**Anexo II
CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES Y COLABORADORES**

Título completo del estudio: Estudio de eficacia en la prevención de recaídas entre antipsicóticos orales e inyectables de liberación prolongada en pacientes con esquizofrenia.

Nº EudraCT: N/A

Código del protocolo: TFG.NNC.2024

Nombre del promotor: Servicio de Psiquiatría

Protocolo: Versión 1

HIP y CI principal: N/A

Investigador Principal: Virginia Pérez Maciá

Servicio: Psiquiatría

Centro: Hospital Universitario de Vinalopó

Investigadores Colaboradores:

- Nerea Nicolás Carbonell (Alumna de 6º Medicina de la UCAM)

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hasan A, Falkai P, Lehmann I, Gaebel W. Schizophrenia. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(24):412-29.
2. Cristarella T, Castillon G, Nepveu J, Moride Y. Impact of schizophrenia relapse definition on the comparative effectiveness of oral versus injectable antipsychotics: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10(1):e00915.
3. Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. Schizophrenia. *BMJ Clin Evid.* 2012;2012:1007.
4. Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ.* 2007;335(7610):91-5.
5. La esquizofrenia - Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) [Internet]. [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia>
6. Simon GE, Stewart C, Yarborough BJ, Lynch F, Coleman KJ, Beck A, et al. Mortality Rates After the First Diagnosis of Psychotic Disorder in Adolescents and Young Adults. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(3):254-60.
7. Orellana G, Rodríguez M, González N, Durán E, Orellana G, Rodríguez M, et al. Esquizofrenia y su asociación con enfermedades médicas crónicas. *Rev Médica Chile.* 2017;145(8):1047-53.
8. Si T, Li N, Lu H, Cai S, Zhuo J, Correll CU, et al. Impact of paliperidone palmitate one-month formulation on relapse prevention in patients with schizophrenia: A post-hoc analysis of a one-year, open-label study stratified by medication adherence. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2018;32(6):691-701.
9. Latorre V, Papazacharias A, Lorusso M, Nappi G, Clemente P, Spinelli A, et al. Improving the “real life” management of schizophrenia spectrum disorders by LAI antipsychotics: A one-year mirror-image retrospective study in community mental health services. *PLoS ONE.* 2020;15(3):e0230051.
10. Mahlich J, Olbrich K, Wilk A, Wimmer A, Wolff-Menzler C. Hospitalization Rates and Therapy Costs of German Schizophrenia Patients Who are Initiated on Long-Acting Injectable Medication: A Mirror-Image Study. *Clin Drug Investig.* 2020;40(4):355.
11. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, Stoddard J, Doshi JA. Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(9):10.18553/jmcp.2015.21.9.754.
12. Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I, Nguyen H, Lafeuille MH, Benson C, et al. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2021;35(5):469-81.

13. Alphas L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-World Outcomes of Paliperidone Palmitate Compared to Daily Oral Antipsychotic Therapy in Schizophrenia: A Randomized, Open-Label, Review Board-Blinded 15-Month Study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):16960.
14. Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, Hsiao J, Kopelowicz A, Lauriello J, et al. Comparison of SGA Oral Medications and a Long-Acting Injectable SGA: The PROACTIVE Study. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):449-59.
15. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127(1):83-92.
16. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12:32.
17. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):116-28.
18. huang GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234-58.
19. Lafeuille MH, Laliberté-Auger F, Lefebvre P, Frois C, Fastenau J, Duh MS. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):221.
20. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Helleman GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):822-9.
21. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, Olfson M, Kane JM, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull*. 2018;44(3):603-19.
22. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):192-213.

23. Huang SS, Lin CH, Loh EW, Yang H yu, Chan CH, Lan TH. Antipsychotic Formulation and One-Year Rehospitalization of Schizophrenia Patients: A Population-Based Cohort Study. *Psychiatr Serv.* 2013;64(12):1259-62.
24. Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J, Bossie CA, Alphs L. A Prospective Study Comparing the Long-term Effectiveness of Injectable Risperidone Long-acting Therapy and Oral Aripiprazole in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Edgmont.* 2010;7(11):23-31.
25. Liu CC, Shan JC, Chiang CL, Hsieh MH, Liu CM, Chien YL, et al. Initiating long-acting injectable antipsychotics during acute admission for patients with schizophrenia – A 3-year follow-up. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(6):539-45.
26. Chan HW, Huang CY, Feng WJ, Yen YC. Risperidone long-acting injection and 1-year rehospitalization rate of schizophrenia patients: A retrospective cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(8):497-503.
27. Winklbaaur B, Ebner N, Sachs G, Thau K, Fischer G. Substance abuse in patients with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):37-43.
28. Barrowclough C, Eisner E, Bucci S, Emsley R, Wykes T. The impact of alcohol on clinical outcomes in established psychosis: a longitudinal study. *Addiction.* 2014;109(8):1297-305.
29. Cheryl D. Swofford BW Geri Scheller Gilkey, Andrew H Miller, Mance R. Double Jeopardy: Schizophrenia and Substance Use. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2000;26(3):343-53.

8. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Proporción de principios activos y tipo de comorbilidad psiquiátrica asociada en la población de estudio

Principio activo, n (%)	
Aripiprazol	60 (20,3)
Risperidona	28 (9,5)
Palmitato de paliperidona	132 (44,7)
Lurasidona	1 (0,3)
Acetato de zuclopentixol	21 (7,1)
Olanzapina	24 (8,1)
Clozapina	20 (6,8)
Haloperidol	2 (0,7)
Quetiapina	1 (0,3)
Amisulpirida	3 (1)
Ziprasidona	2 (0,7)
Cariprazina	1 (0,3)
Tipo de comorbilidad, n (%)	
Ninguna	238 (80,6)
Distimia	2 (0,7)
Depresión	6 (2)
Ansiedad	22 (7,5)
Abuso de sustancias	2 (0,7)
TOC	9 (3,1)
Trastorno de la personalidad	6 (2)
Personalidad Cluster B	2 (0,7)
Personalidad Cluster C	2 (0,7)
Trastorno esquizoide límite	1 (0,3)
Trastorno adaptativo	2 (0,7)
Rasgos disfuncionales de la personalidad	3 (1)

Tabla 2: Comparativa de los pacientes con LAI y pacientes con OAP

VARIABLES	LAI (n=173)	OAP(n=122)	VALOR P
Edad, años ± DE	51,58 ± 12,26	48,38 ± 11,65	0,389
Edad media de diagnóstico, años ± DE	22,32 ± 5,64	22,8 ± 6,25	0,215
Género, n (%)			
Femenino	44 (25,4)	52 (42,6)	0,002
Masculino	129 (74,6)	70 (57,4)	
Ocupación laboral, n (%)			
Sí	27 (15,6)	31(25,4)	0,037
NO	146 (84,4)	91 (74,6)	
Núcleo de convivencia, n (%)			
Vive solo	34 (19,7)	17 (13,9)	<0,001
Familia de origen	118 (68,2)	67 (54,9)	
Familia propia	14 (8,1)	32 (26,2)	
Vivienda tutelada	7 (4)	6 (4,9)	
Nivel educativo, n (%)			
Analfabeto	7 (4)	12 (9,8)	0,173
Primaria	52 (30,1)	26 (21,3)	
Secundaria	77 (44,5)	53 (43,3)	
Bachillerato	29 (16,8)	25 (20,5)	
Universidad	8 (4,6)	6 (4,9)	
Estado civil, n (%)			
Soltero	138 (79,8)	78(63,9)	0,003
En pareja	14 (8,1)	28(23)	
Divorciado	15(8,7)	11(9)	
Viudo	6(3,5)	5(4,1)	
Consumo de cannabis, n (%)			
Sí	34 (19,7)	8 (6,6)	0,002
No	139 (80,3)	114 (93,4)	
Consumo de alcohol, n (%)			
Sí	38 (22)	10 (8,2)	0,002
No	135 (78)	112 (91,8)	
Consumo de cocaína, n (%)			
Sí	25 (14,5)	6 (4,9)	0,009
No	148 (85,5)	116 (95,1)	
Consumo de tabaco, n (%)			
Sí	88 (50,9)	29 (23,8)	<0,001
No	85 (49,1)	93 (76,2)	
Consumo de drogas, n (%)			
Sí	21 (12,1)	1 (0,8)	<0,001
No	152 (87,9)	121 (99,2)	
Comorbilidad mental, n (%)			
Sí	31 (17,9)	25 (20,5)	0,579
No	142 (82,1)	97 (79,5)	

VARIABLES	LAI (n=173)	OAP(n=122)	VALOR P
Tipo de comorbilidad, n (%)			0,581
Ninguna	141 (81,5)	97 (79,5)	
Distimia	1 (0,6)	1 (0,8)	
Depresión	4 (2,3)	2 (1,6)	
Ansiedad	10 (5,8)	12 (9,8)	
Abuso de sustancias	2 (1,2)	0 (0)	
TOC	6 (3,5)	3 (2,5)	
Trastorno de la personalidad	4 (2,3)	2 (1,6)	
Personalidad Cluster B	1 (0,6)	1(0,8)	
Personalidad Cluster C	2 (1,2)	0 (0)	
Trastorno esquizoide límite	1 (0,6)	0 (0)	
Trastorno adaptativo	0 (0)	2 (1,6)	
Rasgos disfuncionales de la personalidad	1 (0,6)	2 (1,6)	
Principio activo, n (%)			<0,001
Aripiprazol	35 (20,2)	25 (20,5)	
Risperidona	3 (1,7)	25 (20,5)	
Palmitato de paliperidona	115 (66,5)	17 (13,9)	
Lurasidona	0 (0)	1 (0,8)	
Acetato de zuclopentixol	19 (11)	2 (1,6)	
Olanzapina	0 (0)	24 (19,7)	
Clozapina	1 (0,6)	19 (15,6)	
Haloperidol	0 (0)	2 (1,6)	
Quetiapina	0 (0)	1 (0,8)	
Amisulpirida	0 (0)	3 (2,5)	
Ziprasidona	0 (0)	2 (1,6)	
Cariprazina	0 (0)	1 (0,8)	

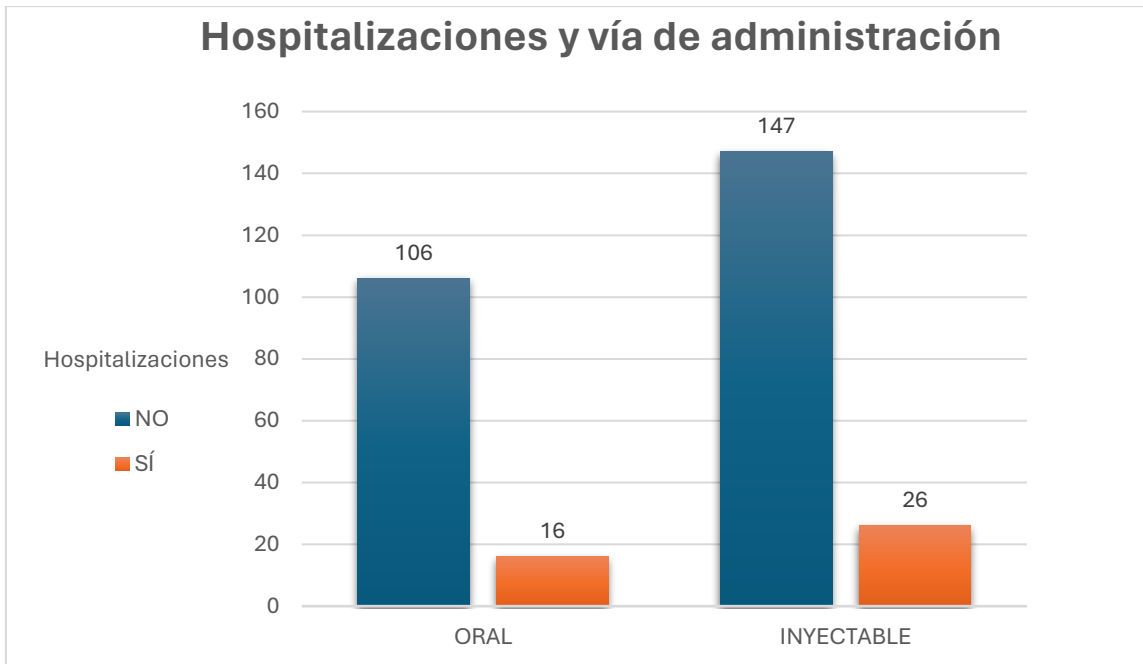


Figura 1: Comparativa de hospitalizaciones entre los pacientes con antipsicótico inyectable y pacientes con antipsicótico oral

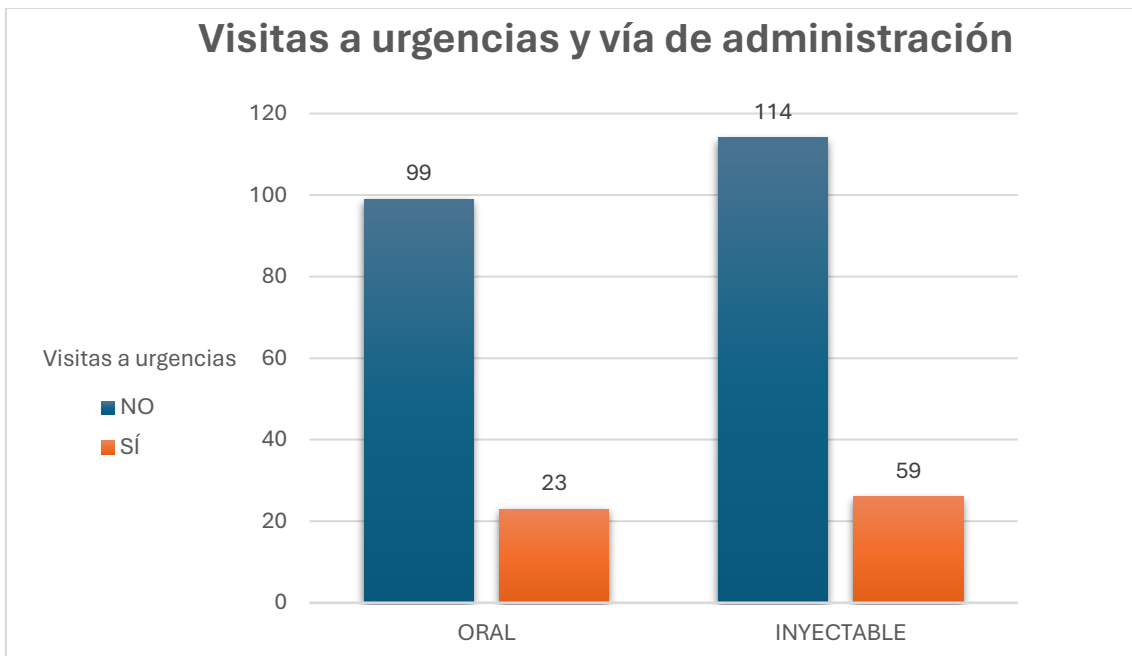


Figura 2: Comparativa de visitas a urgencias entre pacientes con antipsicótico inyectable y pacientes con antipsicótico oral

