Unidad de Agudos: tratamientos antipsicóticos y de larga duración y criterios de calidad para la reducción de riesgos y mortalidad

Acute Unit: antipsychotic and long-term treatments, and quality criteria to reduce risks and mortality

Vicente Tordera-Tordera*

Unidad de Hospitalización Psiquiátrica, Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, Valencia, España

Resumen

Los antipsicóticos son el tratamiento de elección para el paciente con esquizofrenia. Tanto los antipsicóticos típicos o de primera generación como los atípicos o de segunda generación son eficaces en los síntomas positivos que presenta el paciente, aunque sus beneficios no son inocuos. Los de primera generación producen más efectos extrapiramidales y discinesia tardía, y los de segunda generación provocan mayor ganancia de peso y posibles efectos cardiovasculares. En este artículo se revisa brevemente las características de estos fármacos y el posible aumento del riesgo de mortalidad a corto y largo término relacionada con su uso frente a los riesgos de no tratar. Por otro lado, la aparición de los antipsicóticos inyectables de larga duración supone un cambio en los hábitos de prescripción. Su implementación y uso desde el inicio de la enfermedad, y su influencia en los criterios de calidad en nuestra labor asistencial en la sala de agudos nos abocan a nuevos retos en nuestra práctica diaria.

Palabras claves: Psicofármacos. Antipsicóticos. Mortalidad. Criterios de calidad.

Abstract

Antipsychotics are the treatment of choice for the patient with schizophrenia. Both typical or first-generation antipsychotics, as well as atypical or second-generation antipsychotics, are specific to the positive symptoms that the patient presents, although their benefits are not harmless. Those of the first generation produce more extrapyramidal effects and tardive dyskinesia, and those of the second generation cause greater weight gain and possible cardiovascular effects. This article briefly reviews the characteristics of these drugs and the possible increase in the risk of short-and long-term mortality related to their use versus the risks of no treatment. On the other hand, the appearance of long-lasting injectable antipsychotics implies a change in prescription habits. Its implementation and use since the beginning of the disease, as well as its influence on the quality criteria in our assisting job within the acute unit, offer us new challenges in our daily practice.

Key words: Psychopharmaceuticals. Antipsychotics. Mortality. Quality criteria.

Correspondencia:

*Vicente Tordera-Tordera

E-mail: tordera2@hotmail.com

1138-7165/© 2019 P. Permanyer. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-09-2019

Fecha de aceptación: 01-11-2019

DOI: 10.24875/RPSIC.M19000002

Disponible en internet: 09-12-2019

Revis Psicofarmacol. 2019;5(1):25-33

www.revisionesenpsicofarmacologia.com

Introducción

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud del año 2013, los problemas mentales en Europa afectan al 25% de la población cada año¹, y la previsión es que serán la segunda causa de incapacidad en el año 2020².

La psicofarmacología es una disciplina compleja, cuyo objetivo es modular las emociones humanas, el comportamiento y otros procesos cognitivos complejos.

En sus inicios la clorpromazina representó, en la década de 1950, el inicio de la psicofarmacología moderna³. En esa época, además de la clorpromazina, que fue el primer antipsicótico, se desarrollaron otros fármacos como los ansiolíticos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos³. No fue hasta la década de 1990 cuando se produjo un importante avance en la psicofarmacología con la aparición de los primeros antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina), con menos efectos extrapiramidales, si bien posteriormente se observó que no se mejoraba el perfil de seguridad³.

Esta evolución en la psicofarmacología influyó enormemente en la asistencia clínica de los pacientes, en la metodología de la investigación clínica (principalmente de instrumentos de medida), en la reducción del número de pacientes ingresados y en los días de hospitalización⁴. A pesar de ello es evidente que siguen existiendo problemas en el tratamiento de estos pacientes; se necesitan fármacos más eficaces, más rápidos y específicos y con mínimos efectos secundarios⁴.

Antipsicóticos (neurolepticos)

Empleados principalmente como método de control de las crisis psicóticas, este grupo de psicofármacos eran antiguamente denominados tranquilizantes mayores debido al nivel de sedación que causaban inicialmente.

Todos los antipsicóticos tienen un mecanismo de acción común entre ellos que es actuar como antagonistas de los receptores dopaminérgicos cerebrales⁵. Algunos presentan otras propiedades adicionales, como el antagonismo de los receptores de serotonina-dopamina y/o el agonismo parcial dopaminérgico. En función de este mecanismo de acción, se clasifican como antipsicóticos típicos (convencionales o de primera generación) y antipsicóticos atípicos (o de segunda generación)⁵.

Antipsicóticos de primera generación/ típicos

Además de la clorpromazina, existe una gran cantidad de fármacos antipsicóticos clásicos que se clasifican en diferentes familias y cuya actividad se basa en el bloqueo de los receptores de dopamina D2. Aparte de su eficacia sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia y trastornos psicóticos, pueden provocar importantes efectos adversos que en muchas ocasiones obligan a abandonar la medicación^{4,6}.

Uno de los efectos adversos que presentan los antipsicóticos y que tiene mayor incidencia en los pacientes es la aparición de efectos motores extrapiramidales, que pueden ser agudos o a largo plazo, siempre acompañados de síntomas motores objetivos y mentales subjetivos. Este efecto se considera la principal causa de abandono del tratamiento^{4,6}.

Entre las reacciones agudas se puede observar acatisia (en el 25% de los pacientes), que puede aparecer a las pocas horas o días de iniciar el tratamiento, la distonía aguda y los síntomas parkinsonianos, que ocurren en el 50% de los pacientes⁴.

También pueden producir reacciones extrapiramidales tardías como la discinesia tardía, que es dependiente del tiempo y de la dosis^{4,6}. El riesgo estimado de discinesia tardía con los antipsicóticos de primera generación es del 3-5% por año de exposición (al menos durante los primeros cinco años) y es menor con los de segunda generación, siendo estos los fármacos de primera línea como tratamiento de mantenimiento para reducir el riesgo de discinesia tardía⁷. Otros síntomas asociados al tratamiento crónico son la distonía tardía y la acatisia tardía⁴. En resumen, los antipsicóticos típicos, en general, interfieren con las funciones motoras normales además de producir alteraciones endocrinológicas⁵.

En general, los antipsicóticos clásicos son poco eficaces en el manejo de los síntomas negativos que presentan estos pacientes. Su aparición y uso constituyen un avance innegable, pero en la actualidad se encuentran claramente superados por los antipsicóticos atípicos.

Se han realizado diversos estudios y metaanálisis comparando la eficacia y la tolerabilidad de los antipsicóticos de primera generación frente a los de segunda generación. Uno de ellos incluyó 149 pacientes (69 con antipsicóticos de primera generación y 80 pacientes con los de segunda generación) tratados durante 24 semanas y en los que se valoró su efecto en la calidad de vida mediante la escala SF-36. La

Tabla 1. Afinidad receptora de los receptores de los atípicos

Perfil receptora de los principales fármacos antipsicóticos, afinidad por receptores <i>in vitro</i> : valores Ki (nM)												
	D1	D2	D3	D4	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	5-HT3	$\alpha 1$	$\alpha 2$	Musc	Hist H1
Antipsicóticos típicos												
Hal	14,9	0,8	-	2,5	2548	28,3	1.514	49.495	7,3	1.584	575	> 750
Flu	0,7	0,5	-	-	1903	5,7	161	> 5.000	8,5	119	199	19,1
Antipsicóticos atípicos												
Clz	53,5	44,6	-	21,5	712	4,0	5,1	44,1	3,7	50,7	1,0	16,9
Ser	11,5	0,6	-	10,5	2.152	0,2	0,5	9.404	1,4	277	261	440
Ris	20,6	0,4	-	12,5	767	0,4	6,4	> 10.000	0,7	1,8	679	88
Olz	10,3	2,1	-	16,5	1.173	1,9	2,8	40,0	7,3	143	2,1	5,7
Zip	9,5	2,8	-	14,0	7,0	0,3	0,6	-	1,9	-	> 10.000	47
Que	387	69	-	> 500	1.655	82	1.514	9.899	4,5	1.108	1.514	20,5
Ami	<	4,4	5,1	>	>	500	500	>	500	>	>	>
Ari	265	0,45	0,8	44	4,4	3,4	15	150	47	791	>	>
Pal	25	0,4	-	12,5	767	400	1,4	> 10.000	7	5	600	10

Hal: haloperidol; Flu: flufenacina; Clz: clozapina; Ser: sertindol; Ris: risperidona; Olz: olanzapina; Zip: ziprasidona; Que: quetiapina; Ami: amisulprida; Ar: aripiprazol; Pal: paliperidona.

Adaptada de Pérez Escudero, et al., 2010¹⁰.

puntuación de calidad de vida medida con la escala SF-36 fue significativamente mayor en los pacientes tratados con los de segunda generación comparado con los de primera⁸.

Un reciente metaanálisis para valorar el riesgo de discinesia tardía en pacientes tratados con antipsicóticos incluyó 57 estudios clínicos representando 32 grupos tratados con antipsicóticos de primera generación y 86 grupos tratados con los de segunda generación. Los resultados mostraron que la incidencia anual de discinesia tardía en el grupo tratado con primera generación fue del 6,5%, mientras que en el grupo de segunda generación fue del 2,6%, y tanto el riesgo de discinesia tardía como los índices anualizados fueron significativamente menores con los de segunda que con los de primera generación⁹.

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos se sintetizaron para ser más eficaces sobre los síntomas negativos, mejorar la tolerabilidad y provocar menos extrapiramidalismo⁴. En general se ha demostrado que reducen la confusión y la agitación en los pacientes psicóticos, mejorando además la actividad psicomotora y la afectación conductual y cognitiva⁴.

Los antipsicóticos pueden actuar sobre distintos receptores, lo que está relacionado con su eficacia y también con la aparición de efectos secundarios⁴ (Tablas 1 y 2).

Los atípicos sí tienen la capacidad de bloquear los receptores serotoninérgicos 5-HT2A, lo que produciría menos efectos extrapiramidales. Con algunos antipsicóticos se ha observado sedación, somnolencia y aumento de peso, producidos como consecuencia del bloqueo de los receptores histaminérgicos (H1).

El aumento de peso es una cuestión a tener en cuenta, ya que aumenta el riesgo cardiovascular^{4,7} y se ha relacionado además con la falta de cumplimiento. Este incremento de peso es distinto en función del atípico utilizado, aunque se ha observado que el sexo femenino es un predictor de aumento ponderal después de un tratamiento prolongado con atípicos¹². Un estudio danés sobre el riesgo de diabetes con antipsicóticos comparó a casi 350.000 pacientes tratados con antipsicóticos y casi 1,5 millones de individuos sin tratamiento y concluyó que el riesgo relativo de aumentar el peso y posteriormente presentar diabetes era de 1,53 en los pacientes que utilizaron los de primera generación y de 1,32 en los que utilizaron los de segunda¹³. Además, también concluyeron que el riesgo aumenta en función de la duración del tratamiento, así como con el uso de polifarmacia.

Tabla 2. Intensidad de la afinidad receptora de los principales antipsicóticos

Receptor	Ziprasidona	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Clozapina	Aripiprazol
D2	++++	++++	++	+	+	++++
5-HT2A	+++++	+++++	++++	+	++++	++++
5-HT2C	+++++	++++	++++	-	++	++
5-HT1A	++++	+	-	+	+	++++
5-HT1D	++++	+	+	-	-	-
Alfa1-adrenérgico	++	++++	++	++	++++	++
M1	-	-	++++	++	++++	-
H1	++	++	++++	++++	++++	++

Adaptada de Landa Contreras, et al., 2011¹¹.

Tabla 3. Efecto terapéutico y efectos adversos de los antipsicóticos en función del receptor bloqueado

Receptor bloqueado	Efecto terapéutico	Efecto adverso
D2	Mejora síntomas psicóticos positivos	Extrapiramidalismo Efectos endocrinológicos
Colinérgico muscarínico (M)	Reducción síntomas extrapiramidales	Visión borrosa Hipertensión intraocular Sequedad de boca Taquicardia sinusal Estreñimiento Retención urinaria Alteraciones de la memoria
5-HT2	Mejoría de los síntomas negativos Reducción extrapiramidalismo	Hipotensión ¿? Somnolencia ¿?
H1	Sedación	Sedación/somnolencia Aumento de peso Efectos depresores centrales
Alfa1-adrenérgico	Ansiolisis	Hipotensión ortostática Taquicardia

Adaptada de Álamo, et al., 2004⁴.

El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 , tanto de los clásicos como de los atípicos, aunque en distinta intensidad, se han relacionado con problemas eyaculatorios y con hipotensión ortostática y en ancianos esta última puede provocar inestabilidad y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas por caídas⁴.

También se han observado anomalías electrocardiográficas como el alargamiento del intervalo QT^{4,5,7}, constatándose que el sexo femenino es un predictor del fenómeno de alargamiento del QT, ya que las mujeres tienen una probabilidad 3,6 veces mayor de presentar este alargamiento que los hombres¹² (Tabla 3).

En un metaanálisis publicado en 2013 de los estudios en los que se incluyeron pacientes en su primer

episodio de esquizofrenia tratados con antipsicóticos de primera o de segunda generación, se observó que los de segunda generación presentaron mayor eficacia que los de primera en la permanencia en el tratamiento al tiempo que presentaban menos síntomas extrapiramidales, aunque también constataron mayor aumento de peso y cambios metabólicos con los de segunda generación comparado con los de primera¹⁴.

Antipsicóticos de larga duración

En los pacientes con esquizofrenia, la falta de adherencia a la medicación es frecuente y en función de las series oscila entre el 20 y el 89%¹⁵. Los antipsicóticos

de larga duración (ALD) son una opción en el manejo de la esquizofrenia, asumiendo que la eficacia de la molécula es la misma administrada de forma oral que en forma inyectable¹⁶. Una de las principales ventajas de los ALD para el paciente es no tener que estar pendiente de la toma diaria de la medicación oral, y de esta forma mejorar el cumplimiento, disminuyendo además el riesgo de recaída por abandono del tratamiento^{16,17}. Para el médico también significa una ventaja, ya que no deberá estar pendiente de la adherencia al tratamiento, lo cual ayudará a conocer si existen problemas de respuesta al fármaco en caso de no mejoría del cuadro clínico¹⁶. A pesar de estas ventajas para médico y paciente, los ALD están infrutilizados por muchas razones, como el poco conocimiento sobre ellos por parte del médico, falsas percepciones sobre la eficacia y seguridad de los inyectables, y la percepción negativa que tienen de ellos algunos pacientes^{17,18}.

Entre los factores relacionados con el paciente, se ha indicado que la experiencia previa con otros tratamientos inyectables y el tipo de antipsicótico utilizado, la fase clínica de la enfermedad y el tipo de información proporcionada al paciente o la ausencia de esta parece que tienen un importante efecto en la aceptación del inyectable¹⁹. Además, algunos pacientes asocian el inyectable a pérdida de autonomía respecto al tratamiento y mayor estigma de la enfermedad, siendo esta última percepción totalmente inversa en el médico, que considera que causa menos estigma¹⁹.

Respecto a los posibles factores relacionados con el médico, se ha señalado la falta de experiencia y el mayor coste de la medicación, sin acreditarse de forma objetiva los costes de una politerapia o de una medicación prescrita pero no aplicada, por no hablar de los costes indirectos de un deficitario control de la enfermedad. Por otro lado, la actitud de los psiquiatras respecto a utilizar inyectables es más positiva cuanto mayor experiencia de uso tienen¹⁹.

Sin embargo, la actitud de los familiares frente a los tratamientos de larga duración, dado que en muchas ocasiones observan la falta de adherencia del paciente al tratamiento, son en general más positivos respecto a su uso¹⁹. Esto ahonda en la importancia del ambiente familiar para conseguir una buena adherencia al tratamiento¹⁹.

Una reciente encuesta realizada entre pacientes tratados con antipsicóticos orales o ALD, demostró que los pacientes tratados con ALD preferían esta opción terapéutica y mostraban una importante satisfacción con ella, siendo las principales ventajas comentadas por los pacientes el no tener que recordar diariamente

la medicación, no tener que ingerir cada día una pastilla o no tener que estar pendientes de llevar la medicación cuando se viaja¹⁸.

Un metaanálisis publicado recientemente en el que se valoraba la eficacia y seguridad de los ALD comparado con los orales indicó que los pacientes tratados con ALD presentaban menor índice de recaída y menos días de hospitalización²⁰.

TRATAMIENTO DE PRIMEROS EPISODIOS

La prevención de recaídas durante los primeros años de la enfermedad tiene un impacto crítico en los resultados de la esquizofrenia²¹. El retraso en la detección y el tratamiento del primer episodio psicótico se asocia con una recuperación menor y más lenta, así como con un riesgo mayor de recaídas²², y el adecuado cumplimiento terapéutico es la variable pronóstica más importante para la remisión sintomática, la prevención de recaídas y la mejora en la calidad de vida del paciente²².

El consenso español sobre la adherencia al tratamiento de la esquizofrenia indica que el tratamiento de primera línea para mejorar la adherencia terapéutica en pacientes ambulatorios con diagnóstico reciente de psicosis son los ALD de segunda generación²³. Por su parte, las guías clínicas de la AFPBN (*Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie*) indican que a pesar de que los antipsicóticos inyectables o de larga duración se han utilizado principalmente en un pequeño grupo de pacientes no cumplidores, con recaídas frecuentes o que ponen en riesgo a otras personas, estos ALD están recomendados como tratamiento de mantenimiento después del primer episodio de esquizofrenia²⁴.

Los ALD proporcionan al paciente un intervalo de dosificación más prolongado que las formulaciones orales, y al médico le dan más tiempo para intervenir en caso de problemas de adherencia²⁶. De esta forma, los ALD presentan beneficios relacionados con la adherencia al tratamiento y a su vez una reducción del riesgo de recaída durante las primeras etapas de la enfermedad o en primeros episodios²⁵.

Estas etapas se consideran cruciales en el desarrollo posterior de la enfermedad y existe controversia acerca de si el adecuado tratamiento de larga duración desde el inicio podría ayudar a modificar el pronóstico y evolución de la enfermedad posteriormente.

Existen estudios que demuestran que los pacientes tratados con ALD están más satisfechos con ellos mismos, con su salud y han mejorado el sueño, indicando además mejor calidad de vida^{26,27}. En un estudio de 24

semanas de duración, se demostró que los pacientes que cambiaron el tratamiento con haloperidol por los ALD mejoraron las funciones cognitivas, incluyendo memoria, función ejecutiva, función motora y atención²⁸.

Riesgo de mortalidad de los psicofármacos en la esquizofrenia

En comparación con los pacientes que presentan cualquier otro trastorno psiquiátrico, los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo de mortalidad muy elevado, y comparado con la población general, su esperanza de vida se acorta en 20-25 años²⁹. Un estudio americano realizado de forma retrospectiva con una gran cohorte de pacientes con esquizofrenia de entre 20 y 64 años, reveló que la probabilidad de morir en estos pacientes era 3,5 veces superior a la de la población general, y la principal causa de muerte era por problemas cardiovasculares³⁰.

A pesar de que existe controversia sobre la relación de los antipsicóticos con la mortalidad prematura⁷, parece ser que estos fármacos pueden aumentar la mortalidad cardiovascular al aumentar los factores de riesgo como el peso, el desarrollo de diabetes y de dislipemias²⁹. Sin embargo, en un análisis de la mortalidad de estudios realizados con pacientes psiquiátricos tratados con psicofármacos, se constató que el riesgo de mortalidad estaba asociado al diagnóstico de la enfermedad (3,8 veces en esquizofrenia, 3,15 veces en depresión y 3 veces en trastorno bipolar), pero este no se aumentaba cuando se trataban farmacológicamente comparado con los pacientes que se trataban con placebo³¹. Por otro lado, una revisión más reciente no obtuvo datos concluyentes para relacionar la medicación antipsicótica con el mayor riesgo de mortalidad²⁹.

También se ha valorado el riesgo de mortalidad a corto y largo plazo asociada al uso de antipsicóticos en más de 26.000 pacientes ambulatorios con demencia en una cohorte noruega, comprobando que los antipsicóticos presentan el doble de riesgo de mortalidad que cualquier otro psicofármaco en este tipo de pacientes tanto a corto (30 días) como a largo plazo (6 años)³².

Polifarmacia en psiquiatría

La polifarmacia en psiquiatría es el uso simultáneo de más de un psicofármaco en un mismo paciente, siendo esta práctica muy frecuente³³. Por otro lado, en esquizofrenia la literatura científica indica que es mejor la monoterapia frente a la combinación de fármacos³³. Una

encuesta realizada entre especialistas sobre el uso de polifarmacia antipsicótica indicó que en más del 23% de los casos iniciaban con esta polifarmacia y en el 40% de los casos no intentaron pasar a monoterapia³⁴.

Una revisión sistemática de 89 estudios en los que se incluía la polifarmacia en pacientes con esquizofrenia indicó como factores asociados a esta ser joven y varón, inicio temprano de la enfermedad, mayor duración de esta y mayor gravedad o agudeza³⁵. Además, los pacientes con polifarmacia psiquiátrica presentaron menor mejoría, mayor resistencia al tratamiento, historia de violencia y más síntomas negativos³⁵. La polifarmacia también presenta el riesgo de más efectos secundarios tanto agudos como crónicos, mayor posibilidad de interacciones medicamentosas y mayor posibilidad de incumplimiento terapéutico debido a la complejidad de los distintos regímenes terapéuticos³⁵. Además, también se ha asociado la polifarmacia a una mayor mortalidad en pacientes con esquizofrenia³⁶.

Un estudio de cohortes realizado durante más de 10 años con más de 60.000 pacientes demostró que el tratamiento de la esquizofrenia, aunque sea con polifarmacia, se asocia a un menor riesgo de reingreso hospitalario y de muerte comparado con el no tratamiento³⁷. Por tanto, el funcionamiento ideal a la hora de prescribir y utilizar los antipsicóticos sería la monoterapia, que siempre será preferible a la politerapia, siendo obviamente más peligroso y deteriorante el efecto de no tratar.

Principios generales para la prescripción de psicofármacos^{1,38}

Según diversos autores, existen unos principios básicos a tener en cuenta para la prescripción de un psicofármaco y que se pueden resumir de la siguiente forma^{1,39}:

- Se debe realizar una valoración completa de los síntomas del paciente, así como realizar pruebas necesarias antes de instaurar un tratamiento con psicofármacos.
- Es necesaria la valoración de los riesgos y beneficios que pueda aportar el tratamiento que se pretende instaurar.
- Evitar siempre que sea posible el uso de combinaciones de fármacos y en caso necesario valorar las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos. Se debería también mantener los niveles del fármaco en los rangos terapéuticos⁴⁰.
- Utilizar siempre la dosis mínima eficaz e iniciar o retirar el fármaco de forma gradual.

Tabla 4. Antipsicóticos inyectables de segunda generación o atípicos

Fármaco	Indicación	Tecnología utilizada	Necesidad de dosis oral inicial	Intervalo de dosis
Risperidona	Esquizofrenia, trastorno bipolar I	Microesferas	Sí, durante 21 días de forma simultánea	Cada 2 semanas
Olanzapina	Esquizofrenia	Cristales de ácido pamoico	No	Cada 2 o 4 semanas
Paliperidona (1 mes y 3 meses)	Esquizofrenia	Nanocristales	No	Las 2 primeras dosis de la formulación 1 mes se deben administrar en 1 semana
Aripiprazol monohidrato	Esquizofrenia, trastorno bipolar I	Monohidrato polimórfico	Sí, 14 días	
Aripiprazol lauroxil	Esquizofrenia	Profármaco	Sí, 21 días	Cada 4, 6 u 8 semanas

– Cuando se cambie de un psicofármaco a otro, valorar la vida media del fármaco que se va a retirar para evitar los síntomas de discontinuación o posibles interacciones.

Para la elección del fármaco se debería tener presente la sintomatología del paciente, el mecanismo de acción del fármaco, su farmacocinética, posibles interacciones, efectos secundarios y patologías concomitantes que presente el paciente³⁸. Se deberá tener en cuenta las características de los grupos especiales de pacientes como los ancianos, la población pediátrica y las mujeres embarazadas. Es importante también informar al paciente sobre las ventajas e inconvenientes del tratamiento^{38,39}.

Principios generales acerca de la prescripción de antipsicóticos de larga duración

Las diferencias entre los distintos ALD se pueden observar en la [tabla 4](#).

Existen estudios realizados con el fin de evaluar la funcionalidad de los pacientes tratados con los ALD. En uno de ellos se incluyeron pacientes hospitalizados y ambulatorios con trastornos psicoafectivos que presentaban una exacerbación aguda. En el estudio se evaluaron los dominios específicos de funcionalidad en la escala *Personal and Social Performance* (PSP). Los pacientes fueron tratados durante 25 semanas en diseño abierto, con palmitato de paliperidona inyectable una vez al mes en forma de monoterapia o combinado con antidepresivos o estabilizantes del humor. Los pacientes que alcanzaron la estabilización se asignaron aleatoriamente en forma de doble ciego a recibir tratamiento con paliperidona o con placebo durante 15 meses. Los resultados mostraron mejoría de todos los

dominios de la escala PSP en los pacientes tratados con paliperidona, tanto en el periodo abierto como en el de doble ciego, comparado con el descenso observado en los pacientes tratados con placebo, indicando que los pacientes tratados con paliperidona mantuvieron su funcionalidad⁴¹.

Más recientemente, otro estudio, esta vez con aripiprazol lauroxil de larga duración frente a placebo, y en el que se utilizaron las escalas *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) y PSP, también demostró mejoría en la puntuación de ambas (de forma estadísticamente significativa) en los pacientes tratados con aripiprazol comparados con los pacientes tratados con placebo⁴².

Criterios de calidad en esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar⁴³

En el año 2015, la Fundación Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, junto con la Sociedad Española de Calidad Asistencial, publicaron unos criterios/indicadores de calidad de la asistencia de los pacientes con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar en nuestro país. Los principales indicadores de resultados que reflejan la calidad asistencial en estas tres patologías se resumen en:

- Idoneidad del ingreso en la unidad de agudos y número de reingresos hospitalarios.
- Recurrencia de un nuevo episodio del trastorno mental después de haberse recuperado de otro (6 meses libre de síntomas). El riesgo de recurrencia en depresión mayor (DM) es del 50% después del primer episodio y aumenta tras los siguientes, mientras que en la psicosis, el 30-50% de los pacientes sufren una recurrencia durante el primer año después del primer

episodio. Por su parte, el trastorno bipolar (TB) es un trastorno recurrente. En las tres patologías, el principal factor de riesgo para la recurrencia es la interrupción/supresión del tratamiento.

- Índice de suicidios y conducta suicida. La DM se asocia con la conducta suicida, y el riesgo de suicidio es mayor durante el episodio y en el periodo de remisión parcial. En pacientes con esquizofrenia la tasa de suicidios es del 10% y está relacionada con la presencia de alucinaciones y depresión. En el TB el riesgo de suicidio es mayor cuando se da un viraje rápido de manía o hipomanía a DM.
- Aparición de efectos secundarios como la disfunción sexual, efectos cardiovasculares o metabólicos.
- Daños físicos (caídas), frecuente en las residencias y centros sociosanitarios.
- Programas psicoeducativos para pacientes.
- Adherencia al tratamiento y tasa de abandonos. La falta de adherencia en DM puede llegar hasta el 50-60% de los pacientes debido principalmente al propio trastorno y los efectos secundarios de la medicación. En esquizofrenia y en TB, con porcentajes similares, los principales motivos son los efectos secundarios y la baja conciencia de enfermedad.
- Abuso de sustancias tóxicas, que es más prevalente en estos pacientes que en la población general.
- Necesidad de contención mecánica. La prevalencia de la contención mecánica es de entre el 8 y el 24% en pacientes atendidos en Servicios de Urgencias y cerca del 22% en pacientes atendidos en Servicios de Psiquiatría.

Conclusiones

Por su eficacia demostrada, los psicofármacos son el tratamiento de elección para las patologías psiquiátricas. Antes de la elección de un psicofármaco se deberá valorar cuidadosamente al paciente, así como las características del fármaco elegido y el beneficio-riesgo de su administración.

Los fármacos antipsicóticos de ambas clases, primera o segunda generación, nos pueden aportar eficacias similares sobre sintomatología positiva. No obstante, existe una diferencia sustancial en los efectos secundarios y en la mejora sobre la sintomatología negativa a favor de los antipsicóticos de segunda generación.

Entre los antipsicóticos de segunda generación y atendiendo a su perfil receptor, las diferencias también son significativas en cuanto a sus efectos secundarios, debiendo valorar en cada caso qué perfil es adecuado.

No obstante las peculiaridades de la patología tratada, la escasa adherencia al tratamiento por ausencia de *insight* hacen que en nuestras variables de decisión adquieran mayor importancia la aparición de los ALD y entre ellos los de segunda generación, que como hemos dicho aportan una diferencia sustancial.

Tratar los primeros episodios de una manera adecuada utilizando dosis bajas y fármacos lo menos incapacitantes posibles, pero a su vez asegurando el tratamiento con la vía de administración inyectable parece ser el modo más seguro de evitar futuras recaídas e intentar paliar el deterioro que la aparición de estas conllevan para el paciente.

Encontrar el equilibrio para tratar adecuadamente y no abusar de la politerapia más que en las situaciones especialmente complejas es esencial también para reducir la mortalidad de nuestros pacientes.

Finalmente, toda esta manera de proceder es conveniente y viene a reforzar los criterios de calidad establecidos en la unidad de agudos, mejorando a la larga la funcionalidad de nuestros pacientes, su evolución y posible pronóstico, que van a depender en mayor o menor medida de nuestras decisiones como clínicos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. The European Mental Health Action Plan 2013-2020 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015 [último acceso: sept 2019]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/280604/WHO-Europe-Mental-Health-Action-Plan-2013-2020.pdf
2. Basterra V. Evolución de la prevalencia de alto riesgo de trastornos mentales en población adulta española: 2006-2012. *Gac Sanit.* 2017;31(4):324-6.
3. Braslow JT, Marder SR. History of psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15:25-50.
4. Alamo C, Cuenca E, López-Muñoz F. Avances en psicofarmacología y perspectivas de futuro [Internet]. Madrid, España; 2004: Real Academia Nacional de Farmacia, Monografías XV, Nuevos avances en medicamentos [último acceso: sept 2019]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/539/557&a=bi&pageNumber=1&w=100>
5. Bohórquez Peñaranda A, Gómez Restrepo C, García Valencia J, Jaramillo González LE, de la Hoz AM, Arenas A, et al. Tratamiento con antipsicóticos en la fase aguda del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat.* 2014;43(S1):13-28.
6. Arenas Borrero A, Gómez Restrepo C, Bohórquez Peñaranda AP, Vélez Traslaviña A, Castro Díaz SM, Jaramillo González LE, et al. Prevención y tratamiento de los efectos adversos agudos más frecuentes por el uso de antipsicóticos en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat.* 2014;43(S1):66-74.

7. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*. 2018;17(2):149-60.
8. Gründer G, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, Schulz C, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(8):717-29.
9. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330-40.
10. Pérez Escudero A, Gil Molina S, Pina Camacho L, García-Cabeza I. Psicofarmacología de la psicosis: elección del fármaco, adherencia al tratamiento y nuevos horizontes. *Clin Salud*. 2010;21(3):271-83.
11. Landa Contreras E, Fortes Álvarez JL. Monoterapia versus politerapia en el tratamiento de la psicosis: ¿con qué nos quedamos? *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2011;4(2):140-5.
12. Sáez de Adana García de Acilua E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona F, Gaviña Arenaza J, et al. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psic Biol*. 2014;21(3):95-101.
13. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*. 2010;197(4):266-71.
14. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(6):1205-18.
15. Phan SV. Medication adherence in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):211-9.
16. Citrome L. Long-acting injectable antipsychotics update: lengthening the dosing interval and expanding the diagnostic indications. *Expert Rev Neurother*. 2017;10:1029-43.
17. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olsson M, Calloway SM, et al. The use of long acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl3):1-24.
18. Mace S, Chak O, Punny S, Sedough-Abbasian D, Vegad C, Taylor DM. Positive views on antipsychotic long-acting injections: results of a survey of community patients prescribed antipsychotics. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319860977.
19. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Diaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12(2):92-105.
20. Park SC, Choi MY, Choi J, Park E, Tchoe HJ, Suh JK, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(4):361-75.
21. Caseiro O, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Pelayo-Terán JM, Tabares-Seisdedos R, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2012;46(8):1099-105.
22. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. Cuando la asistencia no sigue a la evidencia: el caso de la falta de programas de intervención temprana en psicosis en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10(2):78-86.
23. Roca M, Cañas F, Olivares J, Rodríguez A, Giner J. Treatment adherence in schizophrenia. Spanish clinical consensus. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(1 Suppl):1-6.
24. Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013;13:340.
25. Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-26.
26. Marinis T, Saleem P, Glue P, Arnoldussen W, Teijeiro R, Lex A, et al. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40:257-63.
27. Mihajlovic G, Jovanovic-Mihajlovic N, Radmanovic B, Radonjic K, Djukic-Dejanovic S, Jankovic S, et al. Quality of life of schizophrenic patients treated with haloperidol depot and injection preparation of long-lasting risperidone. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139:36-40.
28. Suzuki H, Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27:470-5.
29. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(13):2217-28.
30. Olsson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-81.
31. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1091-9.
32. Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, Ballard C, Aarsland D, Selbæk G. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(4):321-31.
33. Stucchi-Portocarrero S, Saavedra J.E. Polifarmacia psiquiátrica en personas con esquizofrenia en un establecimiento público de salud mental en Lima. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018;81(3):145-53.
34. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshansky V, Kishimoto T, et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res*. 2011;131(1-3):58-62.
35. Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(3):661-81.
36. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2006;15(12):873-9.
37. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507.
38. Bravo-Ortiz MF. Psicofarmacología para psicólogos. Madrid, España: Editorial Síntesis; 2003.
39. NHS guidelines. Guidance on the use of antipsychotics. Version 4 [Internet]. Reino Unido: NHS; April 2018. Disponible en: https://www.sussex-partnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/antipsychotic_guidelines_v4_-_apr_2018_-_final_3.pdf
40. Silva H. Psychopharmacology and medical pathology. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28(6):830-4.
41. Fu DJ, Turkoz I, Walling D, Schooler NR, Alphas L. Paliperidone palmitate once-monthly maintains improvement in functioning domains of the Personal and Social Performance scale compared with placebo in subjects with schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2018;192:185-93.
42. Correll CU, Stanford AD, Claxton A, Du Y, Weiden PJ. Social and functional outcomes with two doses of aripiprazole lauroxil vs placebo in patients with schizophrenia: a post-hoc analysis of a 12-week phase 3 efficacy study. *Psychiatry Res*. 2019;274:176-81.
43. Roca Bennasar M, García EI. Criterios de calidad en psiquiatría. España: Editorial Luzán 5; 2016.