

GRADU AMAIERAKO LANA

Erizaintzako Gradua - Leioako Atala

Berrikuspen Bibliografikoa

Bigarren generazioko antipsikotiko injektagarriak eskizofrenian

MIREN OLEA BARRENA

Leioan, 2022ko apirilaren 27an

AKRONIMOAK

ILAI: Iraupen Luzeko Antipsikotiko Injektagarriak

PAL: Hileroko Paliperidona Palmitatoa

ARI: Hileroko Aripiprazola

RIS: Risperidona

OMU: Osasun Mentaleko Unitatea

OZ: Osasun-zentroa

GAF: *Global Assessment Functioning*

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*

CGI-S: *Clinical Global Impression - Severity Scale*

CGI-I: *Clinical Global Impression - Improvement Scale*

PSP: *Personal and Social Performance*

QoLS: *Quality of Life Scale*

PANSS: *Positive And Negative Syndrome Scale*

LABURPENA

Sarrera: Gaur egun eskizofrenia gizarteko %1ek pairatzen duen nahasmendu psikotikoa da, eta hau tratatzeko erabiltzen den tratamendu nagusia farmakologikoa da, hots, antipsikotikoak. Administrazio modu erabili bat *depot* izeneko muskulubarneko injektagarriak dira, iraupen luzeko antipsikotiko injektagarriak (ILAI), hain zuzen ere.

Helburua: Eskizofrenia duten paziente helduetan Paliperidona (PAL) eta Aripiprazola (ARI), hilabete bateko iraupena duten 2 antipsikotiko atipiko injektagarrien efikazia neurtzea, pazienteek farmakoekiko duten atxikidura eta eurengan sortzen duten ongizatea (efektu terapeutikoak, ospitalizazio-tasak eta bigarren mailako efektuak) aztertuz.

Metodologia: Lan hau berrikuspen bibliografiko bat da, Pubmed eta Scielo datu-baseetan bilaketak egin ziren. Barne- eta kanpo-irizpide batzuk definitu ziren, lanera hoberen egokitzen ziren artikuluen aukeraketa egin ahal izateko.

Emaitzak: Hamar artikulua aukeratu ziren. Sei artikuluk atxikidura aztertu zuten, eta ondorioztatu zuten aho-bideko medikazioa baino atxikidura handiagoa zuela *depot* erako medikazioak. Horrez gain, pazientearen ongizatearen inguruko emaitzak bilatzean, ARI injektagarriak efektu terapeutiko handiagoak lortu zituen PAL injektagarriaren aldean.

Ondorioak: Antipsikotiko injektagarri orok pazienteak farmakoarekiko duen atxikidura hobetzea lortzen dute. Euren arteko alderaketa egitean, efektu terapeutikoei dagokienez, ARI injektagarriak lortu zituen emaitzarik esanguratsuenak. Ospitalizazio-tasei eta bigarren mailako efektuei dagokienez, oraindik ez da hain argi ikusi zein den onuragarriena.

Hitz gakoak: *Schizophrenia, Delayed-action preparations, Paliperidone Palmitate, Aripiprazole, Medication adherence.*

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
2. HELBURUA.....	4
3. METODOLOGIA.....	5
3.1. Informazio-iturriak eta bilaketa estrategia.....	5
3.2. Artikuluen hautaketa: barne- eta kanpo-irizpideak.....	6
4. EMAITZAK.....	7
4.1. Hautaturiko artikuluaren deskribapena.....	8
4.2. Artikuluaren emaitzen deskribapena.....	9
4.2.1. Atxikidura aztertzen duten ikerketak.....	9
4.2.2. Pazientearen ongizatea aztertzen duten ikerketak.....	10
5. EZTABAIDA.....	16
5.1. Atxikidura aztertzen duten ikerketak.....	16
5.2. Pazientearen ongizatea aztertzen duten ikerketak.....	17
5.2.1. Efectu terapeutikoak.....	17
5.2.2. Ospitalizazio-tasak.....	19
5.2.3. Bigarren mailako efektuak.....	19
5.3. Limitazioak.....	19
6. ONDORIOAK.....	20
7. BIBLIOGRAFIA.....	21
8. ERANSKINAK.....	25

1. SARRERA

Eskizofrenia gaur egun populazioaren %1ek pairatzen duen gaixotasun mentala da. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*-en (DMS-V) arabera, sindrome psikotiko ez-afektiboaren artean, gehien ematen den nahasmendu psikotikoa da¹. Honek esan nahi duena da, 100 pertsonatik batek eskizofrenia pairatuko duela bizitzan, 20 urte betetzean intzidentzia handiena emanez^{1,2,3}. Euskal Herrian, estimatzen da gutxienez 15.000-20.000 pertsonek eskizofrenia diagnostikoa izango dutela euren bizitzan zehar³; 2019. urtean, nahasmendu mentalen eta portaeraren nahasmenduengatik euskal ospitaleetan ingresatu zutenen gutxi gora-behera erdia, eskizofreniak eraginda izan zen, 354.265 pertsona, hain zuzen⁴.

Eskizofrenia hitza lehen aldiz 1911n aipatu zuen Eugen Bleuler psikiatrak, haren esanahia “adimen-gaitasunen banatzea” da, *adimenaren eta kanpo errealtatearen arteko bereizketa* esan nahi du, hain zuzen ere. Haren aurretik, 1899an, Emil Kraepelinek *dementia praecox* deitura ezarri zion, eta eskizofreniaren sintomak azaldu zituen: katatonia (mugiezintasuna eta asaldura txandakatuz), hebefrenia (apatia, emozionaltasun heldugabea) eta paranoia (handitasun edo jazarpen eldarnioak). Laburbilduz, eskizofrenia jasaten duen pertsonak errealtatearen ebaluazio okerra egiten du, eta ondorioz, errealtatearen eskaerei erantzuteko trebetasuna galdua du⁵. Nahasmendu eskizofrenikoak pertzepzio, pentsamenduaren eta emozioen distortsioa eragiten duten gaixotasunak dira, eta horrek pertsonaren eguneroko jarduna erasotzen du^{4,5}.

Etiologia

Badaude hainbat faktore eskizofrenia pairatzeko arriskua handiagotzen dutenak: hasteko, genetika kontuan harturik, gene konkretu batzuk izatearen ondorioz eskizofrenia garatzeko arrisku handiagoa izan dezake pertsona batek. Horrez gain, ingurunea ere izan behar da kontuan; izan ere, bizitzan izandako esperientziek eta inguruneak eragina izan dezaketela ondorioztatu dute hainbat ikerketak. Amaitzeko, garunaren estruktura eta funtzioa kontuan harturik, ikerketa anitzek aztertu dute eskizofrenia duten pertsonen garunaren areak ezberdinak direla, eta euren arteko konexioak ere bai. Konexio hauek jaio baino lehen garatu daitezke⁶.

Sintomak

Eskizofrenia pairatzen duten gizabanakoen taldea oso heterogenoa da, bakoitzak paira ditzakeen sintomak oso ezberdinak izan baitaitezke. Konplexutasun handia duen gaixotasuna den arren, sintomak bi multzotan banatu daitezke⁵:

Sintoma positiboak: funtzio normalen gehiegikeria edo distortsioa adierazten dute, eta orokorrean, aluzinazio eta eldarnio moduan deskribatzen dira.

- **Jokabide bitxiak:** janzkera arraroak, ezohikoak diren jokabide sozial eta sexualak, ezustean jokabide erasokor eta aztoratuak... izan ohi dituzte.
- **Pentsamenduzko nahaste formalak:** hizketaldiaren haria galtzea, tangenzialtasuna (galderari erantzutean horrekin zerikusirik ez duen erantzuna eman), hizketaldi inkoherentea eta ulertezina, besteak beste.
- **Pentsamenduaren edukiko nahasteak edo eldarnioak:** errealitatearen uste okerrak izaten dituzte, eta tinko mantentzen dituzte. Hainbat eldarnio mota jasan ditzakete, jazarpen eldarnioak, erlijio-eldarnioak, handitasun-eldarnioak, besteak beste.
- **Aluzinazioak:** kanpoko kinadarik gabe gertatzen diren sentipen esperientziak dira. Ilusioetatik bereizi behar dira, azken horiek, existitzen diren estimuluena hautemate okerrak baitira. Eskizofrenian gertatzen diren aluzinazioak gehienetan entzumen-aluzinazioak dira, hotsak, ahotsak edo bestelako soinuak entzuten dituzte. Ahotsak desatseginak eta negatiboak izaten dira askotan. Ikusmen aluzinazioak, ukimen-aluzinazioak, dastamen-aluzinazioak eta usaimen-aluzinazioak ere jasan ditzakete.

Sintoma negatiboak: funtzio normalen galera edo gutxitzea adierazten dute (hizkera txiroa, afektibitate laua).

- **Abulia eta apatia.** Energia- edo indar-gabezia eta interes-falta izaten dute.
- **Emozio-eskasia:** afektibitate laua dute, aurpegiaren adierazpen-gabezia, ahots-tonu monokordea, mugimendu espontaneoaren murrizketa, begi-kontakturik eza... Emozio eta sentimendu gutxi adierazten dituzte.
- **Alogia:** pentsamenduaren eta kognizioaren pobretzeari egiten dio erreferentzia.

- Anhedonia eta lagunkoitasunik eza: gehiengoari gustagarriak gertatzen zaizkion ekintzetarako interesik ez dute agertzen, eta gizarteko hartu-emanetan zailtasunak izaten dituzte.
- Arreta-arazoak: arreta gabezia ageri dute.

Tratamendua

Eskizofrenia duten pazienteetan tratamenduaren osagai esentziala da antipsikotikoen erabilera, bai fase akutuan sintoma psikotikoen kontrolerako, bai fase egonkorrean berrerortze arriskua prebenitzeko eta pazientearen gaitasun funtzionala hobetzeko⁷.

50. hamarkadara arte ez zegoen farmakologiarekin gaixotasun mental larriak tratatzerik. 1952an, fenotiazinek psikosi larriak tratatu ahal izatea ahalbidetu zuten. Farmako horren ostean, beste hainbat sortu ziren, besteak beste, klorpromazina, eta hau izan zen, gaur egun, lehen generazioko edo antipsikotiko tipiko (AT) izena duten lehen neuroleptiko edo antipsikotikoa. Euren oinarrizko mekanismoa antidopaminergikoa da eta eragin esanguratsua dute sintoma psikotiko positiboen kontrolean. Hala ere, ez dira hain eraginkorrak sintoma psikotiko negatiboen kontrolean. Sintoma estrapiramidalak (SEP) eta hiperprolaktemia sortzen dituzte.

Urteek aurrera egin ahala, bigarren generazioko antipsikotiko edo antipsikotiko atipikoak (AA) sortu ziren. Hartzaila dopaminergiko eta serotoninergikoak simultaneoki blokeatzeko gai dira, eta eraginkorrak dira bai sintoma psikotiko positibo, bai negatiboetan. SEP gutxiago eragiten dituzte eta orokorrean ez dute prolaktinaren mailetan eraginik. Euren aurkako efektuak pisua irabaztea edota konbultsioen agerpena izan daitezke. Gaur egun gehien erabiltzen direnak dira⁸.

Berrerortze kausa nagusienetariko bat eskizofreniadun pazienteetan medikazioarekiko atxikidura falta da, gutxienez pazienteen %40an ematen dena^{2,7,9}. Atxikidura ona izanda, sintomatikoki eta psikosozialki igorpen handiagoa lortzen da, komunitatearen integrazioarekin batera⁷. Izan ere, berrerortzeek estigma soziala handiagotzen dute, familia-gatazkak eta bizi-kalitatean eragin negatiboa dute, ondorio neurobiologikoetatik haratago¹⁰. Iraupen luzeko injektagarriak, klasikoki *depot* izenekoak, paziente hauen medikazioarekiko atxikidura hobetzeko sortu ziren: euren administrazioa bide intramuskularretik egiten da, eta hainbat asteetan zehar gradualki askatzen da organismoan. Honekin, aho-bideko

formulazioaren aldean, luzaroagoan ziurtatzen da organismoan dosi zehatzen presentzia⁷.

Administrazio bidea: Iraupen Luzeko Antipsikotiko Injektagarriak

Iraupen luzeko antipsikotiko injektagarriak (ILAI) 1952an agertu ziren testuinguru determinatu batean, izan ere, iraultza suposatu zuen klorpromazina injektagarriaren erabilerak sintoma psikotikoetan^{11,12}. Bigarren generazioko antipsikotiko injektagarria lehen aldiz 2003an erabili zen: Risperidona 1993an *Food and Drug Administration* (FDA) erakundeak onartu zuen.

Hileroko Aripiprazol injektagarria

1990ean sortu zen farmakoa da Aripiprazola (ARI). 2002an aho-bideko formulazioa FDA erakundeak onartua izan zen eskizofreniaren fase akutuak eta egonkorrak tratatzeko. Kontzentrazio plasmatico handienak 5-7 egunetik aurrera lortzen dira; horregatik, lehenengotan, aho-bideko medikazioarekin konbinatzea posiblea da kontzentrazio plasmaticoak ziurtatu ahal izateko.

Hileroko Paliperidona Palmitato injektagarria

Risperidonaren metabolito aktiboa da. Hileroko Paliperidona Palmitato injektagarria (PAL) 2009an izan zen onartua FDAk. Tratamendua hasteko, 8. egunean 150 mg eta 100 mg-ko injekzioak gomendatzen dira kontzentrazio plasmaticoak maila terapeutikoetan mantendu ahal izateko. Horregatik aho-bideko ordezkapena ez da beharrezkoa, nahiz eta paziente batzuentzat onuragarria izan daitekeen. Eskizofreniaren fase akutuak tratatzeko baliagarria izan daiteke¹¹.

Horregatik, gaur egun, *depot* erako medikazioa ez da bakarrik atxikidura eskasa duten pazienteetan gomendatzen¹², mantentze-tratamendu bezala ere erabili daitekeen tratamendua da^{13,14}. Hori kontuan izanik, lan honen helburua bi antipsikotiko injektagarrien efikaziak aztertzea da, horren atzetik eragiten duten faktoreak kontuan hartuta.

2. HELBURUA

Aurretik azaldutako informazioa kontutan izanda, lan honetarako proposatzen den helburu orokorra honako hau da:

Eskizofrenia duten paziente helduetan Paliperidona eta Aripiprazola, hilabete bateko iraupena duten 2 antipsikotiko atipiko injektagarrien efikazia neurtzea.

Efikazia zehazteko kontutan izango dira honako bi azpihelburu hauek:

- Pazienteek medikazioarekiko duten atxikidura neurtzea.
- Pazientearen ongizatea aztertzea (efektu terapeutikoak, ospitalizazio-tasak eta bigarren mailako efektuak kontuan harturik).

3. METODOLOGIA

3.1. Informazio-iturriak eta bilaketa-estrategia

Proiektu hau aurrera eraman ahal izateko, bilaketa bibliografikoak egin ziren 2021eko urritik abendura. Gaia testuinguruan jartzeko, lehenik eta behin gaixotasun mental larrietan erabiltzen den medikazioari buruzko bilaketa orokorra egin zen hainbat datu-baseetan. Gaur egun erabiltzen diren iraupen luzeko antipsikotiko injektagarriei buruzko hainbat artikuluren irakurketa egin ostean, bi medikazio ezberdinen arteko konparaketa egiten zuten artikulua irakurrita (Paliperidona Palmitatoa eta Aripiprazola), ikerketa berau planteatu zen helburuaren galderari erantzun egokia eman ahal izateko.

Hasteko, Pubmed datu-basean egin zen lehenengo bilaketa orokorra 2021eko urritik abendura. Gaia gehiago espezifikatu ostean, SciELO bezalako datu-basean ere egin zen bilaketa.

Pubmed datu-basean bilaketarik egokiena egiteko eta gure helburua hoberen erantzuten zuten artikulua bilatzeko, MeSH termino hauen konbinaketa egin zen: *Paliperidone Palmitate, Aripiprazole, Delayed-Action Preparations, Schizophrenia*.

Azpihelburuak kontuan hartuta, pazienteen medikazioarekiko atxikidura haren efikazia neurtzeko balore bat izan daiteke. Horretarako, Pubmed datu-basean beste bilaketa bat egin zen, azken helburu honi emaitza eman ahal izateko. MeSH terminoen konbinaketa hau izan zen: *Schizophrenia, Delayed-Action Preparations eta Medication Adherence*.

Pubmedeko MeSH terminoak lotzeko “AND” eta “OR” operatzaile logikoak erabili ziren. Datu-base horretako zenbait artikulua irakurri ahal izateko, beharrezkoa izan zen Euskal Herriko Unibertsitateko (EHU/UPV) kredentzialak erabiltzea.

Aipatu bezala, Pubmed datu-baseaz gain, SciELO datu basean ere egin zen bilaketa termino hauen konbinaketarekin: *Esquizofrenia*, *Antipsicóticos* eta *Adherencia*. Datu-base horretan ez zen beharrezkoa izan EHU/UPVko kredentzialik erabiltzea.

Horrez gain, bilaketaren ostean aurkitutako emaitzak mugatzeko, bi datu-baseetan iragazki gehigarriak erabili ziren: farmako antipsikotiko injektagarriei buruzko artikulua berrienak lortzea zen egokiena berrikuspen bibliografikoa egin ahal izateko; horregatik, 5 urte baino gutxiagoko artikulua aukeratu ziren (2017tik aurrerakoak), eta ingelesez eta gaztelaniaz idatzita zeuden artikulua lehenetsi ziren. (1. taula)

1. taula. Bilaketa-estrategia.

DATU-BASEA	DESKRIPTOREAK ETA OPERADORE BOOLEANOAK	GUZTIRA ARTIKULUAK	IRAGAZKI GEHIGARRIAK	IRAGAZKIEKIN GERATU DIREN ARTIKULUAK
Pubmed	"Paliperidone Palmitate" AND "Aripiprazole" AND "Delayed-Action Preparations" AND "Schizophrenia"	26	2017tik aurrera Ingelesez edo gaztelaniaz	19
	"Schizophrenia" AND "Delayed-Action Preparations" AND "Medication Adherence"	150	2017tik aurrera Ingelesez edo gaztelaniaz	54
SciELO	<i>Esquizofrenia AND Antipsicóticos AND Adherencia</i>	7	2017tik aurrera Ingelesez edo gaztelaniaz	1

Aukeratutako gaiari buruzko informazioa bilatzeko ez da arazorik egon Pubmed datu-basean: hainbat artikulua aurkitu ziren *depot* motako antipsikotikoei buruzkoak, horregatik gehien erabiltzen diren bi medikazio aztertzea erabaki zen, horrela, bilaketa murriztu egiten baitzen eta datu konkrituagoak lortu ziren.

3.2. Artikuluen hautaketa: barne- eta kanpo-irizpideak

Bilaketa egin ostean eta datu-base bakoitzeko emaitzak irakurri eta baloratu ostean, hainbat artikulua aukeratu ziren. Bigarren fase batean, helburuak guztiz finkaturik eta zehaztuta zeudela, aukeratutako artikulua irakurri ondoren, aukeraketa sakonagoa egin zen barne- eta kanpo-irizpide batzuk jarraituz:

bilaketaren emaitzen artean demenziarekin zerikusia zuten artikuluak aurkitu ziren, helburuko oinarrietatik kanpo gelditzen den gaia. Horregatik kanpo-irizpide bezala hartu genuen. Horrez gain, bigarren generazioko antipsikotiko injektagarrien arteko edota injektagarri eta oral baten arteko konparaketak egiten zituzten artikuluak bakarrik aukeratu genituen, beti ere, helduetan aztertzen zenean, horrela, haur eta nerabeetan egiten ziren ikerketak baztertu ziren. Aurretik aipatu bezala, informazio eguneratuena aukeratu nahi zenez, 2017tik aurrerako artikuluak soilik aukeratu ziren. **(2. taula)**

2. taula. Barne- eta kanpo-irizpideak

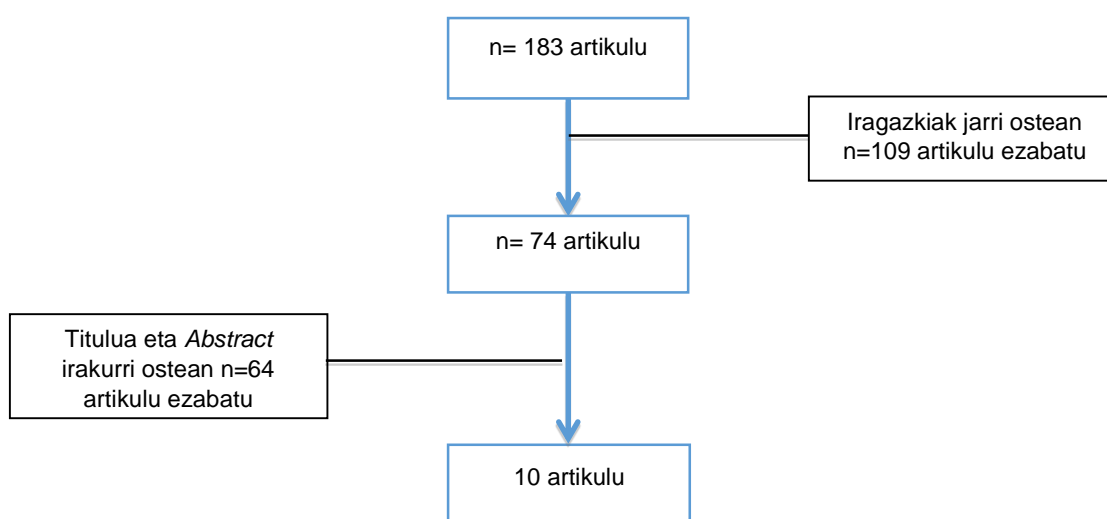
BARNE-IRIZPIDEAK	KANPO-IRIZPIDEAK
Eskizofrenia, gaixotasun eskizoafektiboren bat edo psikosi ez-afektiboren bat duten pazienteak	Dementia duten pazienteak
Iraupen luzeko injektagarriekin trataturiko pazienteak	Bakarrik aho-bideko medikazioarekin ikertzen duten artikuluak
Bigarren generazioko medikazioekin (Paliperidona Palmitatoa edo Aripiprazolarekin) trataturiko pazienteak	Bakarrik lehenengo generazioko medikazioarekin ikertzen duten artikuluak
2 antipsikotiko injektagarrien edo injektagarri baten eta aho-bideko farmako baten arteko konparaketa egiten duten ikerketak	Bakarrik aho-bideko antipsikotikoen arteko konparaketa egiten duten ikerketak
Paziente helduetan egiten diren ikerketak (18 urtetik aurrera)	Gazteetan edo umeetan egiten diren artikuluak
2017tik aurrerako artikuluak	2017tik atzerako artikuluak
Ingelesez edo gaztelaniaz idatzitako artikuluak	Ingelesez edo gaztelaniaz idatzi ez diren artikuluak

4. EMAITZAK

Pubmed datu-basean egin zen bilaketetan, terminoen konbinaketaren ondorioz, guztira 176 artikuluko bilaketa egin zen. Iragazki gehigarriak erabiltzerakoan, ingelesez edota gaztelaniaz zeuden artikuluak eta 2017tik aurrerakoak aukeratu ziren. Ahalik eta artikulua berrienak aukeratzeko zen helburuetako bat, informazioa ahalik eta eguneratuen izateko, eta horrela 73 artikulura mugatu zen bilaketa. 73 horietatik, 64ren lizenburua eta *Abstract* atala

irakurri ostean, batzuek ez zuten berrikuspenerako helburua erantzuten, eta beste batzuek ez zituzten barne-irizpideak pasatzen. Horrenbestez, bilaketatik kanpo gelditu ziren. Gainerako 9 artikulua^{15-17,19-24} baliagarriak izan ziren emaitzen taularako.

SciELOko bilaketan, guztira 7 artikulua lortu ziren eta iragazki gehigarriekin artikulua batera¹⁸ mugatu zen bilaketa. Beraz, guztira, 10 artikulua¹⁵⁻²⁴ aukeratu ziren emaitzen-taula osatzeko **(1. irudia)**



1. irudia. Artikuluak baztertzeko eta sartzeko prozesua.

4.1. Artikuluen deskribapena

Aztertutako 10 ikerketetatik, 8 ikerketa kuantitatiboak¹⁵⁻²² eta 2 ikerketa kualitatiboak^{23,24} dira. Izan ere, 7 kohortetako ikerlan erretrospektibok^{15-17,19-22}, zeharkako ikerketa prospektibo batek¹⁸, ikerketa ireki prospektibo batek²³ eta inkesta batek²⁴ osatzen dute lan honetako emaitzen-taula **(3. taula)**.

Ikerturiko artikuluen publikazio tokiari dagokionez, Estatu Batuetan (AEB) (n=4)^{19,20,23,24}, Italian (n=3)^{16,21,22}, Japonian (n=2)^{15,17} eta Espainian (n=1)¹⁸ publikatu ziren.

Metodologiaren atalean azpimarratu izan den bezala, ikerketa eguneratuak aztertzea izan zen helburuetako bat; horregatik aukeratu ziren 2018an (n=3)^{16,17,19}, 2019an (n=5)^{15,18,20,22,23}, 2020an (n=1)²¹ eta 2021ean (n=1)²⁴ publikaturiko artikulua.

Ikerketa bakoitzaren helburua kontuan hartuta, *depot* motako medikazioek duten atxikidura neurtzen dute ($n=6$)¹⁵⁻²⁰. Horrez gain, medikazioak pazientearen ongizatean duen eragina ere (efektu terapeutikoak, bigarren mailako efektuak eta ospitalizazio-tasak) aztertzen dute ($n=6$)^{16,17,21-24}.

Zortzi ikerketak bi injektagarri antipsikotikoren arteko konparaketa egiten dute^{15-18,22-24}, eta bik injektagarri eta aho-bideko antipsikotiko baten arteko konparaketa^{19,20}.

Aurkezturiko artikuluetatik, 5 ikerketak eskalak erabiltzen dituzte emaitzak neurtzeko^{16,21-24}; hala nola, *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* eskala), *Global Assessment Functioning (GAF)* eskala), *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* eskala), *CGI-S* eta *CGI-I* eskala (*Clinical Global Impression-Severity*, *Clinical Global Impression-Improvement*), *PSP* eskala (*Personal and Social Performance*) eta *QoLS* eskala (*Quality of Life Scale*).

4.2. Artikuluen emaitzen deskribapena

4.2.1. Atxikidura aztertzen duten ikerketak

Emaitzen-taulako aldagaiak kontuan harturik, 6 artikuluk neurtzen zuten atxikidura¹⁵⁻²⁰. Horietako batek, atxikiduran oinarrituz banatzen zituen kohortetako taldeak. Ikerketa horrekin ondorioztatu zen atxikidura zuten pazienteek emaitza hobea lortzen zituztela holistikoki (OR: 5.74). Konponente bera zuen aho-bideko formulaziotik *depot* erako formulaziora pasatzean, jarraipena hobea izaten zen (OR:7.13). Hala ere, ez zen ARI eta PAL injektagarrien arteko ezberdintasun esanguratsurik aurkitu¹⁵.

Beste bik, eskalak erabiltzen zituzten ondorioak ateratzeko^{16,17}. Lehenengoak GAF eskala hartzen zuen kontuan pazienteen funtzionalitatea puntuatzeko. Ikerketa horretan ondorioztatu zen PAL injektagarriarekin funtzionamendu hobea lortzen zela aho-bideko medikazio gutxi ($p= 0,002$), eta atxikidura hobea, hau da, berrospitaleratze gutxi zuten pazienteetan ($p= 0,003$). ARI injektagarriarekin funtzionamendu hobea ikusi zen aho-bideko medikazio gutxi ($p= 0,01$) eta gaixotasunarekin denbora gutxi zeramaten pazienteetan ($p= 0,005$)¹⁶. Bigarrenak CGI-S eskala erabili zuen taldeak banatzeko. Pazienteak kasu arinetan eta larrietan klasifikatu ostean, ondorioztatu zen kasu arinetan ARI injektagarria hartzen zutenak tratamenduarekin denbora gehiago irauten zutela PAL eta RIS injektagarriak baino ($p < 0,05$). Hala ere, kontrakoa gertatzen zen kasu

moderatu-larrietan: tratamenduarekin denbora gutxiago irauten zuten ARI hartzen zuten pazienteek ($p < 0,05$)¹⁷.

Artikulu batek tratamenduarekin erlazionatutako tokia aztertu zuen¹⁸. Osasun Mentaleko Unitatean (OMU) trataturiko pazienteek atxikidura hobea zuten Osasun Zentroan (OZ) hartzen zutenek baino ($p < 0,001$) eta OMUn injektagarria jartzeko kontsulta zuten pazienteek gehiago errespetatzen zuten hitzordua beste tratamendu bat zutenek baino ($p < 0,001$). Azkenik, bi artikuluk administrazio bidea aztertzen zuten, konkretuki, aho-bideko medikazioa eta injektagarriaren arteko ezberdintasunek atxikiduran zuten eragina^{19,20}. Lehenengoan aztertu zen medikazio injektagarriekin aho-bidekoarekin baino denbora gehiago mantentzen zirela ($p < 0,001$). Aho-bideko medikazioarekin tratamendua uzteko arrisku gehiago ere zutela ($p < 0,001$) ondorioztatu zuen¹⁹, Song et al.-en ikerketak bezala ($p < 0,05$)²⁰. Azken horrek, horrez gain, ondorioztatu zuen 180. egunetik aurrera PAL injektagarriak zuela hura uzteko probabilitate baxuena ($p < 0,05$), ARIk jarraitzen zion eta azkenik RISak²⁰.

4.2.2. Ongizatea aztertzen duten ikerketak

Ongizatea aztertzeko kontuan izan ziren 3 irizpideak honako hauek dira:

Efektu terapeutikoak

Aurreko puntuko atxikidurak lotura zuzena izango du pazienteak izango dituen efektu terapeutikoekin. Izan ere, atxikidura handiagoa izan ahala, efektu terapeutikoak handiagoak izango dira. Hala diote emaitzen-taulako artikulu bik^{21,24}, abilezia kognitiboetan, sintoma psikotikoetan, funtzionalitate psikosozialean eta bizi-kalitatean hobekuntzak ikusi baitziren aho-bideko farmakoetatik medikazio injektagarri pasatzean^{21,24}. Artikulu horietan PANSS eskala erabili zen gaixoaren sintomatologia neurtzeko, eta ondorioztatu zen ARI injektagarriarekin emaitza esanguratsuak ($p=0,001$) lortzen zirela²¹ eta berrerortze-intzidentzia murrizten zela. Horrez gain, PSP eta QoLS eskalak ere erabili ziren bi ikerketetan, eta ARI injektagarriak puntuazio hobea ere lortu zituen ($p=0,001$; $p=0,021$)²¹.

Hiru artikulutan efektu terapeutikoak neurtzeko GAF eskala erabili zuten^{16,22,24}. Lehenengo artikuluan ARI eta PAL injektagarriekin funtzionamendu hobea ondorioztatu zen, atxikidura atalean azaldu den bezala¹⁶. Beste artikulu batean injektagarri orok puntuazio altuagoa lortu zuten tratamendua amaitzean ($p < 0,001$)²². Azkenengo artikuluan, bi injektagarriekin puntuazioa igo zen, nahiz eta ARI taldeak pixka bat gehiago lortu²⁴.

Beste hiru artikuluk CGI-S eta/edo CGI-I eskalak erabili zituzten oinarri gisa efektu terapeutikoak neurtzeko²²⁻²⁴. Artikuluetak batek eskala hauek erabili zituen oinarri moduan, eta ondorioztatu zuen pazienteak gaixo moderatu-larriak kontsideratzen zirela lehenengotan, tratamendua amaitu arte, nahiko edo asko hobetu zutela kontsideratu zen ($p < 0,001$)²². Beste bi artikuluek, CGI-S eta CGI-I eskalaz gain, beste galdetegi batzuk erabili zituzten^{23,24}. Ikerketa batean, PAL edo RIS injehtagarriarekin arazoak zituzten pazienteei ARI injehtagarria jarri zitzaizen: CGI-S eskalan 3. hiletik aurrera hobekuntzak ikusi ziren ($p < 0,001$), eta BPRS eskalan puntuazioa jaitsi zen ($p = 0,002$) eta hobekuntzak ikusi ziren 6. hiletik aurrera ($p < 0,001$)²³. Azkenengo ikerketak inkesta bat eginez aztertu zituen efektu terapeutikoak, eta ondorioztatu zuen CGI-S eskalan ARI taldeak hobetu zuela gehien (ARI %75, PAL %67)²⁴.

Ospitalizazio-tasak

Ospitalizazio-tasak aztertu zituen ikerketa batean kasu arin eta moderatu-larrietan banatu ziren taldeak¹⁷. Kasu arinetako taldean ARIk izan zuen ospitalizazio-tasarik txikiena (%11,9). Kasu moderatu-larrietan, aldiz, PAL tratamenduan zeudenak (%12,5). Beste ikerketa batek gaixotasunaren lehenengo agerraldia jasaten zuten pazienteak injehtagarriekin tratatzea aztertu zuen²². 3 injehtagarri ezberdinekin tratatu ostean, ospitalizazio psikiatriko eta larrialdiko kontsulten kopurua jaitsi egin zen ($p < 0,001$), nahiz eta euren artean desberdintasun esanguratsurik ez aurkitu.

Bigarren mailako efektuak

Emitzen taulako artikulua batek bakarrik aztertu zituen bigarren mailako efektuak²²: nahasmendu kardiobaskular, endokrino edo metaboliko bezalako bigarren mailako efektuak PAL taldean %31k eta ARI taldean %33k jasan zituzten. Hala ere, ez ziren emaitza esanguratsuak izan.

3. Taula: Berrikuspen bibliografikorako aukeratutako ikerlanen datu orokorrak eta emaitza nagusiak

AUTOREAK HERRIALDEA ETA DATA	DISEINU-MOTA	LAGINA (n)	LAGINAREN EZAUGARRIAK	MENPEKO ALDAGAIK ETA ASKEAK	EMAITZA NAGUSIAK
Taniguchi et al. 2019, Japonia (15)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n= 82 paziente	2009ko urritik 2017ko ekainera trataturiko pazienteak Eskizofrenia zuten pazienteak RIS, PAL edo ARI injektagarri tratamendua erabiltzen zutenak Honez gain, bi talde konparatu zituzten: I. taldea: medikazioarekiko atxikidurarik ia ez zuten pazienteak (n= 54) II. taldea: aliantza terapeutiko ona zuten pazienteak, gaixotasunaren kontzientzia zutenak (n=28) 6 hilabetez egin zitzaien jarraipena	Askeak: Medikazioa Menpekoak: Atxikidura	Atxikidura: • I taldearekin ezin izan zen emaitza esanguratsurik aurkitu pazienteek zuten atxikidura eskasagatik eta gaixotasunaren kontzientzia faltagatik. • II taldean (atxikidura hobea zuen taldea): ○ Medikazioaren jarraipen hobea zuten (OR: 5,74) ○ Aho-bideko medikaziotik ILAI berdinerara pasatzen zirenak atxikidura hobea zuten (OR: 7,13) ○ Diazepam baliokideak hartzen ez zutenak egonkorrago mantentzen ziren (OR: 0,88) ○ Ez zuten ARI eta PAL injektagarrien artean ezberdintasun esanguratsurik aurkitu
Girardi et al. 2018, Italia (16)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n= 143 paziente	Datuak 2016tik 2017ra batu ziren Eskizofrenia edo gaixotasun psikoafektiboren bat zuten pazienteak %67,83 gizonak Bataz besteko adina: 38,24 2 talde konparatu ziren: ARI (n= 78). 10,66 hilabetez tratatu ziren. PAL (n=65). 19,38 hilabetez tratatu ziren. GAF eskala erabili zen.	Askeak: ARI eta PAL tratamenduak Menpekoak: GAF eskala	Atxikidura eta efektu terapeutikoak • PAL injektagarriarekin GAF eskalan puntuazio altuagoa: ○ Tratamenduarekin denbora luzeagoa zeramaten pazienteetan (p= 0,028). ○ Ospitalizazio gutxiago zuten pazienteetan (p= 0,003). ○ Aho-bideko medikazio gutxiago zuten pazienteetan (p= 0,002). ○ Denbora luzez administratzen zenean (p < 0,001). • ARI injektagarriarekin GAF eskalan puntuazio altuagoa: ○ Gaixotasunarekin denbora gutxiz zeramaten pazienteetan (p = 0,005). ○ Tratamenduarekin denbora luzeagoa zeramaten pazienteetan (p= 0,022) . ○ Aho-bideko medikazio gutxi zuten pazienteetan (p= 0,01).
Suzuki et al. 2018, Japonia (17)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n= 400 paziente	2009ko ekainetik 2017ko abendura arte trataturiko pazienteak Eskizofrenia diagnostikoa zuten pazienteak ARI, PAL edo RIS injektagarriekin trataturikoak 2 talde sortu ziren CGI-S eskalaren arabera: Kasu arinak (< 5 puntu). 42k ARI hartu zuten, 33k PAL eta 103k RIS Kasu moderatu edo larriak (5 puntu edo gehiago). 40k ARI hartu zuten, 72k PAL hartu zuten eta 110k RIS hartu zuten.	Askeak: Medikazioa CGI-S eskalan lortutako puntuazioa Menpekoak: Atxikidura Ospitalizazio-tasak	Atxikidura: • Kasu arinetan, ARI hartzen zutenak, tratamenduarekin denbora gehiago irauten zuten PAL eta RISekin baino (p < 0,05) • Kasu moderatu-larrietan, ARI hartzen zutenak tratamenduarekin denbora gutxiago irauten zuten PAL eta RISekin baino (p < 0,05) Efektu terapeutikoak: ospitalizazio-tasak • Kasu arinetan ospitalizazio-tasak ARI, PAL eta RIS: %11,9, %14,3, edo %34,4 • Kasu moderatu-larrietan ospitalizazio tasak ARI, PAL eta RIS: %26,7, % 12,5, %14,3

AUTOREAK HERRIALDEA ETA DATA	DISEINU-MOTA	LAGINA (n)	LAGINAREN EZAUGARRIAK	MENPEKO ALDAGAIK ETA ASKEAK	EMAITZA NAGUSIAK
Gallastegui et al. 2019, Espainia (18)	Zeharkako ikerlan prospektiboa	n= 919 paziente	Konparatutako taldeak: -Osasun Mentaleko Unitatean (OMU): ILAI vs gainerakoak -Osasun Zentroan (OZ): ILAI vs gainerakoak -ILAI: OMU vs OZ -Medikazio ezberdinak -Dosifikazio iraupen ezberdinak 1 hilabetez ikertu zen programa.	Askeak: Non tratatzen diren Medikazio mota eta administrazio bidea Menpekoak: Atxikidura	Atxikidura <ul style="list-style-type: none"> • OMUko pazienteek atxikidura gehiago zuten OZko pazienteek baino ($p < 0,001$) • OMUn iraupen luzeko injektagarria jartzeko hitzordua zuten pazienteek jarraipen hobea zuten beste tratamendu bat zuten pazienteekin alderatuz ($p < 0,001$)
Greene, et al. 2018, AEB (19)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n= 5638 paziente	Datuak 2013ko urtarriletik 2014ko ekainera arte batu ziren. Nahasmendu bipolarra eta eskizofrenia diagnostikoa zuten pazienteak Ikerketa baino lehen eta ondoren 1 urtez gutxienez trataturiko pazienteak 2 talde sortu ziren: Aho-bideko medikazioarekin trataturiko pazienteak (n=2777). Pazienteak zaharragoak ziren (bataz besteko urtea 42, $p < 0,01$) Medikazio injektagarriarekin trataturiko pazienteak (n= 2861). Pazienteak gazteagoak ziren (bataz besteko urtea 39,9 urte, $p < 0,01$)	Askeak: Aho-bideko medikazioa eta medikazio injektagarria Menpekoak: Atxikidura	Atxikidura <ul style="list-style-type: none"> • Injektagarriekin trataturiko pazienteek atxikidura hobea zuten aho-bideko farmakoekin trataturikoak baino ($p < 0,001$) eta nabarmenki etenaldi-tasa txikiagoa ($p < 0,001$) • Medikazio injektagarriekin (196 egun) aho-bideko medikazioarekin (123 egun) baino denbora gehiago mantentzen ziren ($p < 0,001$) • Aho-bideko medikazioa hartzen zuten pazienteek tratamendua uzteko arrisku handiagoa zuten medikazio injektagarriekin trataturiko pazienteek baino ($p < 0,001$)
Song et al. 2019, AEB (20)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n=13.373 paziente	Eskizofrenia zuten pazienteak Bataz besteko adina 38-41 urte %44,0-46,6 emakumeak ziren Aho-bideko antipsikotikoak edo injektagarria hartzen zutenak. 2 talde banatu ziren: Aho-bideko farmako antipsikotikoa hartzen zutenak (n= 7.029) Farmako antipsikotiko injektagarria hartzen zutenak: 4.302 PAL , 586 ARI eta 1.456 RIS 12 hilez jarraitutako pazienteak	Askeak: Medikazioa Administrazio bidea Menpekoak: Atxikidura	Atxikidura: <ul style="list-style-type: none"> • Aho-bideko farmako antipsikotikoak hartzen zituzten pazienteek injektagarriak hartzen zituztenak baino medikazioa uzteko arrisku handiagoa zuten ($p < 0,05$) • Farmakoa hartzeari uzteko probabilitatea lehen 180 egunetan antzekoa zen 3 injektagarrien taldeetan. Baina ikusi zen 180 egunetik aurrera, PAL injektagarriak probabilitate baxuena zuela besteen aldean: PAL < ARI < RIS ($p < 0,05$)

AUTOREAK HERRIALDEA ETA DATA	DISEINU-MOTA	LAGINA (n)	LAGINAREN EZAUGARRIAK	MENPEKO ALDAGAIK ETA ASKEAK	EMAITZA NAGUSIAK
Magliocco et al. 2020, Italia (21)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n= 32 paziente	Datuak 2016ko uztailetik 2019ko azarora jaso ziren. Eskizofrenia diagnostikoa zuten 18-65 urte arteko pazienteak 3 hilez aho-bideko antipsikotikoekin egonkor mantentzen ziren pazienteak 2 talde egin ziren: ARI n=20 PAL n=12 PANSS, QoLS eta PSP eskala erabili zen 12 hilabetez ikertu zen	Askea: Medikazioa Menpekoa: PANSS, QoLS eta PSP eskalak	Efektu terapeutikoak <ul style="list-style-type: none"> Orokorrean 2. generazioko aho-bideko tratamendutik injektagarria pasatzean hobekuntzak: <ul style="list-style-type: none"> Abilezia kognitiboetan 12 hilabetera Sintoma psikotikoetan Funtzionalitate psikosozialean Bizi-kalitatean PANSS, QoLS eta PSP eskalan ARI injektagarriak emaitza esanguratsuak (p = 0,001; p = 0,021; p= 0,001) <i>Depot</i> droga-formulazio orok hobetzen dituzte sendatze funtzionala eta atxikidura.
Di Lorenzo, et al. 2019, Italia (22)	Kohortetako ikerlan erretrospektiboa	n=217 paziente	Datuak 2012ko urtarrilaren 1etik 2016ko urriaren 31ra batu ziren Eskizofrenia edota eskizofrenia espektroko beste psikosi mota batzuk zituzten pazienteak, lehenengo aldiz tratatuko ziren injektagarriekin. Lagina 3 taldetan banatu zen: Hal-D (n= 55) PAL (n= 114) ARI (n= 48) CGI-S, CGI-I eta GAF eskalak erabili ziren	Askeak: Medikazioa Menpekoak: CGI-S, CGI-I eta GAF eskalak	Efektu terapeutikoak: Lagineko 3 taldeetan injektagarriekin hasi ostean ospitalizazio psikiatriko eta larrialdiko kontsulten kopurua jaitsi zen (p < 0,001). <u>CGI-S eta CGI-I eskala:</u> Orokorrean denbora pasa ahala puntuazioa jaitsi egin zen: lehenengotan pazienteak gaixo moderatu edo larriak kontsideratzen ziren; eta tratamenduaren amaieran pazienteak nahiko edo asko hobetu zirela kontsideratu zen (p < 0,001) <u>GAF eskala:</u> Hasierako fasetik amaierarako fasera arte desberdintasun esanguratsua aurkitu zen talde orotan: puntuazio altuagoa izan zuten amaieran hasieran baino (p < 0,001) ILAI tratamenduaren iraupenarekin loturiko faktoreak Tratamenduaren iraupenak 3 taldeetan korrelazio positiboa izan zuen CGI-S puntuazioarekin (p = 0,016) eta korrelazio negatiboa bigarren mailako efektuekin (p = 0,026) Bigarren mailako efektuak PAL taldean %31ak eta ARI taldean %33ak jasan zituzten bigarren mailako efektuak, nahiz eta emaitza esanguratsuak ez izan.

AUTOREAK HERRIALDEA ETA DATA	DISEINU-MOTA	LAGINA (n)	LAGINAREN EZAUGARRIAK	MENPEKO ALDAGAIK ETA ASKEAK	EMAITZA NAGUSIAK
Miller et al. 2019, AEB (23)	Ikerketa ireki prospektiboa	n= 51 paziente	Hondar-sintomak edo tolerantzia arazoak zituzten eskizofrenia zuten pazienteak PAL edo RIS ILA lekin tratatutako pazienteak Bataz besteko urtea 40,6 %72,5 gizonak PAL/RIS injektagarritik ARI injektagarriara pasatzeko arazoak: Sintoma positiboak izaten jarraitzen zuten pazienteak (n= 34) Tolerantzia arazoak zituzten pazienteak (n=9) Sintoma negatibo iraunkorrak (n=8) CGI-S eta BPRS eskalak erabili ziren aldaketak aztertzeko. 6 hilez aztertu ziren pazienteak	Askeak Medikazioa Menpekoak CGI-S eta BPRS eskalak	Efektu terapeutikoak <ul style="list-style-type: none"> CGI-S: hobekuntzak ikusi ziren 3. hiletik aurrera (p < 0,001) BPRS: puntuazioa jaitsi zen ARI tratamenduarekin 6 hilabete pasa ostean (p = 0,002). Hobekuntzak ikusi ziren 6 hilabete pasa ostean (p < 0,01)
Such et al. 2021, AEB (24)	Inkesta	n= 2000 paziente	Datuak 2019ko uztailearen 2tik 2019ko abuztuaren 19ra arte batu ziren Psikiatreek emandako datuak ere batu ziren Eskizofrenia zuten pazienteak Bataz besteko adina 28 urtekoa %67 gizonak ARI edo PAL injektagarri tratamendua hartzen zutenak gutxienez 6 hilez. PAL taldea (n=1000) ARI taldea (n=1000) GAF, PSP, PANSS, CGI-S eta QoLS eskalak erabili ziren baloreak neurtzeko.	Askeak: Medikazioa Menpekoak: GAF, PSP, PANSS, CGI-S eta QoLS eskalak	Efektu terapeutikoak <ul style="list-style-type: none"> GAF: 2 taldeetan igo zen puntuazioa, hala ere, ARI taldeak pixka bat gehiago hobeto zuen. PSP: Orokorrean, puntuazio baxuagoa (hobea) lortu zen ARI taldean PAL taldean baino. Harreman sozial eta pertsonalen gabezia moderatua izan zen ARI taldean, PAL taldean apur bat altuagoa izan zen. QoLS: bi taldeetan funtzionamendu moderatua ondorioztatu zuten balioek, ARI taldeak puntuazio altuagoa (hobea) lortu zuen. CGI-S: Denek hobetu zuten, baina ARI taldean gehiago lortu zen (ARI: %75, PAL:%67) PANSS: PAL taldeak puntuazio altuagoa (sintoma gehiago) lortu zuen

ARI: Aripiprazol injektagarria (1 hilekoa); **PAL:** Paliperidona Palmitato injektagarria (1 hilekoa); **RIS:** Risperidona injektagarria (1 hilekoa); **Hal-D:** Haloperidol Dekanoato injektagarria; **ILAI:** Iraupen luzeko antipsikotiko injektagarria; **GAF:** Global Assessment Functioning; **BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale; **CGI-S:** Clinical Global Impression - Severity Scale; **CGI-I:** Clinical Global Impression-Improvement Scale; **PSP:** Personal and Social Performance; **QoLS:** Quality of Life Scale; **PANSS:** Positive And Negative Syndrome Scale

5. EZTABAIDA

Berrikuspen sistematiko honen helburua da iraupen luzeko bi antipsikotiko injektagarrien efikazia neurtzea paziente eskizofreniko helduetan, pazienteetan eragin ditzakeen efektu terapeutikoak, ospitalizazio-tasak eta bigarren mailako efektuak eta atxikidura aztertuz. Aripiprazol injektagarri eta Paliperidona Palmitato injektagarriaren arteko efikaziak konparatzean, hainbat ikerketak ARI injektagarriaren onurak esanguratsuagoak direla ondorioztatu zuten^{17,22-24}.

5.1. *Atxikidura aztertzen duten ikerketak*

Berrerortzeak ekiditea, bizitza kalitatea eta funtzionamendu globala hobetzea eta birgaikuntza mantentzea dira tratamenduaren helburuak eskizofrenian¹⁶. Hori oinarri izanez, lehenik eta behin, beharrezkoa izango da pazienteak antipsikotikoarekiko duen atxikidura neurtzea bere efikazia modu egokian baloratu ahal izateko. Espainian egindako ikerketa batek aztertu zuen aho-bideko medikazioak baino atxikidura hobea zuela injektagarriak⁷. Horrekin batera, berrerortze eta berrospitaleratzeak saihesten dituztela ondorioztatu da ere bai^{7,16,19,20,22}. Badago atxikidura horren zergatia azaltzeko arrazoi bat: esan daiteke, edozein farmako *depot* eran ematean medikazio beraren atxikidura handiagoa lortzen dela, era horretan farmakoa organismoan denbora luzean egon daitekeelako. Hala dio Greene et al.-en ikerketak, ILAI tratamendua hasi zuten pazienteek hura uzteko %20ko probabilitate baxuagoa baitzuten aho-bideko medikazioarekin hasi zutenak baino¹⁹. Horrez gain, Brnabic et al.-en ikerketan ere ondorioztatu zen aho-bideko tratamendutik *depot* erako tratamendura pasatzen ziren pazienteetan %67 murrizten zela tratamendua uzteko arriskua urte batera²⁵. Hala ere, oraindik, hesi handia dago formulazio injektagarriak preskribatzerako orduan; izan ere, Espainian antipsikotiko guztien %15a soilik preskribatzen da *depot* eran⁷.

Injektagarri motako medikazioak aho-bideko medikazioak baino atxikidura hobea duela ikusita, euren arteko ezberdintasunak aztertzea falta da. Ikerketa askok ez zuten farmakoen arteko emaitza esanguratsurik atera. Taniguchi et al.-en ikerketan ateratako emaitza esanguratsu bat zen atxikidura handiagoa lortzen zutela konponente bera zuten aho-bideko medikaziotik formulazio injektagarria pasatzen ziren pazienteek, konponentez aldatzen zutenek baino¹⁵. Girardi et al.-ek PAL injektagarria atxikidura hobea zuten pazienteetan hobesten zela ondorioztatu zuen¹⁶. Horrekin batera, beste batek PAL injektagarriaren onurak azpimarratu zituen: 60 edo 90. egunetik aurrera tratamendu guztietatik atxikidura

handiena zuena zela frogatu zuten²⁰. Suzuki et al.-en ikerketan berriz, kasu arinetan ARI injektagarriarekin atxikidura hobea lortzen zela aztertu zuten, ospitalizazio gutxiago eragiten baitzituen. Kasu moderatu-larrietan, kontrakoa gertatzen zen, PAL injektagarria lehenesten baitzen²⁷.

Azkenik, artikulu batek tratamendua non ematen den hartzen zuen kontuan. Gallastegui et al.-en ikerketak zioen OMUn tratamendua jartzen zuten pazienteek OZn jartzen zutenek baino gehiago errespetatzen zutela hitzordua. Horren arrazoa izan zitekeen OMUn egiten den zainketa plan integralagatik, profesionalen espezializazioagatik eta psikiatren hurbiltasun eta eskuragarritasunagatik¹⁸. Horregatik, hausnarketa modura, azpimarratzekoa da profesionalak duten egin beharrekoa ILAI motako farmakoren bat administratzerako orduan, izan ere, jarraipena psikiatra-pazientearen harremanak eta farmakoaren efikaziak, segurtasunak eta tolerantziak baldintza ditzakete¹⁷. Muskulubarneko bidetik jartzen diren medikamentuak farmazia batean erosi beharrak pazienteak bere tratamenduarekiko duen erantzukizuna handiagotzen du; hau da, paper aktiboago bat izan dezake pazienteak bere gaixotasunaren tratamenduan, izan ere, injekzioa jarriko dion osasun-profesionalarekin eztabaida ditzake injektagarriak suposatzen dizkion arazo edota onurak, eta ondorioz, paziente-profesional harreman terapeutikoa hobetzen da^{7,20}. Laburbilduz, osasun profesionalak injektagarriaren inguruan duten informazio eta sinesmenek tratamenduaren aukeraketa baldintzatu dezakete. Esperientziak ere eragina dauka, askotan, formulazio mota horretako farmakoak modu inposatu batean jarri izan baitira nahasmendu akutuetan. Autonomiaren galerarekin erlazionatzen den administrazio bide honek estigma handia sortzen du. Hala ere, aho-bideko administrazioak baino estigma gutxiago sortzen dutela diote hainbat profesionalak, formulazio horrek egunero gogorarazten baitie pazienteei gaixotasun bat dutela⁷.

Injektagarriekin tratatuta ez daudenen pazienteen %23ak soilik hauen erabilpenarekiko ikuspegi positiboa dauka. Hala ere, injektagarriekin tratatuta dauden pazienteen %73ak jarrera positiboa dauka administrazio mota honekiko⁷.

5.2.Ongizatea aztertzen duten ikerketak

5.2.1. Efektu terapeutikoak

ILAI tratamenduaren helburu nagusi bat aipatu behar bada pazientearengan onura sorraraztea da, efektu terapeutikoak lortzea, hain zuzen.

Efektu hauek neurtu eta aztertu ahal izateko beharrezkoa izango da eskalen bidez egitea. Horregatik, aztertutako artikuluko guztiek eskalak erabili dituzte emaitzak baloratu ahal izateko.

Sintoma positiboak eta negatiboak neurtzen dituen eskala (PANSS) oinarri gisa hartu zuten bi artikuluetan, nahiz eta bi injektagarriek lortu sintomatologia hobetzea, ARI injektagarria eraginkorragoa izan zen PAL injektagarria baino. Hauekin batera erabilitako beste eskalek, PSP eta QoLS, puntuazio hobea izan zuten aho-bideko medikaziotik injektagarria pasatzean. Horregatik, ondorioztatu zen ILAlak sintomak murrizten eta hobekuntza klinikoa lortzen edota mantentzen efektiboak zirela, egoera hauek harreman zuzena izanez ospitalizazio-tasen jaitsierarekin^{21,24}. Such et al.-en ikerketan, batz besteko adina 28 urtekoa zen, beraz, ondorioztatu zitekeen ARI injektagarria jende gaztearengan efektibo zela²⁴. Horrez gain, sustantzien kontsumoa eta psikosi komorbidoa aztertu zen ikerketa batean, nahiz eta QoLS eta *craving* delakoa bi injektagarriekin nahiko hobetu ziren, ARI tratamenduak efektibitate handiagoa izan zuen²⁶. Azken aipamen bezala, QoLS eskala abiapuntu bezala erabili zen ikerketa batean, ARI injektagarriak hobekuntza askoz ere esanguratsuagoak lortu zituen PAL injektagarriak baino; funtzionamenduan, motibazioan, enpatian eta harreman emozionaletan hobekuntza handiagoa eragin zuen. Ikerketa hau 35 urte baino gutxiagoko pertsonetan egin zen, horregatik, proposatu zuten ARI injektagarria onuragarria izan zitekeela pertsona gazteetan²⁷.

GAF eskala erabili zutenetan hainbat interpretazio egin daitezke: baten, emaitza antzekoak ikusten ziren bi injektagarri ezberdinetan, efikazia baitzuten sintoma psikotikoak eta ezgaitasun funtzionalak hobetzen²². Girardi et al.-en ikerketan, aurreko atalean aipatu bezala, injektagarri bakoitza egoera ezberdinetan dauden pazienteetan erabili daitezke, ahalik eta gehien egokituz euren egoerara. Horregatik, ondorioztatu zen ARI injektagarria lehenesten zela paziente gazteetan edota gaixotasunarekin denbora gutxi daramaten pertsonetan, baita lehenengo gertakariak zituzten pazienteetan ere^{16,19}.

Aurreko eskalarekin atera ziren ondorioekin zerikusia zuten CGI-S eta CGI-I eskalak erabili zituzten ikerketen emaitzek. Izan ere, nahiz eta artikuluko batek orokorrean bi injektagarriek puntuazioa jaitsi zutela ondorioztatu zuen²², Miller et al.-en ikerketan, ARI injektagarriarekin tratamendua hasi zuten pazienteek hirugarren hiletik aurrera hobekuntzak ikusi zituzten. Horrez gain, BPRS eskala ere erabili zuten, eta ondorioztatu zuten ARI tratamenduarekin puntuazioa jaitsi

zela 6 hilabete pasa ostean²³. Hori gutxi balitz, Such et al.-en ikerketak ondorioztatu zuen eskala horietan ARI injektagarriak PAL injektagarriak baino gehiago hobetu zuela²⁴.

5.2.2. Ospitalizazio-tasak

Jakina da aho-bideko medikazioarekin alderatuz, injektagarriek duten abantaila handia dela berrospitaleratzeak saihesten dituztela^{7,16,19,20,22}. Erresuma Batuan egindako ikerketa batek aztertu zuen ospitaleko-estantzien jaitzierak eta hobekuntza klinikoak harreman zuzena zuela antipsikotiko injektagarrien erabilerarekin²⁸. Emaitzen taulako soilik ikerketa batek aztertu zituen ospitalizazio-tasak, eta kasu arinetan ARI injektagarriak zuela tasarik txikiena ondorioztatu zuen; kasu moderatu-larrietan, aldiz, PAL injektagarriak¹⁷. Horrekin zerikusia izan dezake Pae et al.-en ikerketak proposatu zuenak: ARI injektagarria gaixotasunaren iraupen laburra zuten pazienteetan hobesten zen eta PAL injektagarria sintoma positibo iraunkorrak zituztenetan, nahiz eta segurtasuna eta tolerantziaren aldetik desberdintasunik ez zuten aurkitu¹⁰.

5.2.3. Bigarren mailako efektuak

Bigarren mailako efektuei dagokienez, Di Lorenzo et al.-en ikerketan ikusi zen lehenengo generazioko antipsikotikoek maila neurologikoan zutela eragina, eta bigarren generaziokoek, aldiz, maila kardiobaskular, metaboliko eta endokrinoan. PAL eta ARI injektagarrietan zentratuz, PAL tratamendua zutenek bigarren mailako efektu gutxiago jasan zituzten ARI tratamenduak jaso zutenek baino²², nahiz eta desberdintasun esanguratsurik ez aurkitu. Hala ere, bigarren mailako efektuak aztertu zituzten hainbat ikerketak aipatu zuten PAL injektagarriak pisuan eragin handiagoa zuela ARI injektagarriak baino; izan ere, ARI pisuarekiko neutrala kontsideratzen zen. Horrez gain, prolaktina-mailak PAL injektagarriarekin gehiago igotzen zirela ere ondorioztatu zuten^{29,30}.

5.3. Limitazioak

Berrikuspen bibliografiko hau egitean hainbat limitazio identifikatu ziren:

- Laginen arteko homogeneotasun eza, bai lagineko pertsonen kopuruaren aldetik, bai lagineko pertsonen adinen batezbestekoaren ezberdintasunagatik.

- Ikerketa bakoitzean efektu terapeutikoak baloratzeko erabilitako eskalak ezberdinak ziren, eta horregatik emaitzak konparatzerako orduan zailtasunak egon ziren.
- Tratamendu bakoitza erabiltzeko iraupenak ezberdinak izan ziren eta horrek eragina izan zezakeen tratamendu beraren emaitzetan.

6. ONDORIOAK

Aukeratutako artikulak eta euren emaitzak aztertu ostean, hurrengo ondorioztatu da:

- *Depot* erako formulazio orok farmakoarekiko atxikidura hobetzen dute.
- ARI tratamenduak orokorrean onura gehiago ditu PAL tratamenduak baino, efektu terapeutikoetan, gutxienez. Horrez gain, pertsona gazteetan eta gaixotasunarekin denbora gutxi daramatenetan nabarmendu da ARI injektagarriaren onura, beraz, lehen gertakariak dituzten gazteetan hauta daitekeen tratamendua da.
- Ospitalizazio-tasetan eta bigarren mailako efektuetan ez da oraindik hain argi ikusten zein den injektagarririk onuragarriena.
- Oraindik antipsikotiko injektagarrien inguruan asko dago ikertzeke. Osasun-profesionalek badute zeregina injektagarrien aplikazioan, izan ere, euren pentsamendu eta jakinduriak paziente askori gaixotasunaren kontzientzia lantzen eta bizitza errazten lagundu diezaiekete.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de trabajo de Medicamentos Antipsicóticos Depot. Esquemas de tratamiento en la Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con Medicamentos Antipsicóticos Atípicos Inyectables de Acción Prolongada (Depot). 2017.
2. Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, Haro JM. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Revista Psiquiatría Salud Mental (Barcelona). 2009.
3. Osakidetza. Eskizofrenia [Internet]. 2019 [2022an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/osasun-mentala-gaixotasunak/-/eskizofrenia/>
4. Euskal Estatistika Erakundea. Egonaldiak EAeko ospitaleetan, diagnostiko nagusiaren eta titulartasunaren arabera [Internet]. 2019 [2022an kontsultatua].Eskuragarri:https://eu.eustat.eus/elementos/ele0017100/ti_estancias-en-los-ospitales-de-la-ca-de-euskadi-por-diagnostico-principal-segun-titularidad-2019/tbl0017165_e.html.
5. Haranburu M, Balluerka N, Gorostiaga A, Guerra J. Psicopatología. U.E.U; 2014.
6. Instituto Nacional de la Salud Mental. La esquizofrenia [Internet]. 2021 [2022an kontsultatua].Eskuragarri: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia>.
7. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. Revista de psiquiatría y salud mental 2018;12(2):92-105.
8. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria 2007 -12;14(10):637.
9. Jakovljevic M. Long-acting injectable (Depot) antipsychotics and changing treatment philosophy: possible contribution to integrative care and personal recovery of schizophrenia. Eur psychiatr 2014;15(S2).

10. Pae C, Wang S, Han C, Bahk W, Lee S, Patkar A, et al. Comparison between long-acting injectable aripiprazole versus paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia: systematic review and indirect treatment comparison. *International clinical psychopharmacology* 2017 Sep;32(5):235-248.
11. Bioque M, García-Rizo C, Garriga M. Antipsicóticos inyectables de larga duración. *Revisiones en Psicofarmacología*. 2019 Dec 17,;5(1).
12. Jaramillo González LE, Gómez Restrepo C, García Valencia J, de la Hoz Bradford, Ana María, Ávila-Guerra M, Bohórquez Peñaranda A. Tratamiento con antipsicóticos de depósito del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia. *Revista colombiana de psiquiatría* 2014;44(S1):40-58.
13. Cai Q, Patel C, Kim E, Connolly N, Tunceli O, El Khoury AC. Factors Associated with the Initiation of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Versus Aripiprazole Among Medicaid Patients with Schizophrenia: An Observational Study. *Adv Ther*. 2019 Mar 08,;36(4):858-869.
14. The University of South Florida, Florida Medicaid Drug Therapy Management Program sponsored by the Florida Agency for Health Care Administration. *Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults*. 2020.
15. Taniguchi M, Hatano M, Kamei H, Inagaki R, Yamada S. Factors That Affect Continuation of Antipsychotic Long-Acting Injections. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2019 Jul 01,;42(7):1098-1101.
16. Girardi P, Del Casale A, Rapinesi C, Kotzalidis GD, Splendori F, Verzura C, et al. Predictive factors of overall functioning improvement in patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder treated with paliperidone palmitate and aripiprazole monohydrate. *Human psychopharmacology* 2018 May;33(3):e2658-n/a.
17. Suzuki H, Hibino H, Inoue Y, Takaya A. Comparisons of the effects of second-generation antipsychotics long-acting injections on treatment retention according to severity of patient condition. *Asian journal of psychiatry* 2018 Oct;37:64-66.

18. Gallastegui C, Fernández-Vega H, Piñeiro G, Rey-Gómez-Serranillos I, Olivares JM, de las Heras-Liñero E. Evaluación de la adherencia al tratamiento con antipsicóticos inyectables de liberación prolongada dentro de un programa de seguimiento farmacoterapéutico. 2019 Mar 26,.
19. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of medical economics* 2018 Feb 01,;21(2):127-134.
20. Song X, El Khoury AC, Brouillette M, Smith D, Joshi K. Treatment discontinuation of long-acting injectables or oral atypical antipsychotics among Medicaid recipients with schizophrenia. *Journal of medical economics* 2019 Nov 02,;22(11):1105-1112.
21. Magliocco F, de Filippis R, Aloï M, Staltari FA, Gaetano R, Segura-Garcia C, et al. Second-generation long-acting injections anti-psychotics improve executive functions in patients with schizophrenia: a 12-month real-world study. *International journal of psychiatry in clinical practice* 2020 Jun 01,;24(2):201-207.
22. Di Lorenzo R, Ferri P, Cameli M, Rovesti S, Piemonte C. Effectiveness of 1-year treatment with long-acting formulation of aripiprazole, haloperidol, or paliperidone in patients with schizophrenia: retrospective study in a real-world clinical setting. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2019;15:183-198.
23. Miller BJ, Claxton A, Du Y, Weiden PJ, Potkin SG. Switching patients with schizophrenia from paliperidone palmitate to aripiprazole lauroxil: A 6-month, prospective, open-label study. *Schizophrenia research* 2019 Jun;208:44-48.
24. Such P, Olivares JM, Arias L, Troels Berg M, Madera J. Online Survey of Clinical Practice in Patients with Schizophrenia Treated with Long-Acting Injectable Aripiprazole or Paliperidone Palmitate. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2021 Jan 01,;17:1881-1892.
25. Brnabic AJM, Kelin K, Ascher-Svanum H, Montgomery W, Kadziola Z, Karagianis J. Medication discontinuation with depot and oral antipsychotics in outpatients with schizophrenia: comparison of matched cohorts from a

12-month observational study. *International journal of clinical practice (Escher)* 2011 Sep;65(9):945-953.

26. Cuomo I, Kotzalidis GD, De Persis S, Piacentino D, Perrini F, Amici E, et al. Head-to-head comparison of 1-year aripiprazole long-acting injectable (LAI) versus paliperidone LAI in comorbid psychosis and substance use disorder: impact on clinical status, substance craving, and quality of life. *NDT* 2018 -06;Volume14:1645.
27. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015;168(1):498-504.
28. Hodgson RE. Evaluating the cost and clinical effectiveness of long-acting, injectable aripiprazole and paliperidone palmitate once a month in a real-world setting. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2019;11:517-524.
29. Paton C, K. J. Craig T, McConnell B, R. E. Barnes T. Side-effect monitoring of continuing LAI antipsychotic medication in UK adult mental health services. 2021 *Ene* 10,.
30. Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A, et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Adv Ther* 2017 Apr 05;34(5):1036-1048.

8. ERANSKINAK

Eranskin 1. Eskizofrenia gaixotasuna pairatzen duten pazienteen ongizatea neurtzeko erabili diren eskala ezberdinak.

ESKALA	HELBURUA	PUNTUAZIOA
GAF eskala <i>Global Assessment Functioning</i> (24)	DSM-IV integraturik, paziente psikiatrikoaren funtzionamendu globala neurtzen duen eskala da, egoera psikologiko, sozial eta okupazionala baloratuz.	Gero eta puntuazio altuagoa lortu, funtzionalitate hobea izango du pazienteak, 1etik (funtzionalitate baxuenetik) 100era (funtzionalitate altuenera) neurtzen du.
PANSS eskala <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (24)	Pazientearen eskizofrenia-sintomatologia negatiboa, positiboa eta psikopatologia orokorra neurtzen du.	Gero eta puntuazio altuagoa lortu, sintomatologia handiagoa izango du pazienteak. 30 item dituen eskala da, eta item bakoitza 1etik (ez du sintomarik) 7ra (sintoma larriak ditu) neurtzen da.
BPRS eskala <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (23)	Paziente psikiatrikoetan izandako aldaketak azkar ebaluatzeko erabiltzen den eskala da.	Gero eta puntuazio altuagoa lortu, sintomatologia handiagoa izango du pazienteak, 1etik (sintomarik gabe) 7ra (sintoma larriak) neurtzen dira.
QoLS eskala <i>Quality of Life Scale</i> (21)	5 domeinu handitan banatzen den eskala da eta norberak (pazienteak) betetzen ditu: ongizate fisiko eta psikikoa, harreman interpersonalak, aktibitate komunitario eta zibikoak, garapen pertsonala eta aktibitate ludikoak.	16 item dituen eskala honetan, gero eta puntuazio altuagoa izan, pazienteak hobeto baloratzen du bere bizi-kalitatea.
PSP eskala <i>Personal and Social Performance</i> (21)	Funtzionalitatea neurtzen du lau domeinutan oinarrituz: lan eta ikasketa aktibitateak, harreman pertsonal eta sozialak, auto-zainketa eta jarrera agresibo eta asaldataileak.	Gero eta puntuazio altuagoa, funtzionalitate hobea izango du pazienteak.
CGI-S eta CGI-I eskalak <i>Clinical Global Impression - Severity Scale, - Improvement Scale</i> (24)	Ikerketetan sintomen larritasuna, tratamenduarekiko pazientearen emaitza eta tratamenduaren efikazia neurtzen duten eskalak dira. - CGI-S: gaixotasunaren larritasuna neurtzen du - CGI-I: gaixotasunaren egoera basaletik, pazienteak zenbat hobetu edo okerragotu den neurtzen du.	Gero eta puntuazio altuagoa, pazientearen egoera okerragoa izango da: 30 item ditu, eta eskizofreniaren sintomatologia 7 puntutan ezberdintzen du, 1etik (sintoma gabea) 7ra (sintoma larriak).