

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Ekintza luzeko antipsikotiko intramuskularren erabilera psikosien tratamenduan: adherentziaren inpaktua

24 hilabeteko iraupeneko ispilu-irudi erako ikerketa

Egilea:
Amaia Fernandez Uria
Zuzendaria:
Ana Catalán Alcántara

© 2018, Amaia Fernandez Uria

Bilbo, 2018ko apirilaren 15a.

ABSTRACT:

Sarrera: Eskizofreniaren bilakaera naturalak narriadura kognitibo nabarmen eta progresiboa dakar eskutik, berrerortze jarraituen eraginez. Berrerortze sarriagoekin eta, ondorioz, pronostiko eskasagoarekin lotu izan diren faktoreen artetik, tratamendu antipsikotikoarekiko adherentzia falta da garrantzitsuena. Adherentzia eza ohikoa eta goiztiarra izanik paziente psikotikoen artean, ekintza luzeko antipsikotiko intramuskularrak (*long acting injectables, LAI*) garatu dira erronka honi aurre egin nahian.

Helburua: saiakera kliniko kontrolatuetan LAI farmakoek ez dituzte oralak gainditu, ikerketa naturalistikoetan nagusitasun handia agertu badute ere. Azken hauek eguneroko praktikan ikusten den errealitatea hobeto isla dezaketelakoan, diseinu pragmatiko baten bidez aztertu egin da LAI-en eraginkortasun eta segurtasuna.

Metodoak: Basurtuko Unibertsitate Ospitalean jarraitu egiten diren eta 2016ko ekainean LAI tratamenduan zeuden paziente psikotikoen datuekin ispilu-irudi erako ikerketa bat burutu da, LAI-ekin hasi aurreko 12 hilabeteak eta LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteak alderatuz. Ingresoan iraupen totala eta urgentzia-zerbitzuetara egindako bisitaldi-kopurua izan dira aztertutako lehen mailako aldagaiak; gertakari agresiboak, lan-egoera eta egoera klinikoa (*Clinical Global Impression -CGI-* eskalaren bidez neurtua) izan dira bigarren mailakoak. Medikazioarekiko adherentzia eta LAI-ei egotzitako albo efektuak ere jaso dira.

Emaitzak: aztertutako 48 pazienteen artetik, %87,23ak zituen adherentzia ezaren aurrekariak LAI-ekin hasi aurreko urtean. Aitzitik, 3 pazienteek soilik utzi zuten LAI tratamendua eta injekzioen %90,56-100a artean jasotzera joan ziren hurrengo urtean. Ingresoan iraupen totala (36,96 vs 8,59 egun; $p=0,0023$) eta larrialdietara egindako bisitak (1,66 vs 0,24 bisita; $p<0,001$) esanguratsuki txikiagoak izan ziren LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan. Jokaera heteroagresiboa (9 vs 0 gertakari; $p<0,001$), lan aktibitate-maila (%8,51 vs %26,09 aktiboak; $p<0,001$) eta egoera klinikoa (2,82 puntu CGI eskalan jatorrizko datan vs 1,89 eta 1,51 6 eta 12 hilabetera hurrenez hurren; $p<0,001$) ere esanguratsuki hobekak izan ziren. Pazienteen %55,87ak ez zuen albo efekturik adierazi eta 2 kasutan soilik izan ziren tratamendua eteteko adinekoak.

Ondorioa: adherentzia hobetzearen eraginez, gure laginean pronostiko kliniko eta funtzional hobea ekarri zuen urte batera LAI-en aldeko apustuak.

AURKIBIDEA:

1. SARRERA	1
1. 1. PSIKOSIAK	1
1. 2. ESKIZOFRENIA	1
1. 2. 1. Definizioa eta diagnostikoa	1
1. 2. 2. Etiologia.....	4
1. 2. 3. Eboluzioa	4
1. 2. 4. Pronostikoa	5
1. 3. ANTIPSIKOTIKOAK.....	7
2. HIPOTESIAK	10
3. HELBURUAK	10
4. METODOAK.....	11
4. 1. IKERKETAREN DISEINUA ETA DATUEN BILKETA	11
4. 2. ALDAGAIK ETA PARAMETROAK.....	12
4. 2. 1. Laginaren ezaugarriak.....	12
4. 2. 2. Tratamendu antipsikotikoarekiko adherentzia.....	12
4. 2. 3. Aldagai pronostiko nagusiak	13
4. 2. 4. Bigarren mailako aldagai pronostikoak	13
4. 2. 5. Tratamendu antipsikotiko intramuskularraren eragin desiragaitzak.....	14
4. 3. DATUEN ANALISIA.....	14
5. EMAITZAK.....	15
5. 1. PAZIENTEAK	15
5. 2. ADHERENTZIA.....	18
5. 3. ALDAGAI PRONOSTIKO NAGUSIAK.....	19
5. 4. BIGARREN MAILAKO ALDAGAI PRONOSTIKOAK	19
5. 5. LAI ANTIPSIKOTIKOEN ERAGIN DESIRAGAITZAK	22

6. EZTABAIDA	22
6. 1. TRATAMENDUAREKIKO ADHERENTZIA	22
6. 2. INDIKAZIO TENDENTZIAK	24
6. 3. ALDAGAI PRONOSTIKO NAGUSIAK.....	26
6. 4. BIGARREN MAILAKO ALDAGAI PRONOSTIKOAK	28
6. 5. ERAGIN DESIRAGAITZAK.....	30
6. 6. IKERKETAREN MUGAK ETA ABANTAILAK	31
7. ONDORIOAK	32
8. ERANSKINAK.....	33
1. ERANSKINA: CGI ESKALA (1. ETA 2. TAULAK)	33
9. BIBLIOGRAFIA	34

1. SARRERA:

1. 1. PSIKOSIAK

Historian zehar, gaur egun psikosi moduan ezagutzen ditugun gaitzen deskribapenak antzinatik jaso izan dira, kultura eta munduko bazter anitzetan. Horien adierazgarri dira Ayurvedan, Greziako mediku zein dramagileen idatzietan eta Testamentu Zahar zein Berrian aurkitutako erreferentziak. Psikosiak definitzen dituzten jokaera, bizipen eta esperientziak, horrenbestez, gizarte erabat desberdinetan identifikatuak izan dira aspalditik, beraien tratamendu beharra antzemanaz [1]. Zeintzuk dira hain bereizgarriak diren sintoma horiek? Izan ere, zer dira psikosiak?

“Psikosi” terminoa XIX. mendearen erdialdean Canstatt izeneko medikuak sortu eta, gerora, Von Feuchtersleben psikiatrak zabaldu egin zuen [2]. Azken honek adimenaren gaixotasun bezala definitu zituen psikosiak, neurosien artetik, hau da, nerbioen gaixotasunetatik, bereiziz [2, 3]. Hurrengo mendeetan, psikosi kontzeptua eraldatuz joan zen, gaur egun daukan esanahia apurka eskuratu arte. Gauzak horrela, XX. mendearen hasieran, Freudek honakoa adierazi zuen psikosi eta neurosien inguruan: “neurosia *ni*-aren eta *hura*-ren arteko gatazkaren ondorio da; psikosia, aitzitik, *ni*-aren eta kanpoko errealitatearen arteko gatazkaren ondorio” [3, 4]. Hori da, hain zuzen ere, psikosien funtsezko ezaugarria, neurosietatik erabat bereizten dituen: errealitatearekin haustura. Haustura horren adierazle dira psikosiaren sintomarik bereizgarrienak, diagnostikorako ezinbesteko baldintza bilakatu direnak: delirioak eta haluzinazioak. Izan ere, *ni*-aren mugen galera eta errealitatearekin kontaktu falta hori dira, oraindik ere, psikosien definiziorik onartuenak [5].

1. 2. ESKIZOFRENIA:

1. 2. 1. Definizioa eta diagnostikoa:

XIX. mendean, psikosi terminoaren bilakaerarekin batera, antzeko ezaugarriak zituzten koadroak bateratu eta lehengo sailkapenak garatzen hasi ziren astiro. Hauek fenomenologikoak ziren erabat, hau da, klinika eta eboluzioan errotuak. Nolabait, irizpide hauek egungo sailkapenen oinarri ere badira, azken urteotan etiologiak gero eta indar handiagoa eskuratu badu ere [6]. Hala, Emil Kraepelinek “psikosi maniako-depresiboa”, bilakaera fluktuante eta aldakorreko gaitza, eta “*dementia precox*”,

koadro erabat degeneratiboa eta haluzinazio zein delirioak ardatz zituena, bereizi zituen. Hauxe dugu, hain zuzen ere, psikosi afektiboen eta eskizofreniaren esparruko psikosien arteko banaketaren lehen aztarna. Horrekin batera, Kraepelin eta Kahlbaumek (azken hau, katatonia terminoaren sortzailea) “paranoia” kontzeptuaren hazia landatu zuten.

Eskizofrenia terminoa erabiltzen lehena, ordea, Eugen Bleuler psikiatra izan zen, 1911. urtean [1]. Honek “adimen zatikatu” bezala ulertzen zuen gaitza, hau da, funtzio psikiko guztien disgregazio bezala; pentsamendu, emozio eta portaerarena hain zuzen ere. Ikuspuntu psikoanalitiko horretan oinarrituz definitu zituen eskizofreniaren “funtsezko sintomak”, “4 A-k” bezala ezagutuak: pentsamenduen asoziazio laxoa, afektu laua, autismoa eta anbibalentzia. Haluzinazio eta delirioak, aldiz, bigarren mailako sintomak ziren bere ustetan eta gaitzak ez zuen zertan pronostiko hain iluna izan. Bleulerren teoriak inpaktu handia izan zuen garaiko psikiatrian, Estatu Batuetan bereziki, eta horren adierazgarri da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*-aren lehen bi edizioetan utzitako arrasto argia (DSM-I eta DSM-II, 1952 eta 1968an argitaratuak hurrenez hurren) [7, 8].

Dena dela, hurrengo hamarkadetako korrante berriek, sintoma psikotikoei behar besteko garrantzia ematen ez zitzaielakoan, Kraepelinen ideiak berreskuratzeari ekin eta Kurt Scheniderren teoriekin bateratu zituzten, gaixotasunaren definizio biologikoago eta zorrotzago bat bilatzeko nahian. Azken honek planeaturiko eskizofreniaren “lehengo lerroko sintomak”, haluzinazio eta delirioetan oinarrituak, izan ziren gerora nagusituriko irizpide diagnostikoen ardatz (DSM-III eta DSM-IV, 1980 eta 1994koak hurrenez hurren; baita 1992ko *International Classification of Diseases*-ren 10. edizioa ere - ICD-10 -): ahotsak eztabaidatzen, ahotsak norberaren ekintzez hizketan, pentsamenduen oihartzuna, pasibitate somatikoa edo kontrol delirioak, pentsamenduen lapurreta, pentsamenduen txertaketa, pentsamenduen difusioa, sentimenduen alienazioa, bulkaden alienazioa, ekintzen alienazioa eta ilusioak [7, 8, 9]. Izan ere, hauetako bakarraren presentzia nahikoa zen pazienteak diagnostikorako kriterioetatik lehena bete zezan [5, 10]. Egun, ordea, zer nolako garrantzia ematen zaie haluzinazio eta delirio konplexu hauei? Nola ulertzen dugu eskizofrenia?

2013an argitaraturiko DSM-aren azken edizioak (DSM-V) ezabatu egin ditu Scheniderren “lehen lerroko sintomak”, eta errebisiopean dagoen ICD-ak ere ezabatu ditzakeela uste da (**1. Taula**). Izan ere, hainbat adituren esanetan, sintoma hauek ez dira espezifikokoak, beste hainbat gaixotasunetan zein gizabanako osasuntsuetan ere ikusten baitira, eta bestetik, mendebaldeko kultura baten baitan ulertuta baino ez dute euren esanahi patologikoa hartzen [8, 9]. Testuinguru honetan, eskizofreniaren sintoma negatiboak eta kognitiboak nabarmendu dituzte zenbait autorek, Bleulerren ideiak berpiztuz [8]. Beste hainbat adituk, aitzitik, Schneiderrek aipaturiko sintomen erabilgarritasun diagnostikoa eta baita esangura psikopatologiko, neurobiologiko zein antropologikoa azpimarratzen dute oraindik [9].

A	Hauetako bi sintomen edo gehiagoren presentzia, gutxienez hilabete batez denboraren zati esanguratsu batean (edo gutxiago, koadroa arrakastaz tratatu bada). Horietako bat gutxienez (1), (2) edo (3) taldekoa izan behar da. 1. Delirioak. 2. Haluzinazioak. 3. Hizkera desantolatua (adib. disgregazio edo inkoherentzia ohikoak). 4. Jokaera oso desantolatua edo katatonikoa. 5. Sintoma negatiboak (hau da, adierazpen emotibo murriztua edo abulia).
B	Koadroaren hasieratik, denboraren zati esanguratsu batean, bizitzako alor nagusietan erdietsitako funtzionamendu-maila koadroaren hasieran baino askoz ere baxuagoa da, lanean, pertsonarteko harremanetan edo norbere buruaren zainketan besteak beste (edo, koadroa haurtzaro edo nerabezaroan hasten bada, ez da espero zitekeen funtzionamendu-maila lortzen pertsonarteko harremanetan, ikasketetan edo lanean).
C	Asalduraren zeinuk sei hilabeteko iraupena izan behar dute. Sei hilabete hauetan zehar, A irizpideak betetzen dituzten sintomadun hilabete bat (edo gutxiago, koadroa arrakastaz tratatu bada) egon behar da, hau da, fase aktiboko sintomen tarte bat, eta horrekin batera, sintoma prodromiko edo erresidualen tarteak egon litezke. Azken hauetan, asalduraren zeinuk sintoma negatibo moduan zein A irizpideetako bi sintoma arinago bezala ager litezke (adib. sinesmen arraroak edo pertzepzio ezohikoak).
D	Trastorno eskizoafektiboa eta trastorno depresibo zein bipolarra baztertu egin dira. Izan ere, 1) ez da episodio maniako edo depresibo nagusirik eman fase aktiboko sintomekin batera edo 2) aldaratearen asaldurarik eman bada fase aktiboko sintomekin batera, gaixotasunaren iraupen osoaren zati oso txikian eman da.
E	Asaldura ezin zaio substantzia baten (adib. droga edo medikamentu baten) efektu fisiologikoei edo gaixotasun mediko bati egotzi.
F	Haurtzaroan autismoaren esparruko trastornoen edo komunikazio asalduren aurrekariak egon badira, eskizofreniaren diagnostikoa bakarrik egin liteke delirio edo haluzinazio nabarmenak hilabete batez gutxienez (edo gutxiago, koadroa arrakastaz tratatu bada) ere egon badira, eskizofreniaren diagnostikorako beharrezkoak diren beste irizpideekin batera.

1. Taula: DSM-V-ean jasotako eskizofreniaren irizpide diagnostikoak.

Horrenbestez, diagnostikoak, eta baita gaixotasunak ulertzeko dauzkagu moduak berak ere, kontzeptu dinamikoak direla ez dugu ahaztu behar. Hala, denborarekin eraikiz eta eraldatuz doaz, zientzia zein pentsamenduaren korrante berriak jarraituz eta denboran zehar eskuraturiko ezagutzak pilatuz. Eta eskizofrenia ez da salbuespena.

1. 2. 2. Etiologia:

Eskizofreniaren etiologia ere enigma bat dugu oraindik. Ikusi izan da, ordea, eskizofrenia garatuko duten pazienteen gehiengoak klinika premorbidoa izaten duela haurtzaro edo nerabezarotik; besteak beste, adimen, koordinazio, lateralitate zein begien lerrokatze asaldurak eta anormaltasun fisiko arinak. Horrenbestez, askok disfuntzio sozial zein akademiko esanguratsuak izaten ditu gaztarotik; honi egokitze premorbido eskasa deritzo. Eskizofrenia garatzeko arrisku altuan dauden gazte hauek fase goiztiar honetan identifikatzea interes handikoa bilakatu da azkenaldian [12-17].

Izan ere, neurogarapenaren hipotesiaren arabera, ume eta nerabe hauen garunetan ikusitako asaldura estruktural zein funtzionalak, neurotransmisore-mailen desorekak eta aldaera genetiko jakinak eskola-atzerapen eta isolamendu progresiboaren sorburu dira. Hauek, denborarekin, baztertze soziala zein substantzia-abusua dakarte. Estres neurologiko honek dopaminaren jariatzea disregulatu egiten du, psikosiari hasiera emanez. Sintoma psikotikoek berek estresa larriagotu eta are dopamina gehiago askatzea eragiten dute. Hala, gurgil-zoro honek dakarren endekapen neurologikoa hamarkaden buruan agertzen diren defizit kognitiboen jatorri dela uste da [18-19].

1. 2. 3. Eboluzioa:

Edonola ere, eskizofreniaren hainbat aspektu oraindik eztabaidatuak badira ere, badakigu gaixotasun progresiboa dela eta narriadura oso garrantzitsua ekar dezakeela eskutik. Gaixotasunak, izan ere, bilakaera tipikoa izan ohi du.

Psikosiaren beraren sintomak ikusgai izan aurretik, sintoma prodromikoak agertu ohi dira kasu ia guztietan, “trema delirante” bezala ezagutuak. Hauek askotariko sintoma inespezifikoak izaten dira: mesfidantza, sintoma neurotikoa, kognitibo zein somatikoak; eta aldaratearekin, borondatearekin, hizkerarekin, pertzepzioarekin, norberaren eta ingurunearen zentzuarekin, mugimendurekin, portaerarekin zein afektuarekin loturikoak. Prodromoak hilabeteak edo urteak iraun ditzake eta askotan, bizipen prezipitante bat egoten da [20]. Aldi honetan diagnostiko zehatza ezinezkoa bada ere, sumindura psikologiko hau goiz hautematea funtsezkoa liteke [21].

Psikosiak berak loratu egiten du gero. Hortik aurrera, broteak eta erremisioaldiak tartekatuz egingo dira urteetan zehar. Gaixotasunaren lehengo 5 urteak, ordea, gaitzak

izango duen bilakaeraren adierazle dira: aldi kritikoaren hipotesiaren arabera, psikosiaren lehenengo urteetan narriadura sintomatiko eta psikosozialak oso azkar egiten du aurrera. Beraz, lehenengo gertakari psikotikoaren osteko lehen 5 urte hauek leiho terapeutiko garrantzitsua eskaintzen dute eta manei u egokia erdiesteak epe luzeko pronostikoa markatuko du [22].

Izan ere, urteak igarota, sintoma psikotiko edo positiboek atzera egin eta sintoma defizitario edo negatiboak nagusitu egingo dira, afektu laua, kontzeptuen desantolaketa eta erretrakzio soziala, besteak beste [23]. Denborarekin agertzen diren defizit kognitiboek, bai adimen neurologiko orokorrari eta bai adimen sozialari dagozkionek, pazienteen *insight*-a (introspektzioa) eta motibazioa kaltetu egiten dituzte apurka, sintoma negatiboen nagusitasun argiari bidea emanez. Honek guztiak, azken batean, pazienteen funtzionamendu soziolaborala narriatu egiten du [24]. Narriadura kognitibo hau da eskizofreniaren bereizgarri, psikosi afektiboetatik bereizten duena, eta argi geratzen da gaixo hauetan egindako hainbat ikerketa longitudinaletan [24, 25]. Hala, haustura biografiko bat dakarrela esan ohi da.

1. 2. 4. Pronostikoa:

Gaixo guztiek, ordea, ez dute patroia klasiko hau jarraitzen. Aitzitik, eskizofreniaren pronostikoa oso heterogeneoa da. Gauzak horrela, pazienteen hiru laurdenek hainbat berrerortze eta nolabaiteko ezintasuna izango badute ere, epe luzera pazienteen erdiak pronostiko funtzional nahiko ona izango du, nahiz eta ehuneko txikiago batek baino ez dituen berrerortzerik gabeko erremisio-aldi luzeak erdietsiko. Aldakortasun hau hainbat faktorek baldintzatzen dute; onartuenak **2. taulan** daude jasorik [26-30].

Pazientea eta ingurunea:	Gaixotasuna:	Tratamendua:
1. Gizonezkoak. 2. Egokitze premorbido eskasa. 3. Ikasketaren maila baxua. 4. Ezkongabe, dibortziatu eta alargunak. 5. Sintoma neurologikoak. 6. Psikosien familia-aurrekariak. 7. Babes-sozial eskasa. 8. Landa-ingurunea. 9. Asaldurak RM-an.	1. Eskizofreniaren diagnostikoa. 2. Gaixotasunaren hasiera goiztiarra. 3. Tratatu gabeko psikosiaren iraupen (DUP) luzea. 4. Sintoma negatiboen presentzia hasieratik. 5. Psikopatologia nabarmena hasieratik. 6. Kitzikapen handia hasieratik. 7. Asaldura kognitiboen presentzia hasieratik. 8. <i>Insight</i> eskasa. 9. Egoera funtzional eskasa. 10. Substantzia-abusua (cannabis-a ikertuena).	1. Antipsikotikoekiko adherentzia falta. 2. Tratamenduari erantzun goiztarrik ez. 3. Ospitaleratze ugari. 4. Albo efektu ugari.

2. Taula: tratamenduarekiko erantzun urriagoa edota berrerortze ugariago dakarten faktoreak.

Aipaturiko faktore hauen artetik, berrerortze gehien eragiten duen faktorea tratamenduarekiko adherentzia falta da; izan ere, berrerortze-arriskua bost aldiz handiagoa da tratamendua eteten duten pazienteen artean.

Hala, berrerortzeak bereziki ohikoak dira lehen episodio psikotikoaren osteko lehen bost urteetan: %81,9-ak lehen berrerortze bat izango du, horien artetik, %76-ak bigarren berrerortze bat eta azkenik, horien %86,2-ak hirugarren bat [31]. Berrerortze jarraitu hauek ospitaleratze gehiago eta sintomen erremisio partzial edo ezegonkorra eragiten dute, sintoma psikotikoak kronifikatuz eta hobekuntza funtzionala geldiaraziz. Hala, nahiz eta lehenengo episodioaren ostean pazienteen gehiengoak tratamenduarekiko erantzun ona eta hobekuntza klinikoa lortzen dituen, epe luzera %13,5-ak solik erdietsiko du erremisioa [32, 32]. Garuneko aldaketa estrukturalen progresioa eta tratamenduarekiko erantzun okerragoa ere dituzte ondorio, hainbat pazienteek medikazioarekiko errefraktariotasun progresiboa garatu egiten baitu. Horrenbestez, berrerortzeek diskriminaziorako, norbera edo ingurukoak kaltetzeko, harreman pertsonalak hondatzeko eta lana zein ikasketak bertan behera uzteko arriskua nabarmen handitzen dute; beraz, pazienteen zein zaintzaileen bizi-kalitatean inpaktu nabarmena dute. Gainera, kostu ekonomiko handiak dakartzate, bai senide eta baita Osasun Sistemarentzat [34-36].

Izan ere, lehenengo gertakari psikotikoaren ostean, altatik 30 egunera pazienteen %48ak soilik jarraituko du tratamendu antipsikotikoarekin [37]. Are gehiago, pazienteen %42ak tratamendua utzi egingo du 12 hilabetera, uzte-tasa hau esanguratsuki altuagoa izanik lehenengo belaunaldiko antipsikotikoekin bigarren belaunaldikoekin alderatuz gero [38]. Gainera, ikusi egin da mediku, paziente zein senideek adherentzia gainestimatze joera dutela eta haien pertzepzio subjektiboa paziente adherenteak detektatzeko parametro sentikor eta fidagarria den arren, ez-adherenteak identifikatzeko egokia ez dela.

Adherentzia falta honen etiologia multifaktoriala da eta hainbat aldagairekin erlazionatu izan da; ikertuenak **3. Taulan** daude jasorik [39]. Hala, *insigh* urria, tratamenduaren eraginkortasunarenganako mesfidantza eta substantzia-abusua dira hauen artetik gehien nabarmendu izan diren faktoreak. Ondoriorik ezagunenak, aldiz, berrerortze-, ospitalizazio- eta suizidio-tasen igoera dira [40].

Pazientea:	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Faktore soziodemografikoak</u>: oso gazte edo oso zaharrak, gizonezkoak. 2. <u>Faktore klinikoak</u>: substantzia-abusua, adherentzia faltaren aurrekariak. 3. <u>Faktore psikopatologikoak</u>: <i>insight</i> urria; defizit kognitiboak; persekuzio-, pozoitze- edo handitasun- delirioak; sintoma psikotikoak; sintoma negatiboak. 4. <u>Faktore psikologikoak</u>: tratamenduarekiko jarrera negatiboa, tratamenduari erantzun subjektibo negatiboa, tratamenduaren onuren gutxiespena, lotsa edo estigma-sentsazioa.
Ingurunea:	Babes sozial edo familiar eskasa, gaitzaren pertzepzio sozial negatiboa, estigmatizazioa, osasun-zerbitzuetara jotzeko zailtasunak.
Medikua:	Harreman txarra, kontaktu gutxi, informazio gutxi ematea, altaren osterako planifikazio txarra.
Tratamendua:	Eraginkortasun gutxi, eragin desiragaitzei beldurra, tratamendu konplexuak, medikazio orala.

3. Taula: Adherentzia-falta baldintzatzen duten faktore nagusiak.

Amaitzeko, kontuan hartu beharra dago adherentzia falta hau nahigabekoa, pazienteak dosi bat ahaztu edo beranduegi hartzen duenean; nahitakoa, *insight* eskasaren ondoriozkoa, zein defizit kognitiboen ondoriozkoa izan daitekeela [32].

Honen guztiaren ondorioz, azken hamarkadetan adherentziaren erronkari aurre egiteko estrategien garapena ezinbestekoa suertatu da.

1. 3. ANTIPSIKOTIKOAK:

Ahalegin hauen ondorio dugu ekintza luzeko antipsikotiko intramuskularren garapena (*LAI, Long acting injectable antipsychotics*) 1960ko hamarkadan [41].

1954an klorpromazina asmatu zenetik, farmako antipsikotikoak eskizofreniaren tratamenduaren oinarri bilakatu dira, psikoterapiarekin batera. Hala, gerora aurkitu ziren gainerako dopaminaren D2 hartzailearen antagonistek, haloperidolak besteak beste, erroitik aldatu egin zuten gaixotasun honen etorkizuna. 1980ko hamarkadarako, ordea, farmako hauek, lehen belaunaldiko antipsikotiko (*FGA, first generation antipsychotics*) bezala ezagutuak, sortzen zituzten eragin desiragaitz larriak kezka handia bilakatu ziren: sintoma extrapiramidalak; gehienbat, diskinesia berantiarra. Ardura horrek bigarren belaunaldiko antipsikotikoen (*SGA, second generation antipsychotics*) garapena izan zuen ondorio, 1990an, ekintza mistoago batekin eta sintoma motoreak eragiteko arrisku txikiagoarekin [41].

Antzeko ibilbidea jarraitu zuten LAI-en sorrerak. 1963an, flufenazina enantatoa izan zen kaleraturiko lehengo FGA intramuskularra. Urteak igarota, 2002an eta 20003an, hurrenez hurren, aripiprazol eta risperidonaren *depot* formulazioak onartu egin ziren, SGA-etatik lehenak. Orduetik, beste hainbat SGA-ek jarraitu egin diote risperidonari,

paliperidona (2006) eta olanzapinak (2009) besteak beste [41, 42]. Izan ere, LAI-ek hainbat abantaila dituzte farmako oralen aurrean.

Alde batetik, bioerabilgarritasun handiagoa daukate eta absortzio zein metabolismoan ematen diren aldaketa idiosinkratikoak ekiditea baimentzen dute; profil farmakozinetikoa, beraz, hobea da. Bestetik, farmakoaren odol-mailak egonkor mantentzen dira administrazio-tartean zehar (1-4 aste) eta fluktuazio txikiagoak izaten dituzte, hartzaileak era konstanteago batean blokeatuz eta gainadierazpena ekidituz. Guzti honek dosi eraginkor minimoa ezarri eta maila toxikoetara ez heltzea errazten du, eragin desiragaitzak murriztuz. Gainera, farmako oralekin alderatuta, odol-mailak astiroago jaisten dira dosi bat ez hartuz gero eta horrek berrerortze bat eman aurretik jokatzeko aukera eskaintzen du [43-45]. Edonola ere, adherentzia nabarmen erraztea da ziurrenik LAI-ek dakarten onuren artetik interesgarriena. Osasun-langileei, gainera, adherentzia-faltak berehala eta objektiboki hautemateko aukera eskaintzen diete: pazienteak farmakoaren injekziora huts eginez gero, segituan jakin ahal izango dute dagokion dosia ez duela hartu. Familia eta zaintzaileentzat ere lasaitasun handia izan liteke adherentzia ziurtatzea, askotan aktiboki parte hartzen baitute medikazioaren administrazioan eta pazienteak bere tratamendua hartzen ez duenean sor daitezkeen gatazkak familia-harremanak hondatzeko adinekoak izan baitaitezke [46].

Hala ere, LAI-en erabilera-tasak baxuak dira herrialde gehienetan. Arrazoiak konplexu eta askotarikoak badira ere, eragin desiragaitzei beldurra aipatu izan da sarri, farmakoa dosi bakar eta altuetan administratzen denez, eragin desiragaitz larri bat agertuz gero ez baita erraza tratamendua etetea. Askapena motela izanik, ordea, farmakoak odolean lortzen duen pikua baxuagoa da eta hori eragin desiragaitzak garatzeko arrisku txikiagoarekin ere erlazionatu da; ikerketetan, gainera, ez da oralekin desberdintasun esanguratsurik ikusi albo-efektuei dagozkienean [47]. Era berean, hainbat profesional pazienteek farmakoa injektatzeko beharra hertsadura edo estigmatizazio bezala ikus dezaketen beldur badira ere, oro har pazienteen gehiengoaren esperientzia pertsonala LAI-ekin positiboa izaten da eta gainera, tratamendua sinplifikatzeak abantaila praktikoak ere baditu. Hala, osasunarekin zein eguneroko bizitzako beste hainbat alorrekin loturiko bizi kalitatea hobea aipatzen dute paziente askok; honek ere inpaktu positiboa izan dezake adherentzian [48, 49].

Azken ikerketek eta baita hauen metaanalisiek ere, ordea, emaitza aldakorak izan dituzte eta ez dute LAI-en aldeko onura argirik erakutsi antipsikotiko oralekin alderatzean. Zehazki, ikerketa naturalistiko edo pragmatikoek LAI-en nagusitasun agertu badute ere, saiakera kliniko kontrolatu edo esplanatorioetan LAI-ek ez dituzte farmako oralak gainditu [50-52]. Horrenbestez, ikerketaren diseinuak emaitzetan izan dezakeen inpaktu handia gero eta gehiago nabarmentzen ari da LAI-ak formulazio oralekin alderatzen dituzten saiakeretan. Izan ere, ikerketa kliniko kontrolatuek farmakoen efikazia eta segurtasuna baldintza kontrolatuetan aztertzea dute helburu. Hortaz, eskusio-irizpide zorrotzak izaten dituzte eta ikertzen dituzten paziente-populazioak homogeenoa dira. Gainera, protokoloa amaierara arte jarraitu dezaten ahalegin handiak egiten dira, kontaktu sarriak ezarriz paziente eta medikuen artean eta ondorioz, adherentzia-tasak faltatuz. Ikerketa naturalistikoek, ordea, helburu praktikoak dituzte, hau da, “errealitatean” farmakoek duten efektibitatea eta segurtasuna aztertzeko nahian burutzen dira. Eskusio-irizpideak minimoak izaten dira, paziente-populazio oso heterogeenoa lortuz, eta tratamenduari adherentzia ez da ziurtatuta egoten. Horrenbestez, azken hauek hobeto islatzen dute eguneroko praktika klinikoak, non pazienteen adherentzia askotan zalantzarria den eta komorbilitateak ohikoak diren [53, 54]. Azken hauen artetik, ispilu-irudi erako diseinuak tratamendu antipsikotiko oral eta intramuskularrak alderatzeko egokienak suertatu daitezkeela planteatu izan da, ohiko jardura klinikoan LAI-ak jasotzen dituen paziente-populazioaren zein indikazio-tendentzien adierazgarri hobeak baitira [43].

Ildo honetatik burutu dugu gure ikerketa. LAI-en eraginkortasuna ingurune-kliniko naturalistiko batean aztertu nahi izan dugu; zehazki, Bilbao-Basurtuko Erakunde Sanitario Integratuak barne hartzen duen populazioan. Emaitzak, beraz, populazio horren baldintza soziodemografikoen arabera kontestualizatuz beti ere. Gure asmoa eguneroko praktika klinikoan aurki daitezkeen paziente anitz eta desberdinen isla izango zen lagina hautatzea izan da, horrek berarekin dakartzan askotariko diagnostiko, eboluzio, komorbilitate eta ezaugarri biopsikosozial indibidualekin.

Adherentzian zentratu dugu gure ikerketa, uste baitugu pazienteen tratamendua ziurtatzeak onura handiak ekar ditzakeela, bai pronostikoari eta baita bizi kalitateari dagokionean, eta horretan LAI-ak oso lagungarriak suertatu daitezkeela. Era berean, neuroleptiko oralak bezain eraginkor eta seguruak diren aztertu nahi izan dugu.

2. HIPOTESIAK:

Irakurritako bibliografian oinarriturik, gure hipotesiak planteatu ditugu:

- (1) Eskizofreniaren esparruko gaitzak eta psikosi afektiboak pairatzen dituzten pazienteen artean, LAI-ek adherentzia indartu egin dezakete.
- (2) Egun, asaldura psikotiko batekin diagnostikaturiko pazienteen artean, adherentzia eza izan daiteke LAI-ak preskribatzeko zergati nagusia.
- (3) Adherentzia ziurtatzeak urte baterako pronostikoa hobetzea ekar dezake; hau ospitalizazio-beharraren zein urgentzia-zerbitzuen erabileraren murrizketan, gertakari agresiboen jaitsieran eta egoera kliniko orokorraren zein lan-egoeraren hobekuntzan islatzen da.
- (4) Urte batera agertutako LAI-en eragin desiragaitzak onargarriak izan daitezke.

3. HELBURUAK:

Bibliografian irakurritako hipotesiak baieztatzeko, helburu hauek planteatu ditugu:

- (1) Eskizofreniaren esparruko gaitzak eta psikosi afektiboak pairatzen dituzten pazienteen artean, tratamendu antipsikotiko oral zein intramuskularrarekiko adherentzia deskribatzea. Horretarako, 12 hilabetez, farmako oralarekiko adherentzia ezaren aurrekariak jaso ditugu eta, beste 12 hilabetez, paziente bakoitzari zegozkion LAI injekzioetatik jasotako ehunekoak neurtu dugu.
- (2) Ospitalizazio-beharra deskribatu eta analizatzea, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetako ingresoen iraupena neurtu eta alderatuz.
- (3) Urgentzia-zerbitzuen erabilera deskribatu eta analizatzea, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetan urgentzietara egindako bisitaldi kopurua neurtu eta alderatuz.
- (4) Gertakari auto- zein heteroagresiboak deskribatu eta analizatzea, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetako suizidio-tasak zein hirugarren pertsonenganako jokaera agresibo-tasak neurtu eta alderatuz.
- (5) Pazienteen lan-egoera deskribatu eta analizatzea, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetako lan-aktibitatea jaso eta alderatuz.

- (6) Egora kliniko orokorra deskribatu eta analizatzea, *Clinical Global Impression Scale* (CGI) eskalaren bidez kuantifikatuz, LAI tratamendua administratzen hasitako datan eta ondorengo 6 eta 12 hilabeteetan.
- (7) LAI tratamenduarekin hasi osteko 12 hilabeteetan ikusitako eragin desiragaitzak deskribatu eta analizatzea.

4. METODOAK:

4. 1. IKERKETAREN DISEINUA ETA DATUEN BILKETA:

Ispilu-irudi erako ikerketa naturalistiko eta pragmatiko bat burutu da, erretrospektiboa. Honetan, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean jarraitu egiten diren, eskizofreniaren esparruko asaldura baten zein psikosi afektibo baten diagnostikoa duten eta 2016ko ekainean tratamendu antipsikotiko intramuskularra jasotzen ari ziren paziente guztien informazioa jaso egin da, LAI medikazioarekin hasi aurreko 12 hilabeteetako eta LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetako datuak jaso eta alderatuz zehazturiko aldagaiantzat.

Horretarako, gure zentroko pazienteekin datu-base bat garatu da, bakoitzaren historia kliniko informatikoaren irakurketa sistematiko bat burutuz. Osabide Global programa erabili da bilaketa hau gauzatzeko. Hala, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko, Egonaldi Ertaineko Unitateetako zein paziente bakoitzari dagokion Osasun Zentroko psikiatra, familia-mediku, erizain zein langile sozialek idatzitako ebolutibo eta txostenetatik eskuratu dira datuak, baita egindako analitika eta pisu-kontroletatik ere.

Ikerketa erretrospektibo bat izanik, kasu batzuetan ez dugu zehazturiko aldagaiantzeko daturik aurkitu historia klinikoetan eta zenbait pazienteen galeraren ondorioz, ez dugu informazio hori eskuratzeko aukerarik izan. Hortaz, lortu ahal izan ditugun datuak analizatu egin ditugu eta dagokionean adierazi egin dugu, emaitzen atalean, zenbat pazienteren informazioa aztertu dugun.

Pazienteak hautatzeko orduan, inklusio- eta eskusio-irizpide laxoak onartu dira, lagin ahalik eta zabalen eta anitzena lortzeko helburuarekin. Zehazki, honakoak izan dira erabili diren inklusio-kriterioak: (1) 18-65 urte arteko adina; (2) eskizofrenia zein haren esparruko gaixotasunen, trastorno eskizoafektiboaren edo psikosi afektiboaren diagnostikoa eta (3) LAI antipsikotikoak gutxienez urte batez hartu

izana, hasiera-data beranduenez 2016ko ekaina izanik. Hau da, 2016ko ekainean ospitaleko jarraipen kontsultetara etorritako pazienteen artetik, lehenagotik LAI tratamenduarekin zeudenak zein hilabete horretan hasi zutenak hautatu ziren.

Era berean, eskusio-kriterio bakarra ezarri da, LAI-en lehen administrazioaren ostean >7 hilabetez ospitalizatuta egon izana hain zuzen ere. Gauzak horrela, bai tratamendu oral eta baita intramuskularreko aldietan, bestelako farmako psikiatrikoen erabilera konkomitantea baimendu egin da, antsiolitiko, antidepresibo eta eutimizanteena besteak beste, eta baita ekintza azkarreko antipsikotiko intramuskular zein oralen erabilera esporadikoa ere, larriagotze akutuetan. Horrekin batera, LAI-ekin tratamenduarekin behin hasita, hasierako asteetan lagungarri gisa antipsikotiko oralak hartu izan dituzten pazienteak ere onartu dira.

4. 2. ALDAGAIK ETA PARAMETROAK:

4. 2. 1. Laginaren ezaugarriak:

Batetik, jatorrizko datan, hau da, LAI antipsikotikoak administratzen hasitako datan, hautatutako paziente bakoitzaren ezaugarri soziodemografikoak jaso egin dira: adina, sexua, bizilekua eta ikasketa maila. Horrekin batera, toxikoen kontsumoa ere ikertu da, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetan alderatuz. Toxikoen erabilera zehazteko, ebolutiboetan idatzitakoaz baliatu gara, pazienteak kontsumoa aitortu edo osasun-langileek susmatu egin dutenean jasotakoa irakurriz. Toxikoak detektatzeko buruturiko gernu-analisietaz ere baliatu gara.

Bestetik, gaixotasunaren ezaugarriak ere jaso dira jatorrizko datan: diagnostikoa nagusia, DSM V-a jarraituz eta lehen gertakari psikotikoak aparteko kategoria bezala sailkatuz; gaixotasunaren eboluzio-urteak; eta aurretik klozapina hartu izana. Izan ere, klozapina eskizofrenia erresistenteen tratamenduan erabili ohi da eta beraz, larritasun-adierazle bat izan liteke.

Bukatzeko, paziente bakoitzak hartutako farmako antipsikotiko oral zein intramuskular mota jaso da. Farmako psikiatriko konkomitanteak ere bildu dira.

4. 2. 2. Tratamendu antipsikotikoarekiko adherentzia:

Farmako oral zein intramuskularrekiko adherentzia aztertu da, bakoitza dagozkion 12

hilabeteetan. LAI antipsikotikoetara aldatzearen zergatia ere aztertu egin da. Gainera, LAI tratamenduaren uzte-tasa kalkulatu eta zergatia jaso da.

Batetik, medikazioa hartu ez izanaren aurrekari moduan definitu da farmako oralekiko adherentzia eza, bai pazienteak berak zein ingurukoek hala jakinarazi dutenean eta baita osasun-langileek susmo sendoa izan dutenean ere (adibidez, pazienteak luzaroan programatutako errebisioetara etorri ez denean).

Bestetik, LAI-ekiko adherentzia eza injekzioetara huts-egite bezala definitu egin da. Hortaz, adherentzia aztertzeko, paziente bakoitzari egokitzen zitzaizkion injekzioetatik zenbat jaso egin dituen aztertu eta ehunekoa kalkulatu dugu.

4. 2. 3. Aldagai pronostiko nagusiak:

Landu egin ditugun lehengo mailako aldagai pronostikoak ospitalizazio-beharra eta urgentzien erabilera izan dira. Horretarako, aldagai hauek LAI tratamenduarekin hasi aurreko 12 hilabeteetan eta osteko 12 hilabeteetan aztertu dira, gerora alderatzeko.

Batetik, ospitalizazio-beharra guztira ospitalean emandako egunen bitartez kuantifikatu da. Tratamendu intramuskularra ingreso batean zehar hasi egin denean, ingreso horren guztizko iraupena tratamendu oralari dagozkion ospitalizazio-egun bezala sailkatu dugu (adibidez, ospitalizazio batek 7 egun iraun baditu, nahiz eta tratamendu intramuskularra 3. egunean hasi, 7 egun horiek tratamendu oralari dagozkion ospitalizazio-egun bezala klasifikatu ditugu).

Bestetik, ospitalizazio-beharrik ekarri ez duten urgentzia-zerbitzuetara egindako bisitaldi-kopuruaren bidez kuantifikatu da urgentzien erabilera.

4. 2. 4. Bigarren mailako aldagai pronostikoak:

Aztertu ditugun bigarren mailako aldagai pronostikoak gertakari auto- eta heteroagresiboak, lan-egoera eta egoera kliniko orokorra izan dira. Gertakari agresiboak eta egoera funtzionala LAI tratamenduarekin hasi aurreko 12 hilabeteetan eta osteko 12 hilabeteetan aztertu eta konparatu egin dira. Egoera klinikoa, ordea, jatorrizko datan eta ondorengo 6 eta 12 hilabeteetan aztertu eta konparatu da.

Batetik, gertakari agresibo bat norbere burua edo ingurukoak kaltetu, mehatxatu zein ikaratu dituen gertaera moduan definitu dira. Osasun-langileek ikusitako edo

pazienteak zein ingurukoek aditzera emandako gertakariak hartu dira kontuan. Ildo beretik, suizido-tasa ere jaso egin da.

Bestetik, egoera klinikoa *Clinical Global Impression Scale* (CGI) eskalaren bidez kuantifikatu egin da. Eskala honek 2 atal ditu eta horietako bakoitzean, 5 item aztertzen dira: sintoma positiboak, negatiboak, depresiboak, kognitiboak eta larritasun orokorra. Alde batetik, (1) gaixotasunaren larritasun-maila neurtzen da (*CGI-Severity, CGI-S*), item hauei 1-7 arteko puntuazioa emanez pazientearen aurreko asteko larritasunaren arabera. Zenbat eta puntuazio altuagoa, orduan eta larriagoa izango da pazientearen egoera. Bestetik, (2) aldaketa-maila neurtzen da (*CGI-Improvement, CGI-I*), itemei 1-7 arteko puntuazioa emanez. 1-3 arteko balioek hobekuntza adierazten dute, 4ak aldaketarik ez eta 5-7 arteko puntuazioek, aldiz, okerragotzea (**1. Eranskina**).

Bukatzeko, lan-egoera pazientearen aktibitate-maila bezala definitu da. Hau da, paziente aktiboak, inaktiboak eta ezgaituak jasotzeaz gain, babestutako lanak burutzen zituztenak edo eguneko zentroetara joaten zirenak ere jaso dira.

4. 2. 5. Tratamendu antipsikotiko intramuskularraren eragin desiragaitzak:

LAI antipsikotikoen eragin desiragaitzak haiekin hasi osteko 12 hilabeteetan zehar aztertu dira. Eragin desiragaitzak pazienteak berak adierazitako edo osasun-langileek zein ingurukoek hautemandako albo efektu bezala definitu dira. Horrekin batera, burututako odol-analisietan eta baita pisuaren neurketetan ikusitako normaltasunetik kanpoko balioak ere hartu dira kontuan.

4. 3. DATUEN ANALISIA:

Batetik, laginaren ezaugarri soziodemografikoak analizatu egin dira. Kolmogorov-Smirnov testa erabili da aldagaien normaltasuna aztertzeko. T Student testa erabili da aldagai jarraituen arteko aldea aztertzeko; distribuzio ez-normaleko aldagaien kasuan, Mann-Whitney-eren U-testa erabili da. Aldagai kualitatibo kategorikoen kasuan, chi karratu testa eta Fisherren test zehatza erabili dira.

Bestetik, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetako ospitalizazio-egunetarako, urgentzien erabilerarako eta ICG puntuazioetarako, lagin erlazionatuentzako T Student testa erabili da taldeen arteko aldeak analizatzeko.

Horrekin batera, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetako tratamendu konkomitanteentzako, toxikoen kontsumorako, gertakari agresiboentzako eta lan-egoerarentzako, lagin parekatuentzako chi karratu testa erabili da taldeen arteko aldeak analizatzeko.

Analisi estatistikoak STATA softwarearen 11. bertsioaren bidez burutu dira. [StataCorp. (2009) STATA Statistical Software: Release 11].

5. EMAITZAK:

5. 1. PAZIENTEAK:

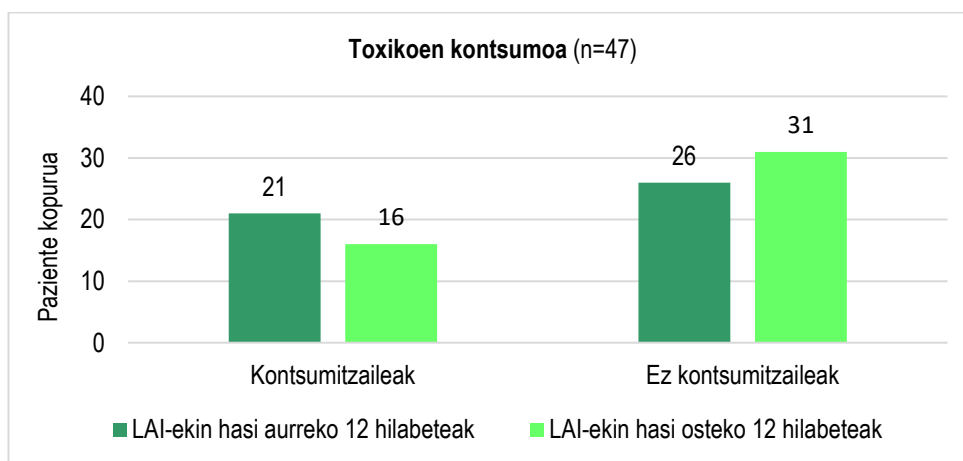
Guztira, 48 pazienteek bete zituzten inklusio eta esklusio kriterioak.

Hautaturiko pazienteen ezaugarri soziodemografikoak **5. Taulan** daude jasorik. Emakumeen eta gizonezkoen taldeetan, jatorrizko datan edukitako batezbesteko adinaren arteko desberdintasuna estatistikoki esanguratsua izan zen ($p=0,029$).

Ezaugarria (n):	
	n (%)
1. Sexua (n=48)	
a. Gizonezkoak	30 (%62,50)
b. Emakumezkoak	18 (%37,50)
2. Bizilekua (n=48)	
a. Jatorrizko familia	21 (%43,75)
b. Bakarrik	14 (%29,17)
c. Bikotekidea/ seme-alabak	7 (%14,58)
d. Etxebizitza babestua	3 (%6,25)
e. Kalea	3 (%6,25)
3. Ikasketa maila (n=38)	
a. Formakuntza Profesionala	9 (%23,68)
b. Batxilergoa	8 (%21,05)
c. Bigarren Hezkuntza	7 (%18,42)
d. Lehen Hezkuntza	7 (%18,42)
e. Lizentziatura edo masterra	4 (%10,53)
f. Diplomatura	3 (%7,89)
	Batezbestekoa (ds)
4. Adina (n=48)	
a. Emakumezkoak	36.36 (11,93)
b. Gizonezkoak	44.44 (12,22)

5. Taula: ikertutako pazienteen ezaugarri soziodemografikoak.

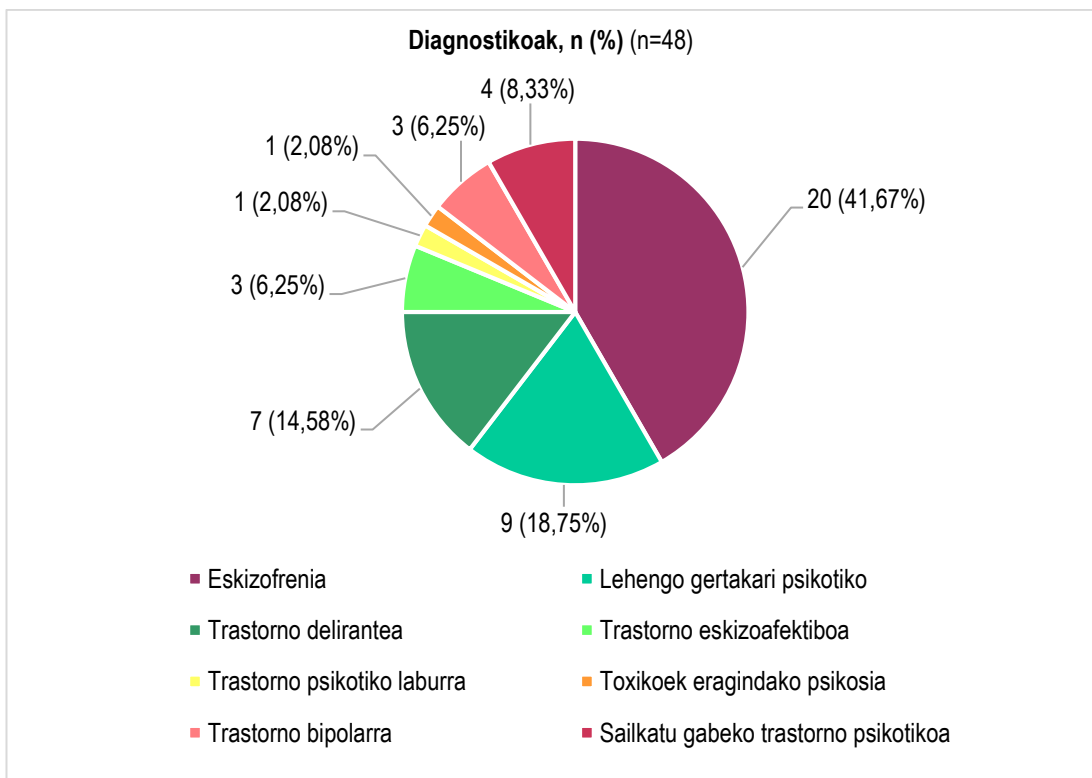
LAI-ekin hasi aurreko 12 hilabeteetan, 21ek kontsumitzen zuen toxikoren bat (%44,68) eta 26ek ez zuen ezer kontsumitzen (%55,32). LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan, toxikoren bat hartzen zuten 21 pazienteen artean, 5ek utzi egin zuten kontsumoa (%23,81). Bigarren denboraldi honetan, beraz, 16 izan ziren toxikoak kontsumitzen zituzten pazienteak (%34,04) eta 31 ezer kontsumitzen ez zutenak (%65,96). Bi denbora-tarte haueko toxikoen kontsumoaren arteko aldea esanguratsua izan zen ($p < 0,001$). (**1. Irudia**).



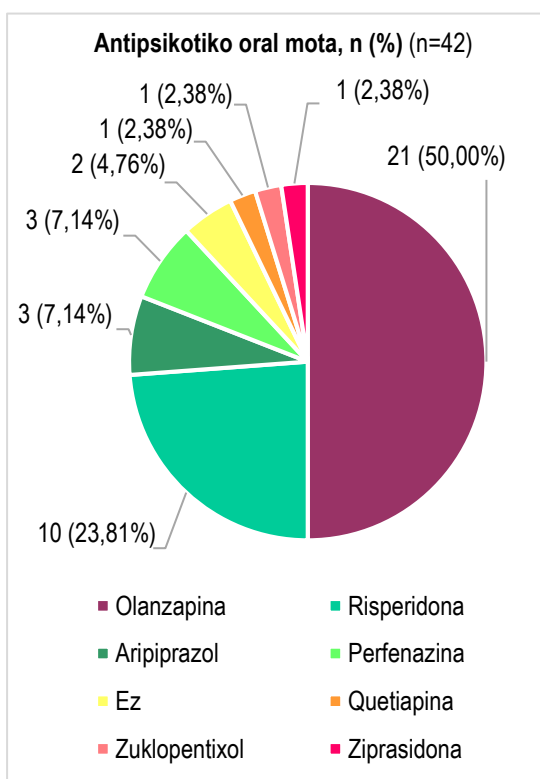
1. Irudia: toxikoen kontsumoaren arabera paziente kopurua.

Ikerturiko pazienteen diagnostiko psikiatrikoak **2. Irudian** daude jasorik. 2 pazienteek soilik zituen klozapina hartu izanaren aurrekariak (%4,17). Gaixotasunaren eboluzio-urteak 7,79 (ds 8,52) izan ziren batezbeste gizonezkoen taldean eta 10,76 (ds 11,59) emakumezkoen taldean. Gizonezkoen eta emakumezkoen taldeetan, gaixotasunaren iraupenaren arteko aldea ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p = 0,33$).

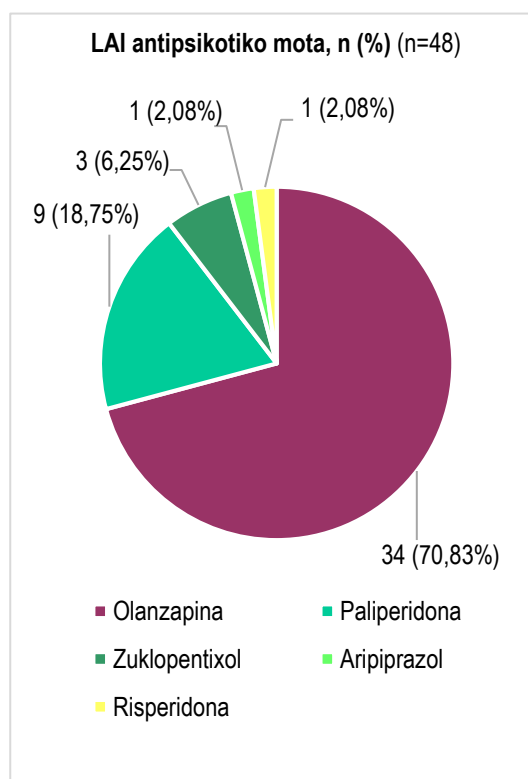
3. Irudiak pazienteek hartutako farmako oralak biltzen ditu eta **4. irudiak**, aldiz, farmako intramuskularrak. LAI-ekin hasi aurreko 12 hilabeteetan, 34 pazienteek ez zuen hartzen tratamendu konkomitanterik (%70,83), 4k beste antipsikotiko bat hartzen zuen (%8,33), 5ek eutimizanteak (%10,41), 3k antsiolitikoak (%6,25) eta 2k antidepressiboak (%4,16). LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan, ordea, 44 pazienteek ez zuen hartzen medikazio konkomitanterik (%91,67), 3k antsiolitikoak hartzen zituen (%6,25) eta bakarrak, aldiz, eutimizanteak (%2,08). 10 izan ziren, beraz, tratamendu konkomitantea utzi zuten pazienteak (%71,43). Bi denbora-tarteetako farmako konkomitanteen kontsumoaren arteko aldea estatistikoki esanguratsua zen ($p = 0,001$).



2. Irudia: diagnostiko psikiatrikoaren araberako paziente kopurua eta ehunekoa.



3. Irudia: antipsikotiko oral motaren araberako paziente kopurua eta ehunekoa.



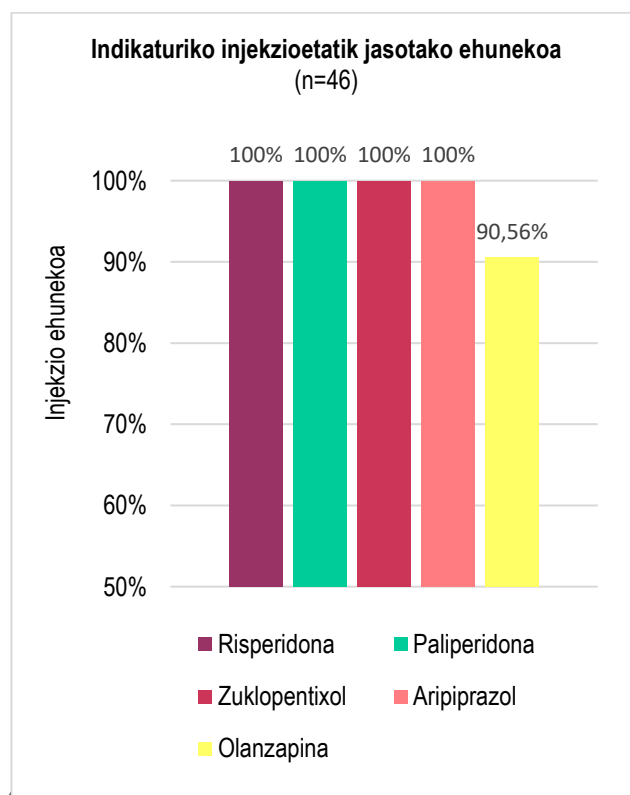
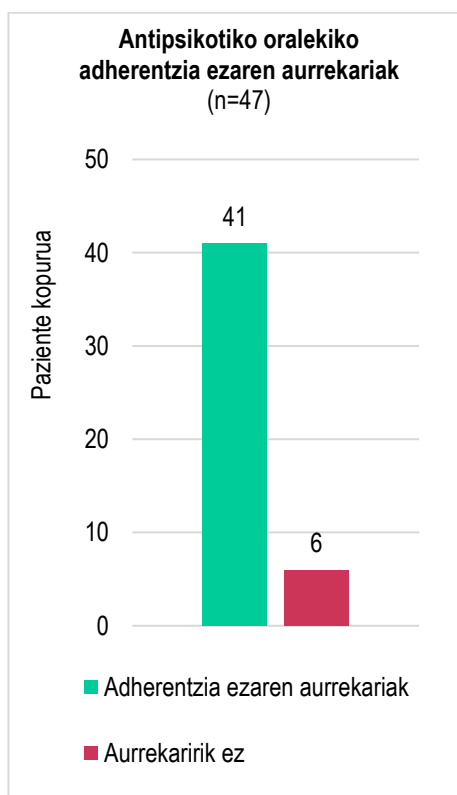
4. Irudia: LAI antipsikotiko motaren araberako paziente kopurua eta ehunekoa.

5. 2. ADHERENTZIA:

LAI-ekin hasi aurreko 12 hilabeteetan, 41 pazientek zituen tratamendu antispikotikoarekiko adherentzia txarraren aurrekariak (%87,23) (**5. Irudia**). Aitzitik, LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan, paliperidona, risperidona, zukloptexol eta aripiprazolarekin tratamenduan zeuden pazienteak injekzioen %100a jasotzera joan ziren. Olanzapinarekin tratamenduan zeuden pazienteak, aldiz, injekzioen %90,56a jasotzera joan ziren batezbeste (ds 22,95). Farmako hauekiko adherentziaren arteko aldea ez zen esanguratsua izan ($p=0,70$) (**6. irudia**).

38 paziente adherentzia faltagatik aldatu ziren LAI-etara (%80,85). 4 kasutan eraginkortasun falta izan zen zergatia (%8,51), 2 kasutan gehiegizko sedazioa (%4,26), beste 2 kasutan eragin desiragaitz sexualak (%4,26) eta kasu bakarrean administrazio-eraren inguruko preferentziak (%2,13).

3 pazientek behin betiko utzi egin zuten LAI tratamendua (%6,38). Kasu hauetan, sintoma extrapiramidalak, hiperprolaktinemia eta klozapinarako aldaketa, azken hau sintoma negatiboen persistentziagatik, izan ziren zergatiak.



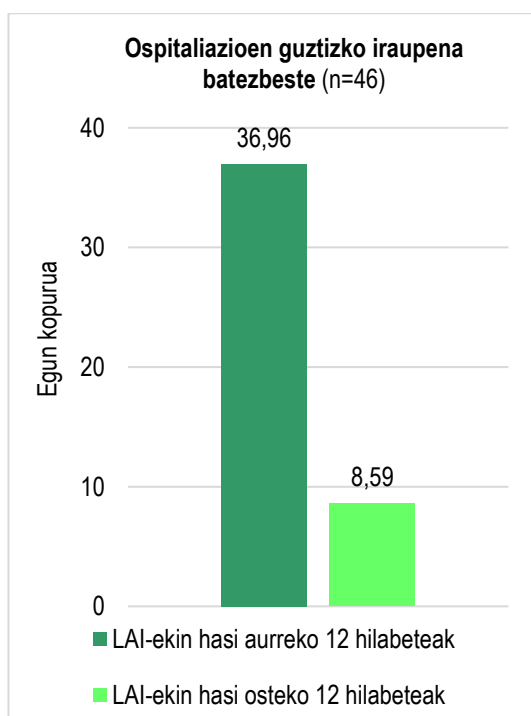
5. Irudia: farmako oralekiko adherentzia.

6. Irudia: jasotako LAI-en injekzio ehunekoa.

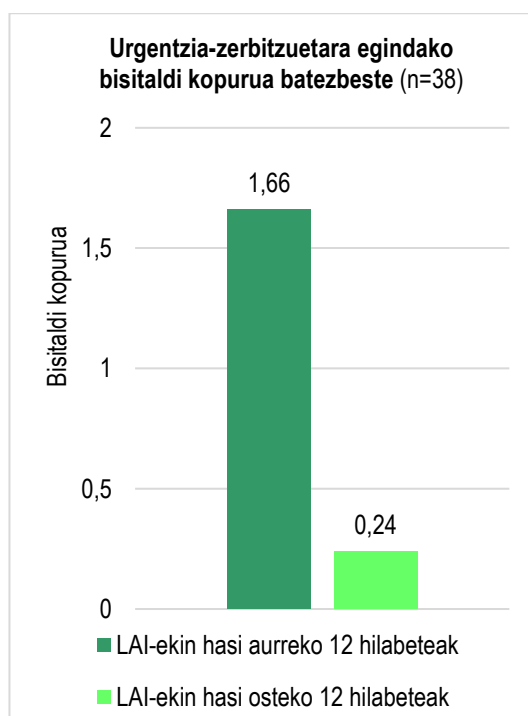
5. 3. ALDAGAI PRONOSTIKO NAGUSIAK:

Ospitaleko egonaldiei dagokienez, paziente bakoitzak izandako ospitalizazioen guztizko iraupena 36,96 egunekoa izan zen batezbeste LAI-ekin hasi aurreko 12 hilabeteetan (%95 KI 24,61 - 49,03). Aitzitik, LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan, ospitalean emandako batezbesteko egun kopurua 8,59 izan zen paziente bakoitzeko (%95 KI -3,64 - 20,81). Bi denbora-tarte hauetako guztizko ospitalizazio-egun kopuruaren arteko aldea estatistikoki esanguratsua izan zen ($p=0,0023$) (**7. Irudia**).

Urgentzien erabilerari dagokionean, paziente bakoitzak 1,66 aldiz erabili zituen batezbeste urgentzietako zerbitzuak (%95 KI 1,25 - 2,06) LAI-ekin hasi aurreko 12 hilabeteetan. LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan, ordea, batezbeste 0,24 bisitaldi egin zituen bakoitzak urgentziako zerbitzuetara (%95 KI 0,043 - 0,43). Bi denbora-tarte hauetako urgentziako arreta-beharraren arteko aldea estatistikoki esanguratsua izan zen ($p<0,001$) (**8. Irudia**).



7. Irudia: ospitalizazioen batezbesteko iraupen totala paziente bakoitzeko.

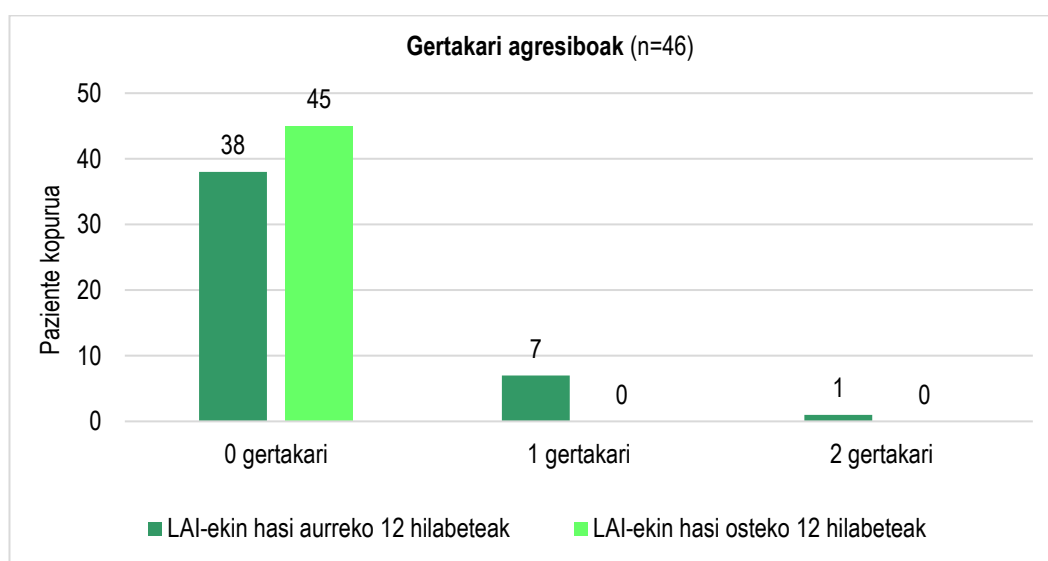


8. Irudia: urgentzia-zerbitzuetara egindako batezbesteko bisitaldi kopurua paziente bakoitzeko.

5. 4. BIGARREN MAILAKO ALDAGAI PRONOSTIKOAK:

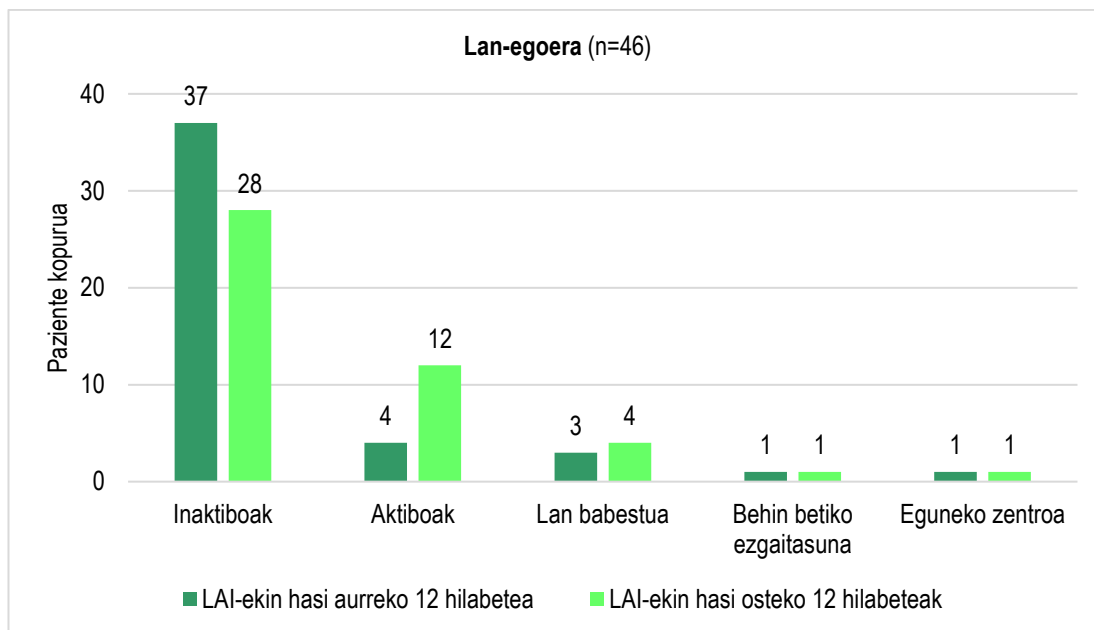
Ikerketak barne harturiko 24 hilabeteetan, ez zen suizidiorik eman, ez tratamendu oraleko 12 hilabeteetan ezta LAI tratamenduko 12 hilabeteetan ere.

Gertaera heteroagresiboei dagokienean, LAI tratamenduarekin hasi aurreko 12 hilabeteetan, 38 pazientek ez zuen izan gertakari agresiborik (%82,61), 7k gertakari agresibo 1 izan zuen (%15,22) eta bakarrak 2 gertakari agresibo (%2,17). LAI tratamenduarekin hasi osteko 12 hilabeteetan, aztertutako pazienteek ez zuten inolako gertakari agresiborik izan. Bi denbora-tarte hauetan emandako gertaera heteroagresiboen arteko aldea estatistikoki esanguratsua izan da ($p < 0,001$) (**9. Irudia**).



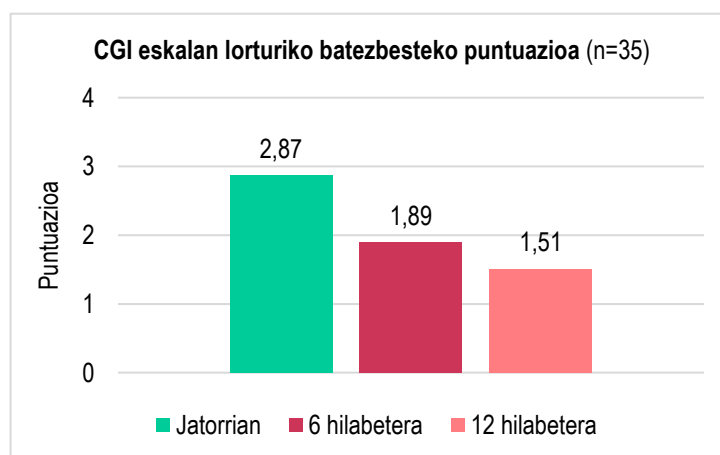
9. Irudia: gertakari agresibo kopuruaren arabera pazienteen banaketa, LAI tratamenduarekin hasi aurreko eta osteko 12 hilabeteetan.

Bestetik, egoera laborala aztertuz gero, LAI tratamenduarekin hasi aurreko 12 hilabeteetan, 37 ziren inaktibo zeuden pazienteak (%80,43) eta 4, aldiz, aktibo zeudenak (%8,70). Gainera, 3k babesturiko lan bat burutzen zuten (%6,52), bakarrak behin betiko ezgaitasuna zeukan (%2,17) eta beste bat, aldiz, eguneko zentro batera joaten zen (%2,17). Aitzitik, LAI tratamenduarekin hasi osteko 12 hilabeteetan, 37 paziente inaktiboetatik, 8 aktibo izatera pasatu (%21,62) eta 2 lan babestu bat burutzen hasi ziren (%5,41). Dagoeneko lan babestu bat burutzen zuenetako bat, ordea, inaktibo izatera pasatu zen (%33,33). Horrenbestez, bigarren denboraldi honetan, 28 ziren paziente inaktiboak (%60,87), 12 aktiboak (%26,09) eta 4 lan babestu bat burutzen zutenak (%8,70). Aldi honetan ere, paziente bakarrak zeukan behin betiko ezgaitasun (%2,17) eta beste bat eguneko zentro batera joaten zen (%2,17). Bi denbora-tarte hauetako lan-aktibitate mailaren arteko desberdintasuna estatistikoki esanguratsua izan zen ($p < 0,001$) (**10. Irudia**).



10. Irudia: egoera funtzionalaren arabera pazienteen banaketa.

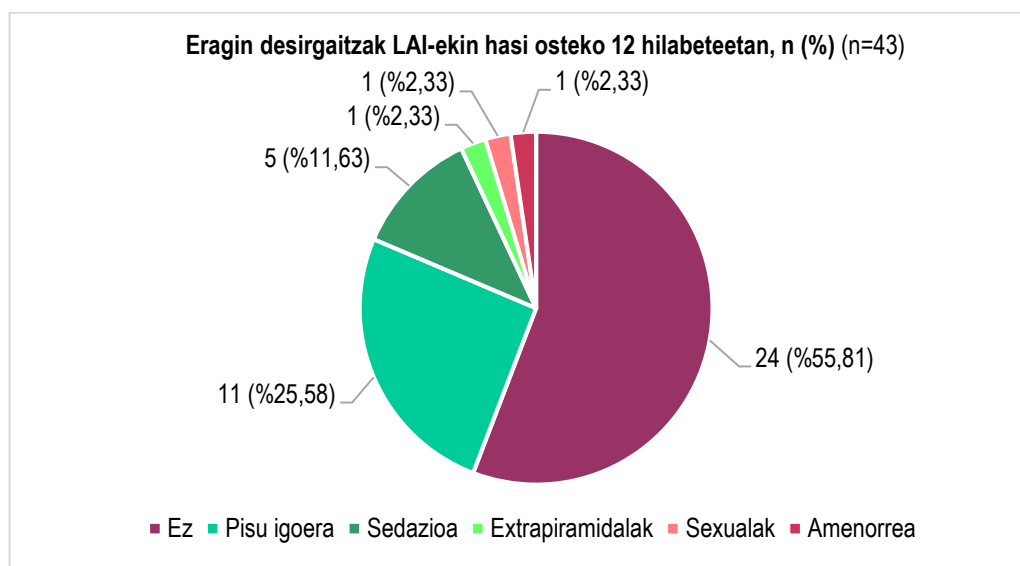
Horrekin batera, egoera kliniko orokorrari dagokionez, jatorrizko datan batezbeste 2,82 puntu lortu zituen bakoitzak CGI eskalan (%95 KI 2,48 - 3,18). 6 hilabetera, ordea, 1,89 puntu lortu zituen bakoitzak batezbeste (%95 KI 1,60 - 2,17). Jatorrizko datan eta 6 hilabeteren buruan lorturiko puntuazioen arteko aldea estatistikoki esanguratsua izan zen ($p < 0,001$). Era berean, 12 hilabetera batezbeste 1,51 puntu lortu zituen paziente bakoitzak (%95 KI 1,30 - 1,72). 6 hilabetera eta 12 hilabetera lorturiko puntuazioen arteko aldea estatistikoki esanguratsua izan zen ($p = 0,003$), baita jatorrizko datan eta 12 hilabetera lorturiko puntuazioen arteko aldea ere ($p < 0,001$) (**11. Irudia**).



11. Irudia: CGI eskalan lorturiko batezbesteko puntuazioa jatorrizko datan, 6 hilabetera eta 12 hilabetera.

5. 5. LAI ANTIPSİKOTIKOEN ERAGIN DESIRAGAITZAK:

LAI antipsikotikoekin hasi osteko 12 hilabeteetan, 24 pazientek ez zuten tratamenduarekin loturiko eragin desiragaitzik adierazi. 11 pazientek, ordea, pisu igoera pairatu zuen (%25,58), 5ek sedazioa (%11,63), bakarrak sintoma extrapiramidalak (%2,33), beste batek eragin desiragaitz sexualak (%2,33) eta beste batek, aldiz, amenorrea (%2,33) (**12. Irudia**).



12. Irudia: jasotako eragin desiragaitzak LAI tratamenduarekin hasi osteko 12 hilabeteetan.

6. EZTABAIDA:

6. 1. TRATAMENDUAREKIKO ADHERENTZIA:

LAI tratamenduarekin hasi aurretik, pazienteen %87,23ak zituen adherentzia ezaren aurrekariak. LAI antipsikotikoekin behin hasita, ordea, risperidona, paliperidona, aripiprazol eta zuklopentixolarekin tratamenduan zeuden pazienteak injekzio guztiak jasotzera joan ziren. Olanzapinarekin tratamenduan zeuden pazienteek ere injekzioen gehiengoa jaso egin zuten, %90,56a. Ezinezkoa izan zaigu farmako oral eta intramuskularrekiko adherentzia estatistikoki konparatzea, ezin izan baitugu daturik lortu farmako oralekiko adherentzia era zehatzago batean kuantifikatzeko. Hala ere, nabarmena da betetze terapeutikoa hobea izan zela LAI antipsikotikoekin. Injekzioen bitartez, pazienteen adherentzia ere objektiboki jarraitu eta ziurtatu ahal izan zen. Gauzak horrela, 12 hilabeteren buruan, pazienteen %93,62ak jarraitzen zuen medikazioarekin.

Gainera, LAI tratamenduarekin hasi ostean, pazienteen %71,43 gutxiagok hartzen zuen tratamendu psikiatriko konkomitanteren bat, farmako lagungarrien behar esanguratsuki txikiagoa eduki zuten pazienteek. Hortaz, LAI-ek polifarmazia ekiditzen lagundu dezakete. Kontuan hartu beharra dago, ordea, LAI tratamendurako trantsizioan zehar hartutako farmakoak ez direla kuantifikatu, aste gutxitan zehar hartu izan zirelako, baina LAI-en aldeko sesgo bat izan litekeela.

Geure ikerketan lorturiko adherentzia-tasak bibliografian irakurritakoak baino altuagoak izan ziren. Whale et al-ek Erresuma Batuan buruturiko kohorte-ikerketan batean, LAI paliperidonarekin trataturiko 179 pazienteen artetik, %60ak soilik jarraitzen zuen tratamenduarekin urte batera [55]. Attard et al-ek Erresuma Batuan buruturiko beste ikerketa naturalistiko batean, farmako berdinarekin tratatutako 200 pazienteen %65ak bakarrik jarraitzen zuen medikazioa hartzen urte bat igarota [56]. Bi ikerketa hauetan, pazientearen nahia edo pazienteak hautemandako eraginkortasun subjektibo eskasa izan ziren tratamendua uztearen zergati nagusiak. Hortaz, ezinbestekoa ikusten dugu adherentzia sustatzeko interbentzioekin bateratzea LAI tratamendua, jarraipen intentsiboa eginez eta aliantza terapeutikoa indartuz.

Ildo beretik, Decuypere et al-ek erretrospektiboki jarraitu egin zituzten Belgika eta Herbeheretako 2.442 paziente, risperidona, paliperidona, olanzapina eta haloperidolaren LAI formulazioekin trataturikoak. Aurretik aipatutako ikerketen antzera, urte batera pazienteen %50ak jarraitzen zuen medikazioa hartzen. Bi herrialdeetan, tratamenduaren jarraipen-tasak esanguratsuki altuagoak izan ziren paliperidonarekin (PP1M, *paliperidone palmitate once monthly*) risperidona edo haloperidolarekin alderatuta. Herbeheretan olanzapinak baino jarraipen-tasa esanguratsuki altuagoak ere izan zituen PP1M-ak eta Belgikan joera bera ikusi zen, esangura estatistikorik lortu ez bazen ere [57]. Intereseko datua dugu azken hau, geure ikerketan olanzapinak lortu baitzituen adherentzia-tasa baxuenak. Hala ere, kontuan hartu beharra dago pazienteen %70,83ari preskribatu zitzaizola olanzapina eta beraz, paziente gehiago egonik, ulergarria litekeela talde honetan aldakortasuna handiagoa izatea. Edonola ere, farmakoen arteko aldea ez zen esanguratsua izan.

Horrekin batera, esatea hainbat direla antipsikotiko oralekiko adherentzia eskasagoarekin erlazionatu izan diren faktoreak. Onartuena toxikoen kontsumoa

dugu, patologia duala deritzona; izan ere, eskizofreniarekin diagnostikaturiko pazienteen artean, %50-ak du toxikoen abusuaren ondoriozko asaldura baten diagnostikoa, populazio orokorrean %12-ak duen bitartean [58]. Gutxi dira oraindik, ordea, toxikoek LAI antipiskotikoekiko adherentzian izan dezaketen inpaktua landu duten saiakerak. PRIDE AEB-tan egindako ikerketa prospektibo eta aleatorizatu izan zen, ezaugarri esplanatorio zein naturalistikoak bateratzen zituena. Honetan, PPIM-rekin trataturiko pazienteak antipsikotiko oralekin trataturiko pazienteekin alderatu egiten ziren, guztira 450 pazienteren datuak aztertuz. Starr et al-ek ikerketa honen post-hoc analisia burutu zuten, pazienteak toxikoen kontsumoaren arabera sailkatuz. 15 hilabeteren buruan, toxikoak kontsumitzen zituzten pazienteen taldean, antipsikotiko oralak hartzen zituen paziente gehiagok utzi zuen tratamendua PPIM hartzen zutenekin alderatuta, %64,2-ak eta %56,2-ak hurrenez hurren. Gainera, tratamendua eten arteko denbora luzeagoa izan zen PPIM-rekin trataturiko pazienteen artean, 105 egun luzeagoa zehazki [59]. Beste ikerketa batean, LAI risperidona (RLAI) toxikoen kontsumoaren jaitsierarekin lotu zen, LAI zuklopentixolarekin alderatuta [58]. Beraz, toxikoak kontsumitzen dituzten pazienteen artean, zenbait LAI antipsikotiko eraginkorrak izan litezke adherentzia hobetu eta kontsumoa murrizteko. Geure ikerketan, toxikoen kontsumoaren jaitsiera esanguratsua ikusi genuen LAI-ekin hasi osteko 12 hilabeteetan, zehazki, %23,81 gutxiago izan ziren toxikoren bat kontsumitzen zuten pazienteak. Interesgarria liteke, ordea, paziente ez-adherente eta kontsumitzaileen arteko erlazioa ezarri eta farmako desberdinen araberrako analisi bat burutzea.

6. 2. INDIKAZIO TENDENTZIAK:

Azpimarratzekoa da jatorrizko datan pazienteek dagoeneko urte luzetako gaixotasuna zeukatela atzetik, zehazki diagnostikotik 10,76 urte emakumezkoek eta 7,79 urte gizonezkoek. Izan ere, jatorrizko datan emakumezkoen batezbesteko adina gizonezkoena baino esanguratsuki altuagoa izan bazen ere, gaixotasunaren eboluzio-urteen artean ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu, eskizofreniak debut goiztiarragoa izaten baitu gizonezkoen artean [60]. Era berean, LAI-etara aldatzeko indikazioa jaso zuten pazienteen ia erdiak, %41,67ak hain zuzen, eskizofreniaren diagnostikoa zeukan, definizioz 6 hilabete edo gehiagoko iraupena duena [11].

Izan ere, egun, gida gehienek paziente ez-adherente ezagunetara edo adherentzia falta partzial zein totalarekin lorturiko berrerortze ugari izan dituzten pazienteetara mugatzen dituzte LAI-en indikaziorako gomendioak, besteak beste, *American Psychiatric Association*-en gidak (AEB, 2004). Edonola ere, eskizofreniaren historia naturala, berrerortzeen maiztasuna zein ondorio larriak eta adherentzia-tasa baxuak kontuan harturik, pazienteen gehiengoak liteke LAI tratamendurako hautagai [46].

Psikosiaren lehen urteetan bereziki ohikoak dira adherentzia eza eta ondoriozko berrerortze-tasa altuak. Izan ere, lehen gertakari psikotiko baten ostean, pazienteek maiz ez dute euren gaixotasunaren errealitatea erabat barneratu eta hasierako fase honetan sintomen erremisioa ohikoa izaten denez, tratamendu kronikoa behar ez izatearen sentsazio faltsu bat sortzen da. Aldi kritiko honetan adherentzia ziurtatzeak berebiziko garrantzia badu ere, gutxi dira oraindik paziente hauen artean LAI-ek izan dezaketen erabilgarritasunaren inguruko ikerketak [46].

Izan ere, batetik, lehen gertakariaren ostean, pazienteek neuroleptikoekiko sentikortasun altua izaten dute, bai efikaziari dagokionean baina baita eragin desiragaitzei dagozkienean ere. Emsley et al-ek, ordea, lehen gertakari psikotiko bat edukitako pazienteekin egindako bi ikerketen post-hoc analisi burutu zuten, biak Hego Afrikako ospitale berean eginak: lehena, risperidona eta haloperidol oralak konparatu egiten zituen saiakera kliniko kontrolatua eta bigarrena, RLAI-rekin egindako saiakera irekia. Analisisian, RLAI-rekin trataturiko pazienteek medikazio uzte-tasa zein berrerortze-tasa baxuagoak izan zituztela ikusi zen, baita erremisio-tasa altuagoak ere. PANSS eskalan puntuazio txikiagoa ere izan zuten (*Positive And Negative Syndrome Scale*); eskala honek sintoma positibo, negatiboak eta psikopatologia orokorra baloratzen ditu. Gainera, sintoma extrapiramidal gutxiago izan zuten eta GMI-ren igoera haloperidol oralarekin baino altuagoa izan bazen ere, ez zen risperidona oralarekin baino altuagoa izan. Soilik prolaktinarekin igoerarekin loturiko eragin desiragaitzak izan ziren maizagoak RLAI-rekin trataturiko pazienteen artean [61]. Horrenbestez, LAI-ak lehen gertakari psikotikotikoetan eraginkorrak eta segurtasunaren aldetik onargarriak izan daitezkeela baieztatu egin zen.

Bestetik, hainbat profesionalek zalantzak izaten dituzte LAI antipsikotikoak lehen gertakari psikotiko bat izandako pazienteei eskaintzeko orduan, aliantza terapeutikoa

kaltetu dezakeen edo pazienteek injekzioak are estigmatizanteago ikusiko dituzten beldur. Edonola ere, Wieden et al-ek AEB-en buruturiko saiakera kliniko kontrolatuan, non lehengo gertakari bat izandako paziente batzuei ausaz RLAI-ra aldatzea eta beste batzuei euren tratamendu oralarekin jarraitzea gomendatzen zitzairen, honakoa ikusi zen: RLAI proposatu zitzairen pazienteen %73ak onartu egin zuen tratamendua eta 12 zein 104 astera, medikazioarekiko jarreran ez zen alderik ikusi bi taldeen artean, ez estigma- edo hertsadurara-sentsazioari ezta mediku-paziente harremanari dagokionean. Beraz, LAI-en pertzepzio subjektiboa lehen gertakari psikotikoetan ez da zertan farmako oralena baino okerragoa izan [62].

Gure ikerketan, 9 izan ziren lehen gertakari psikotiko batekin diagnostikaturiko pazienteak, %18,75a. Esan beharra dago ehuneko hau ohi baino altuagoa izan litekeela gure ospitalean LAI-ak indikatzekeo tendentzia altua dagoelako

Horrekin batera, aipatzea guk buruturiko ikerketan, pazienteen %4,17-ak soilik zituela klopazina hartu izanaren aurrekariak. Egun, tratamendu antipsikotikoarekiko errefraktarioak diren pazienteei soilik indikatu ohi zaie klopazina, agranulozitosi arriskua dela eta. Oso gutxi dira oraindik paziente erresistenteen artean LAI-ek izan dezaketen erabileraren inguruko saiakerak, adherentzia ezak erresistentzien garapenean izan dezakeen eragina ez baita oso ezaguna [41, 46].

Guzti honen ondorioz, LAI antipsikotikoen indikazio posible berrien inguruko ikerketa gehiagoren behar handia ikusten dugu.

6. 3. ALDAGAI PRONOSTIKO NAGUSIAK:

Eskizofreniaren berrerortzeen definizioa polemikoa da nolabait, ez baitago unibertsalki onarturiko irizpide objektiborik [51]. Irakurritako bibliografia gehienak, ordea, ospitaleko ingreso erabiltzen du berrerortze bat definitu dezakeen faktore bezala. Hori dela eta, ospitalizazio-egunak eta urgentziako zerbitzuen erabilera izan dira guk hautaturiko irizpide pronostiko nagusiak. Ospitalizazio-egunak ingreso kopurua baino adierazgarriagoak izan litezke pazienteen larritasuna kuantifikatzeko orduan, zehaztasun handiagoz adierazten baitute zein izan den ingresatuta emandako proportzioa aztertutako denbora-tartean. Hala ere, kontuan hartu behar da hautaturiko paziente gehienek ingreso batean zehar jaso zutela LAI-etara aldatzeko indikazioa eta ingreso horren guztizko iraupena aurreko tratamenduari dagozkion ospitalizazio-

egun bezala sailkatu dugula. Izan ere, aurreko tratamenduaren porrotari egotzi liezaioke ospitalizazio hori [63], baina LAI tratamenduaren aldeko sesgoa izan liteke.

Batetik, geure ikerketan, pazienteek ospitalean emandako egun kopurua esanguratsuki baxuagoa izan zen LAI antipsikotikoak hartzen egondako 12 hilabeteetan; zehazki, 28,37 egun baxuagoa, hilabete bat inguru. Emaidza hauek bat datoz Kishimoto et al-ek 25 ispilu-irudi erako saiakeren metaanalsian ikusitakoarekin. Honetan, 5940 paziente ≥ 6 hilabetez jarraitu egin ziren tratamendu oraleko fase batean eta ondoren, beste ≥ 6 hilabetez LAI tratamenduko fase batean. 7 ikerketek aztertu egin zuten ospitalizazioen guztizko iraupena (1291 paziente) eta egun kopuruaren murrizketa esanguratsua ikusi zen LAI antipsikotikoekin trataturiko denbora tartean [51]. Horrekin batera, aipatzea Tiihonen et al-ek Suezian buruturiko 29.832 pazienteko ikerketa prospektiboan, ospitalizazio-arrisku txikienarekin erlazionaturiko LAI antipsikotikoak risperidona, zuklopentixol eta olanzapina izan zirela, bai euren baliokide oralekin eta baita tratamendu ezarekin alderatzean [64].

Bestetik, gure ikerketan, urgentzia-zerbitzuetara egindako bisitaldi kopurua esanguratsuki txikiagoa izan zen LAI antipsikotikoekin hasi osteko 12 hilabeteetan. Hau bat dator Crivera et al-ek buruturiko ispilu-irudi erako saiakeran ikusitakoarekin. Saiakera honetan, 435 paziente erretrospektiboki jarraitu egin ziren LAI tratamenduarekin hasi aurreko 12 hilabeteetan eta ondoren, beste 12 hilabetez prospektiboki LAI-ekin behin hasita. Urgentzietara egindako bisitaldi kopurua esanguratsuki jaitsi egin zela ikusi zen LAI tratamenduarekin hasi osteko denbora tartean, murrizketa %40koa izanik [65].

Eskizofreniak dakartzan kostuak gizarte-segurantzaren guztizko gastuen %1,5-3 inguru dira. Horien %30a kostu zuzenei dagozkie eta hauen %79a ospitaleko ingresoen ondoriozkoa da. Aitzitik, %1,1-9a baino ez da tratamendu farmakologikoaren ondoriozkoa. Olivares et al-ek tratamendu antipsikotiko oraletik RLAI tratamendura aldatzearen kostu-efektibitatea aztertu egin zuten Espainian, e-STAR ikerketaren baitan. Azken hau ikerketa obserbazional internazionala da eta honetan, pazienteak antipsikotiko berri batekin hasi aurreko 24 eta 12 hilabeteetan erretrospektiboki jarraitu egiten dira eta ondoren, prospektiboki hurrengo 12 eta 24 hilabeteetan zehar. Hala, Olivares et al-ek, 12 eta 14 hilabeteren buruan, hurrenez

hurren 788 eta 757 paziente RLAI-ra aldatzea koste-eraginkorra izan zela baieztatu egin zuten. Izan ere, LAI tratamenduaren koste farmakologikoak altuagoak izan baziren ere, baxuagoak izan ziren ospitalizazio- eta berrerortze-tasak [66, 67]. Horrenbestez, pazienteen bizi kalitatean duten garrantziaz gainera, ingresoek duten inpaktu ekonomikoa azpimarratu beharra dago, baita LAI antipsikotikoek kostu horiek murrizteko orduan izan dezaketen zeregina ere.

6. 4. BIGARREN MAILAKO ALDAGAI PRONOSTIKOAK:

Batetik, suizidiorik ez zen eman geure ikerketak barne harturiko 24 hilabeteetan, ez tratamendu oral ezta intramuskularreko denboraldietan. Hirugarren pertsonenganako gertakari agresiboak, ordea, tratamendu oraleko aldian eman ziren soilik. Hala, bi denboraldien arteko aldeak esangura estatistikoa lortu zuen. Geure gizarteetan paziente psikotikoen aurkako aurreiritzi nabarmenak badaude ere, esan beharra dago gaixo hauek ez direla, oro har, biolentoak izaten. Aitzitik, biolentziaren biktima izateko aukera gehiago dute ekintza biolento horiek berak burutzeko baino. Edonola ere, paziente eskizofreniko edo psikotikoek portaera agresiboak aurkezteko arrisku handiagoa izan ohi dute populazio orokorrarekin alderatuz gero eta hau izaten da, hainbat kasutan, arreta medikoa bilatzearen zergatia [68]. Gauzak horrela, Witt et al-ek buruturiko metaanalisen arabera, 45.533 paziente biltzen zituen, jarrera agresibo honekin erlazionaturiko arrisku faktore aldagarri bakarra tratamenduarekiko adherentzia izan zen [69]. Gutxi dira, ordea, LAI-ek portaera agresibo hauek modulatzeko izan dezaketen gaitasunaren inguruko ikerketak. Hala, Mohr et al-ek 3 zeharkako ikerketen, 4 ikerketa erretrospektiboen eta 3 saiakera kliniko kontrolatuen errebisio narratibo bat gauzatu zuten. Honetan ikusi bezala, LAI antipsikotikoak gertakari biolento kopurua eta agresibitatea murrizteko eraginkorrak izan litezke, baita jarrera agresiboa edukitzeko arrisku altuko pazienteak tratatzeko ere. Azken hau enpirikoki ere baieztatu egin da Erresuma Batu, Norvegia eta Austriako segurtasun altuko unitate psikiatrikoetako pazienteen artean [68]. Gure emaitzak bateragarriak dira Mohr et al-ek ikusitakoarekin. Era berean, esan beharra dago suizidioen inguruko daturik analizatu ezin izan badugu ere, LAI-ak ez direla arrisku autolitiko handiagoarekin erlazionatu bibliografian [70].

Bestetik, LAI tratamenduarekin hasi osteko 12 hilabeteetan, pazienteek lan-aktibitatea esanguratsuki handiagoa izan zen geure ikerketan. Zehazki, 8 paziente gehiago ziren aktiboak eta batek gehiago burutzen zuen babesturiko lan bat. Ikusitako hobekuntza hau multifaktoriaiala bada ere, aurretik aipaturiko ospitalizazio-tasaren murrizketak zeresana izan lezake, besteak beste. Esan beharra dago, ordea, pazienteen lan-aktibitatea ez dela egoera funtzionalaren adierazle guztiz zehatza, ez baititu gaitasun funtzional psikologiko edo sozialak islatzen. Hala ere, Rosa et al-ek hainbat herrialdetan buruturiko ikerketa prospektibo irekian, 96 paziente jarraitu egin ziren 6 hilabetez olangapina oraletatik RLAI tratamendura aldatu ostean eta egoera funtzionala aztertu egin zen GAF eskalaren bidez (*Global Assessment of Functioning*). Azken honek sintomen larritasuna eta ezgaitasun sozial, psikologiko zein okupazionala baloratu egiten du. 6 hilabeteren buruan pazienteek puntuazio esanguratsuki hobeak eduki zituzten jatorrizko datarekin alderatuta, paziente aktibo eta inaktiboen proportzioan aldaketarik ikusi ez bazen ere [71]. Garrantzitsua liteke, beraz, antzeko analisi batekin geure emaitzak osatzea, pazienteen funtzionaltasuna modu integralean baloratzeko. Hala ere, lan-aktibitatea interes handiko parametroa dela uste dugu. Izan ere, eskizofreniak dakartzen kostuen %70 ez-zuzenak dira eta hauek, batez ere, eritasunak dakarren produktibitate ezaren ondoriozkoak dira [68]. Eskizofreniaren prebalentzia gure artean %1ekoa dela kontuan hartuz, paziente hauek jarduera laborala apurka berreskuratzeak onura sozial eta ekonomiko handiak ekar litzake, onura pertsonal nabarmenaz gainera betiere. Izan ere, pazienteak bere burua bizimodu aktiboago bat eramateko gauza ikustea oso datu adierazgarria da.

Bukatzeko, egoera kliniko orokorrari dagokionean, geure ikerketan 0,93 puntuko murrizketa eduki zuten pazienteek CGI eskalan jatorrizko datatik 6 hilabetera. Murrizketa hau beste 0,38 puntukoa izan zen 6. hilabetetik 12. hilabetera, guztizko murrizketa 1,31 izanik. Beraz, hobekuntza kliniko handiena lehen 6 hilabeteetan eman zen, LAI-ekin hasi osteko lehenengo hilabeteetan. Hala ere, emaitzen arteko aldea estatistikoki esanguratsua izan zen tarte guztietan. Antipsikotiko oralarekin egondako urteko CGI puntuazioa, ordea, ezin izan genuen lortu. Jatorrizko datako emaitza aurreko 12 hilabeteetako egoera klinikoaren adierazgarri izan badaiteke ere, kontuz interpretatu beharreko datua da. Izan ere, esan bezala, LAI tratamendurako aldaketa ingreso batean zehar egin zen gehienetan. Hortaz, une puntual horretako

egoera klinikoa ohi baino larriagoa izan liteke. Hala ere, LAI tratamenduarekin hasi aurreko 12 hilabeteetako ospitalizazio eta berrerortzeen maiztasun handia kontuan harturik, parametro nahiko fidagarria dela uste dugu. Rosa et al-ek gauzatutako ikerketan ere CGI-S puntuazioan hobekuntza esanguratsua ikusi zen jatorrizko datatik 6 hilabetera eta CGI-C puntuazioa pazienteen gehiengoan hobetu egin zen. Horrekin batera, PANSS eskalan hobekuntza esanguratsua ikusi zuten Rosa et al-ek [71]. Azken balio hau, PANSS eskalako puntuazioa, ezin izan genuen lortu geure pazienteetan.

Laburbilduz, guk ikusitakoaren arabera, pazienteak klinikoki hobeto eta aktiboago egon ziren LAI tratamenduarekin hasi osteko urtean. Gainera, portaera agresiboen murrizketaren ondorioz, familia eta ingurukoekiko harremanak ere errazagoak izan zirela pentsa genezake, gatazka eta gorabehera gutxiagorekin beharbada.

6. 5. ERAGIN DESIRAGAITZAK:

Ezin izan genituen antipsikotiko oralen eragin desiragaitzak jaso datu falta zela eta. Beraz, ezinezkoa izan zaigu LAI antipsikotikoen ondoriozko eraginekin alderatzea. Honen harira, Mishawa et al-ek saiakera klinikoen metanaalisi bat burutu egin zuten, LAI antipsikotikoen albo-efektuak euren baliokide oralek eragindakoekin alderatzeko helburuarekin. Guztira, 4.902 pazienteren datuak bildu egin zituzten. Ikusitakoaren arabera, ez den desberdintasun esanguratsurik topatu eragin desiragaitzen ondoriozko tratamenduaren uzte-tasan, edozein kausaren ondoriozko heriotza-tasan eta istripu edo suizidioaz bestelako kausen ondoriozko heriotza-tasan. Eragin desiragaitz zehatzei dagokienean ere, aztertutako 119 albo-efektuen artetik, 115etan ez zen alde esanguratsurik ikusi 2 tratamenduen artean. Zehazki, LAI antipsikotikoak akinesia, LDL kolesterolaren igoera eta antsietate-tasa altuagoarekin erlazionatu egin ziren, baita prolaktina mailaren aldaketa txikiagoarekin ere [47]. Beraz, esan genezake oro har LAI antipsikotikoak farmako oralak bezain seguruak izan daitezkeela. Hala, geuk buruturiko ikerketari dagokionean, oso adierazgarri ikusten dugu LAI-ekin trataturiko pazienteen erdiak baino gehiagok, %55,81ak hain zuzen, eragin desiragaitzik adierazi ez izana. Edonola ere, esan beharra dago pazienteen laurden batek, %25,58 zehazki, pisu igoera izan zuela. Azken eragin hau olanzapinarekin trataturiko pazienteen artean ikusi dugu gehienbat. Beraz,

funtsezkoa liteke farmako honekin tratatuak izango diren pazienteen hautaketa arduratsua burutzea, egungo sindrome metaboliko tasa altuak ikusirik, arrisku altuko pazienteetan gaixotasun kardiobaskularren garapena ekiditeko asmoz.

Bestetik, esan beharra dago 2 kasutan soilik izan zirela eragin desiragaitzak tratamendua uztearen kausa.

6. 6. IKERKETAREN MUGAK ETA ABANTAILAK:

Batetik, esan beharra dago erabilitako lagina txikia izan dela. Gainera, geure ikerketa erretrospektiboa izanik, aldagai jakinentzako datuak ez zeuden historia kliniko elektronikoen jatorriak. Zenbait paziente jarraipenean zehar galdu egin zirenez, informazio hori lortzeko aukerarik ere ez dugu eduki. Hori dela eta, aldagai bakoitzean, eskuratu ahal izan ditugu datuak analizatu egin ditugu soilik eta n -a desberdina izanik kasu bakoitzean. Hala ere, 2016ko ekainean LAI tratamenduarekin hasitako pazienteak soilik bildu ditugu ikerketan, baina asko dira geure zentroan LAI antipsikotikoekin tratamenduan dauden pazienteak. Hori dela eta, LAI-en aldeko emaitza positiboak ikusirik, proiektu honekin jarraitzeko aukera polita ikusten dugu.

Bestetik, ikerketaren diseinuak zenbait muga ditu. Saiakera erretrospektiboa izanik, oroimen sesgoa kontuan hartu beharra dago. Gainera, pazienteen historia klinikoak ez dira beti guztiz fidagarriak izaten, bertan jasotako informazioa zenbaitetan subjektiboa, aldakorra eta oso heterogeneoa izaten delako. Horrekin batera, pazienteen gehiengoa tratamendu oralaren betetze eskasagatik aldatu zen LAI tratamendura eta beraz, LAI-en aldeko hautaketa sesgo bat egon liteke. Horren eraginez espektazio sesgo garrantzitsua ere egon liteke, hau da, medikuek, pazienteak eta familiak, aurreko tratamenduaren porrota ikusirik, LAI antipsikotikoen onurak gainestimatze joera izan dezakete eta ondorioz, berrerortze bat edo ospitalizazio beharra onartzeko erreparoa izan dezakete. Hala ere, pazienteak tratamendua behar bezala hartu arren berrerortzea eman dela ikusirik, medikuek koadroa larriago ikusi eta pazienteak ospitaleratzeko tendentzia handiagoa ere izan dezaketela argudiatu izan da [51]. Bestetik, oinarriko erregresio fenomenoaren arabera, gaixotasunak bere historia naturala jarraitu eta pazienteak euren egoera basalera bueltatzeko joera dute denborarekin; honek tratamendu berriaren aldeko sesgoa ekar dezake. Denboraz aldatu egiten diren konfusio faktoreak ere kontuan hartu beharrekoak dira, besteak

beste ospitalizazio-irizpideak edota ospitaleetako ohe kopurua, kontrol zailekoak aparteko kontrol talderik gabe [51, 54, 72].

Edonola ere, ispilu-irudi erako diseinuak ere zenbait abantaila ditu. Alde batetik, paziente bakoitza bere kontrola izanik, aldakortasuna eta zenbait konfusio faktore saihestu egiten dira. Gainera, paziente kopuru txikiagoa erabiltzea ahalbidetzen du, honen adibide dugu ikerketa hau. Bestetik, saiakera kliniko kontrolatuak baino merkeagoa dira ispilu-irudi erako ikerketak eta paziente kopuru handiarekin lan egitea ere errazten dute. Hau lagungarria suertatuko litzateke, etorkizunera begira, datu base honi jarraipena emango balitzaio. Ezaugarri interesgarrienak, ordea, aldagai pronostiko pragmatikoen eta lagin heterogeneo, zabal baten erabilera dira [51, 54]. Izan ere, sarreran azaldu bezala, geure ospitaleetan ikusten dugun errealitatearen isla izango zen ikerketa bat burutzea izan da gure asmoa, eguneroko praktikara orokortu daitezkeen emaitzak bilatuz eta interes klinikoko aldagaiak hautatuz. Anitzak dira geure ospitaleetara jotzen duten gaixoak, bai euren diagnostiko eta bai euren baldintza psikosozialen aldetik ere, eta espektro zabal horretan ikusi nahi izan dugu LAI antipsikotikoen eraginkortasuna.

7. ONDORIOAK:

Lortutako datuen arabera, paziente psikotikoetan, LAI tratamendurako aldaketak adherentzia hobea dakar. Horrek onura esanguratsuak izan ditzake urte batera. LAI antipsikotikoak ospitalizazio-egun eta urgentzietarako bisitaldi gutxiagorekin erlazionatu dira, bai eta egoera kliniko eta funtzional hobearekin. Gainera, jokaera agresiboen murriztea ekar dezaketela ikusi da. Horrekin batera, eragin desiragaitzen aldetik ere onargarriak direla baieztatu da. Hainbat aspektu oraindik ikertzeke badaude ere, handia da LAI antipsikotikoek aldeko ebidentzia. Aurretik argitaraturiko ebidentzia horri batzen zaio ikerketa hau, LAI antipsikotikoen erabilera zabalago bati bidea irekitzen lagunduko duelakoan.

8. ERANSKINAK:

1. ERANSKINA: CGI ESKALA (1. ETA 2. TAULAK):

CGI-S							
	Normala	Mugan	Gaixotasun arina	Gaixotasun moderatua	Gaixotasun nabarmena	Gaixotasun larria	Gaixotasun oso larria
Sintoma positiboak	1	2	3	4	5	6	7
Sintoma negatiboak	1	2	3	4	5	6	7
Sintoma depresiboak	1	2	3	4	5	6	7
Sintoma kognitiboak	1	2	3	4	5	6	7
Larritasun orokorra	1	2	3	4	5	6	7

1. Taula: CGI-S, pazientearen larritasun-maila aurreko astean.

GGI-I							
	Hobekuntza handia	Hobekuntza moderatua	Hobekuntza arina	Aldaketarik ez	Okertze arina	Okertze moderatua	Okertze larria
Sintoma positiboak	1	2	3	4	5	6	7
Sintoma negatiboak	1	2	3	4	5	6	7
Sintoma depresiboak	1	2	3	4	5	6	7
Sintoma kognitiboak	1	2	3	4	5	6	7
Larritasun orokorra	1	2	3	4	5	6	7

2. Taula: CGI-I, pazientearen hobekuntza-maila.

9. BIBLIOGRAFIA:

1. Lawrie S, O'Donovan M, Saks E, Burns T, Lieberman J. Improving classification of psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3 (4): 367-374.
2. Bürgy M. The Origin of the Concept of Psychosis: Canstatt 1841. *Psychopathology*. 2012; 45 (2): 133-134.
3. Sommer R. The etymology of psychosis. *Am J Orthopsychiatry*. 2011; 81(2): 162-166.
4. Freud S. Neurosis y Psicosis. In: Freud S, Numhauser Tognola J, ed. by. *Obras Completas XIX, El yo y el ello y otras obras (1923-1925)*. Madrid: Biblioteca Nueva. 2012; 151-160.
5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association. 1994.
6. Lawrie S, O'Donovan M, Saks E, Burns T, Lieberman J. Towards diagnostic markers for the psychoses. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3 (4): 375-385.
7. Sadock B, Alcott V, Ruiz P. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
8. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophr Bull*. 2011; 37 (3): 471-479.
9. Heinz A, Voss M, Lawrie S, Mishara A, Bauer M, Gallinat J et al. Shall we really say goodbye to first rank symptoms? *Eur Psychiatry*. 2016; 37: 8-13.
10. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Geneva: World Health Organization; 1993.
11. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
12. Golembo-Smith S, Schiffman J, Kline E, Sørensen H, Mortensen E, Stapleton L et al. Premorbid multivariate markers of neurodevelopmental instability in the prediction of adult schizophrenia-spectrum disorder: a high-risk prospective investigation. *Schizophr Res*. 2012; 139 (1-3): 129-135.
13. Horton L, Tarbox S, Olin T, Haas G. Trajectories of premorbid childhood and adolescent functioning in schizophrenia-spectrum psychoses: A first-episode study. *Psychiatry Res*. 2015; 227 (2-3): 339-346.

14. Strauss G, Allen D, Miski P, Buchanan R, Kirkpatrick B, Carpenter W. Differential patterns of premorbid social and academic deterioration in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012; 135 (1-3): 134-138.
15. Khandaker G, Barnett J, White I, Jones P. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011; 132 (2-3): 220-227.
16. Tarbox S, Addington J, Cadenhead K, Cannon T, Cornblatt B, Perkins D et al. Functional development in clinical high risk youth: Prediction of schizophrenia versus other psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 2014; 215 (1): 52-60.
17. Horton L, Tarbox S, Olino T, Haas G. Trajectories of premorbid childhood and adolescent functioning 2015; 227 (2-3): 339-46.
18. Seidman L, Mirsky A. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017; 23 (9-10): 881-892.
19. Murray R, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophr Bull.* 2017; 43 (6): 1190-1196.
20. Yung A, McGorry P. The Initial Prodrome in Psychosis: Descriptive and Qualitative Aspects. *Aust N Z J Psychiatry.* 1996; 30 (5): 587-599.
21. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The Critical Period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998; 172 (33): 53-9.
22. Schennach R, Riedel M, Obermeier M, Spellmann I, Musil R, Jäger M et al. What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc.* 2014; 265 (2): 107-116.
23. Bhagyavathi H, Mehta U, Thirthalli J, Kumar C, Kumar J, Subbakrishna D et al. Cascading and combined effects of cognitive deficits and residual symptoms on functional outcome in schizophrenia – A path-analytical approach. *Psychiatry Res.* 2015; 229 (1-2): 264-271.
24. Krishnadas R, Ramanathan S, Wong E, Nayak A, Moore B. Residual Negative Symptoms Differentiate Cognitive Performance in Clinically Stable Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Res Treatment.* 2014; 2014: 1-6.

25. Meier M, Caspi A, Reichenberg A, Keefe R, Fisher H, Harrington H et al. Neuropsychological Decline in Schizophrenia From the Premorbid to the Postonset Period: Evidence From a Population-Representative Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2014; 171 (1): 91-101.
26. National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Updated edition. National clinical guideline number 82. Leicester: British Psychological Society, 2009.
27. Carbon M, Correll C.U. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014; 16 (4): 505-24
28. Lang F, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia - a review. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 127 (3): 173-182.
29. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 21 (2): 173-177.
30. Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, Galderisi S, Glenthøj B, Leucht S et al. Magnetic Resonance Imaging and the Prediction of Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Review of Current Evidence and Directions for Future Research. *Schizophr Bull*. 2015; 41 (3): 574-583.
31. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 544-549.
32. Andreasen N, Carpenter W, Kane J, Lasser R, Marder S, Weinberger D. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (3): 441-449.
33. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1296–306.
34. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2014; 29: 1409-1413.

35. Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013; 148 (1–3): 117–121.
36. Kane JM. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission, preventing relapse, and measuring success. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e18.
37. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 2011; 168: 603–9.
38. Kahn R, Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet Psychiatry.* 2008; 371 (9618): 1085-1097.
39. Acosta FJ, Hernandez JL, Pereira J, Herrera J, Rodriguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry* 2012; 2: 74–82.
40. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013; 3: 200–18.
41. Kane, J.M., Correll, C.U. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatr.* 2010; 71 (9): 1115–1124.
42. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [Accessdata.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/). 2018. Eskuragarri: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
43. Kane J, Kishimoto T, Correll C. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66 (8): 37-41.
44. Ereshefsky, L., Mascarenas, C.A. Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (16): 18–23.
45. Spanarello S, Ferla T. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Curr Clin Pharmacol.* 2014; 9 (3): 310-317.
46. Kane J, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry.* 2009; 195 (52): 63-67.

47. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane J, Correll C. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res.* 2016; 176 (2-3): 220-230.
48. Brissos S, Veguilla M, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014; 4 (5): 198-219.
49. Pietrini F, Spadafora M, Tatini L, Talamba G, Andrisano C, Boncompagni G et al. LAI versus oral: A case-control study on subjective experience of antipsychotic maintenance treatment. *Eur Psychiatry.* 2016; 37: 35-42.
50. Kirson N, Weiden P, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord S et al. Efficacy and Effectiveness of Depot Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia. *Journal Clin Psychiatry.* 2013;74 (06): 568-575.
51. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane J, Correll C. Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74 (10): 957-965.
52. 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.* 2012; 40 (1): 192-213.
53. Alphas L, Schooler N, Lauriello J. How study designs influence comparative effectiveness outcomes: The case of oral versus long-acting injectable antipsychotic treatments for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014; 156 (2-3): 228-232.
54. Fagiolini, A., Rocca, P., De Giorgi, S., Spina, E., Amodeo, G. and Amore, M. Clinical trial methodology to assess the efficacy/effectiveness of long-acting antipsychotics: Randomized controlled trials vs naturalistic studies. *Psychiatry Res.* 2017; 247: 257-264
55. Whale, R., Pereira, M. and Fialho, R. Predictors of 12 month continuation of paliperidone long acting injection treatment for schizophrenia: a naturalistic cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol,* 2014; 24: 526-527.

56. Attard, A., Olofinjana, O., Cornelius, V., Curtis, V. and Taylor, D. Paliperidone palmitate long-acting injection - prospective year-long follow-up of use in clinical practice. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 130 (1): 46-51.
57. Decuypere, F., Sermon, J., Geerts, P., Denee, T., De Vos, C., Malfait, B., Lamotte, M. and Mulder, C. Treatment continuation of four long-acting antipsychotic medications in the Netherlands and Belgium: A retrospective database study. *PLoS One*, 2017; 12 (6): e179049.
58. Lynn Starr H, Bermak J, Mao L, Rodriguez S, Alphs L. Comparison of long-acting and oral antipsychotic treatment effects in patients with schizophrenia, comorbid substance abuse, and a history of recent incarceration: An exploratory analysis of the PRIDE study. *Schizophr Res.* 2018; 194: 39-46.
59. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero M, López-Muñoz F, Álamo C. Long-Acting Injectable Risperidone Compared with Zuclopenthixol in the Treatment of Schizophrenia with Substance Abuse Comorbidity. *Can J Psychiatry.* 2006; 51 (8): 531-539.
60. Goldstein JM, Tsuang MT, Faraone SV. Gender and schizophrenia: implications for understanding the heterogeneity of the illness. *Psychiatry Res.* 1989; 28 (3): 243–253.
61. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus D, Medori R, Rabinowitz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: Post hoc comparison of two studies. *Clin Ther.* 2008; 30 (12): 2378-2386.
62. Weiden P, Schooler N, Weedon J, Elmouchtari A, Sunakawa-McMillan A. Maintenance Treatment With Long-Acting Injectable Risperidone in First-Episode Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73 (09): 1224-1233.
63. Carswell, C., Wheeler, A., Vanderpyl, J. and Robinson, E. Comparative Effectiveness of Long-Acting Risperidone in New Zealand. *Clin Drug Investig.* 2010; 30 (11): 777-787.
64. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74 (7): 686.
65. Crivera, C., DeSouza, C., Kozma, C., Dirani, R., Mao, L. and Macfadden, W. Resource utilization in patients with schizophrenia who initiated risperidone

- long-acting therapy: results from the Schizophrenia Outcomes Utilization Relapse and Clinical Evaluation (SOURCE). *BMC Psychiatry*. 2011; 11 (1): 168.
66. Olivares J, Peuskens J, Pecenak J, Ressler S, Jacobs A, Akhras K. Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25 (9): 2197-2206.
 67. Olivares J, Rodriguez-Martinez A, Burón J, Alonso-Escolano D, Rodriguez-Morales A. Cost-Effectiveness Analysis of Switching Antipsychotic Medication to Long-Acting Injectable Risperidone in Patients with Schizophrenia. *Appl Health Econ and Health Policy*. 2008; 6 (1): 41-53.
 68. Mohr, P., Knytl, P., Voráčková, V., Bravermanová, A. and Melicher, T. Long-acting injectable antipsychotics for prevention and management of violent behaviour in psychotic patients. *Int J Clin Pract*. 2017; 71 (9): 12997.
 69. Witt K, van Dorn R, Fazel S. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PLoS One* 2013; 8: 55942.
 70. Kishi, T., Matsunaga, S. and Iwata, N. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2016; 42 (6): 1438-1445.
 71. Rosa, F., Schreiner, A., Thomas, P. and Sherif, T. Switching Patients with Stable Schizophrenia or Schizoaffective Disorder from Olanzapine to Risperidone Long-Acting Injectable. *Clin Drug Invest*. 2012; 32 (4): 267-279.
 72. Haddad, P.M., Kishimoto, T., Correll, C.U., et al., 2015. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatr*. 2015; 28 (3): 216–221.

