

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Revisión de la eficacia clínica de los antipsicóticos inyectables de larga duración

Egilea / Autora:

Irene Piñeiro Novoa

Zuzendaria / Director:

Luis-Felipe Callado Hernando

RESUMEN

Fundamentos // Los antipsicóticos son el pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. La aparición de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada ha supuesto un salto cualitativo en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad en los últimos años. Estas nuevas formas farmacéuticas podrían mejorar el cumplimiento del tratamiento y evitar la aparición de recaídas, mejorando así la evolución clínica de estos pacientes. El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la evidencia científica existente en la actualidad sobre la eficacia clínica de los antipsicóticos inyectables de larga duración para así discutir su papel en el tratamiento de la esquizofrenia.

Métodos // Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en la base de datos de Medline a través del motor de búsqueda PubMed referida a los últimos diez años, siguiendo los criterios PRISMA. La estrategia de búsqueda sistémica se realizó en el periodo de tiempo comprendido entre los meses de octubre de 2022 a enero de 2023, aplicándose el método PICO.

Resultados // Se seleccionaron un total de 13 artículos para la presente revisión que evaluaran la eficacia clínica en términos de gravedad de los síntomas, riesgo de recaída y hospitalización, y costes sanitarios.

Conclusiones // No hay claras diferencias en la eficacia clínica de los antipsicóticos inyectables y de las formulaciones orales. No obstante, es una opción terapéutica a considerar en aquellos pacientes que acaben de tener un primer episodio psicótico y en aquellos pacientes que en fases más estables de la enfermedad así lo prefieran.

Palabras clave // Revisión sistemática; Antipsicóticos inyectables de larga duración; Eficacia clínica; Seguridad; Recaída; Rehospitalización; Costes sanitarios.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MATERIAL Y MÉTODOS	4
2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	4
2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	4
2.3 PROCEDIMIENTO.....	5
3. RESULTADOS.....	5
3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	5
3.2 CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	6
4. DISCUSIÓN	12
4.1 GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA	13
4.2 RIESGO DE RECAÍDA Y HOSPITALIZACIÓN	15
4.3 MORTALIDAD	17
4.4 COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS ILP	18
4.5 CONCLUSIONES	18
4.6 LIMITACIONES Y OTRAS CONSIDERACIONES.....	19
5. BIBLIOGRAFÍA	20

1. INTRODUCCIÓN:

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por presentar una clínica muy variable, que incluye síntomas psicóticos como alucinaciones, delirios y lenguaje desorganizado (también conocidos como síntomas positivos), síntomas negativos (p. ej. disminución de la motivación y disminución de la expresividad), y déficits cognitivos que involucran el deterioro de las funciones ejecutivas, la memoria y velocidad del procesamiento mental (1). Se estima que la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida está entre el 0,7-1,5% y se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad en todo el mundo (2). La esquizofrenia aparece en pacientes jóvenes y por ello causa disfunciones importantes y duraderas, que requieren de asistencia hospitalaria, atención continua, rehabilitación y servicios de apoyo. Se estima que los costes económicos de esta enfermedad en Estados Unidos superan los de todas las neoplasias juntas (3).

Los antipsicóticos son el pilar fundamental del tratamiento de los pacientes con esquizofrenia (4), tanto en la fase aguda para el control de los síntomas psicóticos, como en la fase estable para reducir el riesgo de recaídas y contribuir a la recuperación de la máxima capacidad funcional (5). Por ello, asegurar una adecuada adherencia a la medicación antipsicótica resulta fundamental en el tratamiento (6). Sin embargo, la falta de adherencia terapéutica ocurre en aproximadamente el 40-50% de los pacientes (3, 7), lo que plantea un importante desafío clínico. Las consecuencias del incumplimiento terapéutico incluyen mayor gravedad de los síntomas, mayor riesgo de recaída y hospitalizaciones, y mayores costes sanitarios (8).

La aparición de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (ILP, en inglés *LAI*, y clásicamente conocidos como depot), ha supuesto un salto cualitativo en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en los últimos años. Los datos iniciales apuntan a que estas nuevas formas farmacéuticas podrían mejorar el cumplimiento del tratamiento y evitar la aparición de recaídas, mejorando así la evolución clínica de estos pacientes (9).

Estudios previos analizaron la eficacia de los antipsicóticos ILP en el laboratorio y resumieron sus potenciales ventajas y desventajas. Entre las ventajas encontramos: una

temprana identificación del incumplimiento terapéutico, la capacidad de monitorizar la adherencia a las inyecciones, la comodidad de no tener que recordar tomar la medicación todos los días, las interacciones regulares entre el paciente y el personal médico, la reducción de la frecuencia de recaídas y de las tasas de rehospitalización, poder atribuir claramente la causa de la recaída o de la no respuesta, la reducción del riesgo de sobredosis accidental o deliberada, conseguir concentraciones plasmáticas más estables que los medicamentos orales, la evitación del metabolismo de primer paso (lo que se traduce en una mejor relación entre la dosis y el nivel sanguíneo del fármaco), nivel plasmático máximo más bajo y menos frecuente con los consecuentes efectos secundarios reducidos. Entre las desventajas encontramos: titulación de la dosis más lenta, necesidad de más tiempo para alcanzar el estado estacionario, menor flexibilidad de ajuste de dosis, desaparición tardía de los efectos secundarios, posible dolor en el lugar de la inyección y fugas en la vía que puede causar irritación y otras lesiones, viajes frecuentes a las clínicas ambulatorias o visitas domiciliarias por parte de enfermería para su administración, así como la percepción del estigma por parte del paciente (9).

Las actuales guías de práctica clínica consideran ofrecer (recomendación débil) medicación antipsicótica ILP para los pacientes que prefieran dicho tratamiento después de un episodio agudo y cuando sea una prioridad dentro del plan de tratamiento evitar la no adherencia a la medicación antipsicótica (31). En caso de iniciar el tratamiento con antipsicóticos ILP se debe tener en cuenta (recomendación fuerte) las preferencias de los usuarios y su actitud hacia el modo de administración (inyecciones intramusculares regulares) y los procedimientos de organización (por ejemplo, visitas a domicilio y ubicación del centro sanitario). Así mismo, aconsejan (recomendación fuerte) utilizar siempre inicialmente una pequeña dosis de prueba según la ficha técnica del fármaco (10).

En 2021 la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) autoriza la comercialización de Byanli (suspensión inyectable semestral de liberación prolongada de palmitato de paliperidona), a cargo de la farmacéutica Janssen, el primer tratamiento para la esquizofrenia en adultos que se puede administrar solamente dos veces al año. Los resultados del estudio de no inferioridad

de fase 3, en el que participaron 702 pacientes previamente estabilizados con inyecciones mensuales o trimestrales de paliperidona, demostraron que el 92,5 % de los participantes que recibieron el tratamiento con Byanli® cada 6 meses estaban libres de recaídas a los 12 meses (11).

En la siguiente tabla (**Tabla 1**) aparecen los antipsicóticos ILP autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos actualmente disponibles en España (3) (30).

Tabla 1. Antipsicóticos ILP. Dosis máxima autorizada por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos)

Fármaco	Dosis Máxima
Aripiprazol ABILIFY MAINTENA®	400 mg/mes
Olanzapina ZYPADHERA®	405 mg/4 semanas
Palmitato de Paliperidona XEPLION®	150 mg/mes
TREVICTA®	525 mg/3 meses
BYANLI®	1000 mg/6 meses
Risperidona RISPERDAL CONSTA®	50 mg/2 semanas

Parecen claras las ventajas del uso de los inyectables, sin embargo, su uso no está muy extendido. Parece conveniente analizar en profundidad las evidencias existentes en la literatura sobre la eficacia clínica de estos fármacos. Tal y como recomiendan las guías de práctica clínica, son necesarios estudios a largo plazo basados en ensayos clínicos aleatorizados, para establecer la eficiencia y la efectividad clínica de los antipsicóticos inyectables depot para establecer su seguridad, la eficacia en términos de prevención de recaídas y el impacto sobre la calidad de vida (10).

En este contexto, la presente revisión tiene como objetivo determinar la evidencia científica existente en la actualidad sobre la eficacia clínica de los antipsicóticos inyectables de larga duración para así discutir su papel en el tratamiento de la esquizofrenia.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión mediante las directrices de la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-Analyses*) (12). La estrategia de búsqueda sistemática se realizó en el periodo de tiempo comprendido entre los meses de octubre de 2022 a enero de 2023. Se aplicó el método PICO (13): se incluyeron estudios con muestras de adultos (P: población), en tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración (I: intervención), en comparación con tratamiento oral (C: comparación), que evaluaran la eficacia clínica en términos de gravedad de los síntomas, riesgo de recaída y hospitalización, y costes sanitarios (O: resultados). A partir de las variables señaladas anteriormente, la pregunta de investigación planteada fue la siguiente: ¿Cuál es la evidencia existente acerca de la eficacia clínica del tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración en comparación con el tratamiento oral habitual en pacientes adultos?

2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Estudios con seres humanos que evaluaron la eficacia de los antipsicóticos inyectables de larga duración
- Publicados en inglés y/o español
- Publicados en los quince últimos años
- Estudios con adultos: 19-44 años
- Ensayos clínicos aleatorizados doble ciego comparando con tratamiento oral

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios que se llevaron a cabo en animales
- Ensayos clínicos comparando con placebo
- Libros, capítulos de libros, revisiones, metanálisis, editoriales y comunicaciones a congresos.

2.3 PROCEDIMIENTO

La búsqueda se realizó en la base de datos Medline a través del motor de búsqueda PubMed. Se utilizaron los descriptores MeSH para seleccionar los términos más adecuados. Las palabras clave utilizadas fueron “Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada”, “Esquizofrenia”, “Recaída”, “Hospitalización” y “Análisis coste-efectividad”. Sus equivalentes en inglés fueron “*Long-acting injectable (LAI) antipsychotics*”, “*Schizophrenia*”, “*Recurrence*”, “*Hospitalization*” y “*Cost-Effectiveness Analysis*”; entrelazados mediante el operador AND, según la combinación utilizada (**Tabla 2**). Se aplicaron los siguientes filtros: Estudio aleatorizado controlado y Adultos (19-44 años).

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en PubMed.

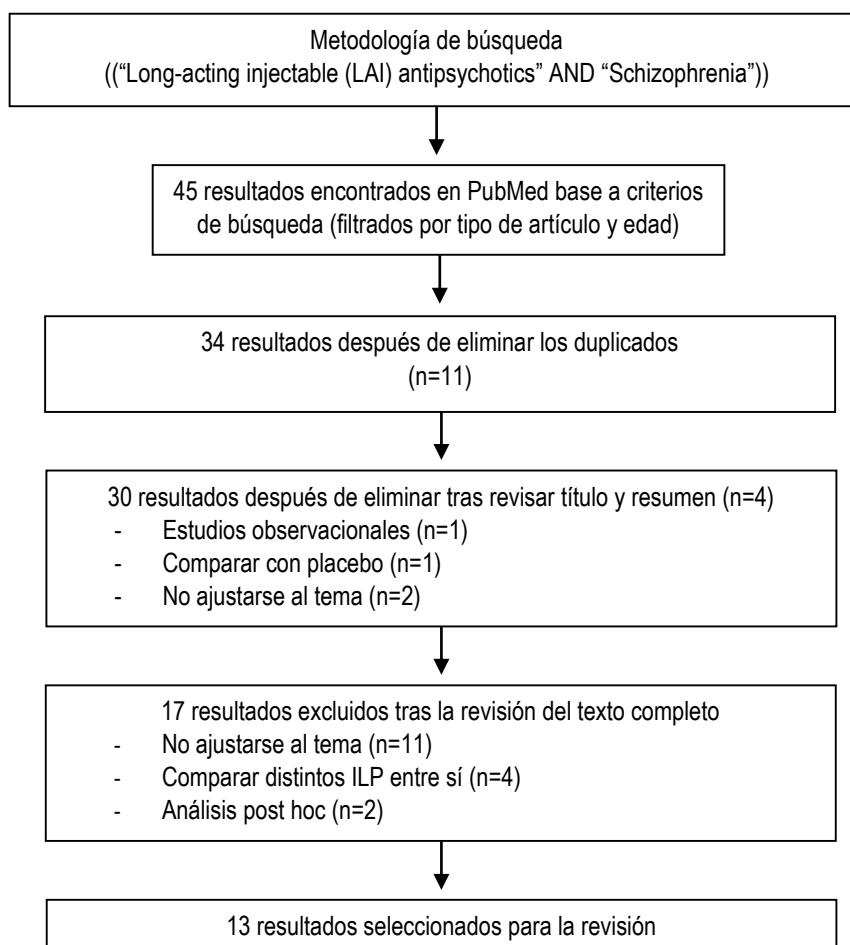
Descripción	Operador	Descripción	Operador	Descripción
Long-acting injectable (LAI) antipsychotics	AND	Schizophrenia	-	-
Long-acting injectable (LAI) antipsychotics	AND	Schizophrenia	AND	Recurrence
Long-acting injectable (LAI) antipsychotics	AND	Schizophrenia	AND	Hospitalization
Long-acting injectable (LAI) antipsychotics	AND	Schizophrenia	AND	Cost-Effectiveness Analysis

3. RESULTADOS

3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras la búsqueda de las palabras clave y la eliminación de los artículos duplicados en las distintas búsquedas, se pudieron cuantificar un total de 34 artículos. Después de revisar el título y el resumen, se eliminaron 4 artículos. A continuación, se excluyeron 17 artículos más tras revisar el texto completo. Con todo ello, se seleccionaron un total de 13 artículos para la presente revisión sistemática. Este proceso queda reflejado en el diagrama de flujo (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de flujo.



3.2 CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Los 13 artículos que finalmente cumplieron los criterios de inclusión para la presente revisión son presentados en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Descripción de los estudios seleccionados para la revisión.

Autor(es) // año de publicación	Tipo de estudio	País	Edad muestral	Muestra	Objetivos	Resultados
Kane JM et al. (2020)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	18-35	489	Estudiar si existen diferencias en el tiempo hasta la hospitalización en pacientes en fases tempranas de esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos ILP en comparación con aquellos con el tratamiento habitual.	El uso de antipsicóticos ILP en pacientes en fases tempranas de esquizofrenia puede retrasar significativamente el tiempo hasta la hospitalización.
Leatherman SM et al. (2014)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	>18 (mediana 53)	369	Estudiar si existe beneficio con el uso de antipsicóticos ILP frente a su contrapartida oral en términos de hospitalización, síntomas y calidad de vida mediante un análisis de subgrupos en pacientes inestables.	No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los resultados. El único hallazgo fue que resultó ser menor el par en participantes blancos con antipsicóticos ILP, careciendo de relevancia clínica.
Buckley PF et al. (2014)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	18-65	305	[PROACTIVE] Estudiar las diferencias entre los antipsicóticos orales de 2ª generación y la risperidona-ILP en la prevención de las recaídas en términos tanto de eficacia	No hubo diferencias significativas entre ambas opciones de tratamiento en cuanto al tiempo hasta la primera recaída y hospitalización, sin embargo, se vio que los síntomas psicóticos mejoraron en mayor

					como de efectividad (mediante un diseño mixto: explicativo y pragmático, respectivamente).	medida en el grupo de los tratados con r-ILP.
Barnett PG et al. (2012)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	>18 (mediana 53)	369	Estudiar si la risperidona-ILP es coste-efectiva frente a su contrapartida oral en pacientes inestables.	La risperidona ILP no redujo el uso de hospitalización, no disminuyó el gasto total, no mejoró los resultados, ni redujo los efectos adversos. Este estudio sugiere que el uso de r-ILP incrementaría los gastos farmacéuticos sin resultar en ninguna mejoría clínica.
Rosenheck RA et al. (2016)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	18-65	311	Análisis de coste-efectividad entre un antipsicótico ILP de 1º generación (Haloperidol Decanoato) y uno de 2º generación (Palmoato de Paliperidona).	El HD resultó ser más coste-efectivo que el PP. Los beneficios ligeramente superiores del PP no justifican sus costes notablemente más elevados, que disminuirán una vez expire la patente.
Weiden PJ et al. (2012)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	>18 (media 25)	37	Estudiar si existe diferencia en el tiempo hasta la no adherencia terapéutica entre el uso de risperidona ILP y el tratamiento con antipsicótico oral en pacientes ambulatorios tras un primer episodio psicótico, así como	El uso de r-ILP se asoció inicialmente a una mejor adherencia que no se mantuvo en el tiempo. La introducción de r-ILP, al contrario de lo que se esperaba, no mermó la relación médico-paciente ni supuso un mayor estigma para el paciente. Además,

					estudiar la actitud del paciente sobre la modalidad del tratamiento.	la monitorización de la adherencia resultó ser más sencilla con el tratamiento inyectable.
Takekita Y et al. (2016)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	>20	30	Comparar el efecto de dos antipsicóticos ILP (risperidona y paliperidona, ambos de 2º generación) en la función cognitiva.	La paliperidona ILP parece mejorar la atención y la velocidad de procesamiento en mayor medida que la risperidona ILP.
McDonnell DP et al. (2014)	Ensayo controlado aleatorizado	25 países	18-76	931	Estudiar la eficacia y la seguridad a largo plazo de olanzapina ILP.	La olanzapina ILP resultó ser efectiva para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con un perfil de seguridad similar al de su contrapartida oral, con la excepción del síndrome delirium-somnolencia post inyección.
Detke HC et al. (2014)	Ensayo controlado aleatorizado	-	18-65 (media 41)	524	Comparar el tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier causa en pacientes ambulatorios estables en riesgo de recaída que estén tomando olanzapina ILP o su contrapartida oral.	Este estudio no encontró diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto al tiempo hasta la interrupción y otras medidas de eficacia. Resultó que la olanzapina ILP es similar en efectividad, tolerabilidad y seguridad, así como en la aceptación por parte del paciente, al tratamiento oral.

Hill AL et al. (2011)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	18-75	599	Comparar parámetros de eficacia y seguridad entre distintos regímenes de tratamiento con olanzapina ILP: dosis bajas, dosis medias y dosis altas.	Se demostraron cambios significativos dosis dependientes. Dosis más altas se asociaron a una mayor eficacia (mayor tiempo hasta la recaída) así como mayores efectos adversos (mayor ganancia ponderal).
Saito Y et al. (2020)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	18-65	305	El objetivo de este estudio es identificar síntomas individuales que pudieran predecir la recaída en los pacientes del estudio PROACTIVE (tratados con risperidona ILP) y en los tratados con antipsicóticos orales de 2ª generación.	Un mayor sentimiento de grandiosidad y la presencia de menos alucinaciones pueden haber dado lugar a recaídas más frecuentes en pacientes con esquizofrenia que recibían antipsicóticos orales, lo que no ocurrió en los que recibieron r-ILP. El retraimiento emocional antes de la recaída puede ser un marcador útil para poder evitar la recaída.
Foster A et al. (2017)	Ensayo controlado aleatorizado	EEUU	18-65	305	Explorar el efecto del cambio de una terapia combinada con antipsicóticos a una monoterapia en los pacientes del estudio PROACTIVE.	Hubo una diferencia significativa en el número de hospitalizaciones previas al estudio, siendo mayor en el grupo con terapia combinada. Se concluye que el tratamiento con 2 o más antipsicóticos

						indica un mayor riesgo de recaída y predice la recaída de manera más temprana.
Ascher-Svanum H et al. (2013)	Ensayo controlado aleatorizado	26 países	18-76	1064	Identificar posibles predictores de hospitalización durante el tratamiento de mantenimiento con olanzapina ILP frente a dosis subterapéuticas de olanzapina ILP y frente a olanzapina oral. Para ello se establecieron 4 parámetros de estudio: prevalencia de hospitalización, tasa de incidencia, duración, y tiempo hasta la primera hospitalización.	Las amenazas de suicidio y las hospitalizaciones previas fueron los mejores predictores de hospitalización. Además, la terapia con o-ILP se asoció con una tasa de hospitalización significativamente más baja, con un número de hospitalizaciones más bajo, y una duración más corta del tiempo de hospitalización en comparación con la dosis subterapéutica de o-ILP. En cambio, no hubo cambios significativos en estos parámetros con la olanzapina oral.

4. DISCUSIÓN

El objetivo de la presente revisión es aunar las evidencias científicas existentes en la actualidad sobre la eficacia clínica de los antipsicóticos inyectables de larga duración, para así discutir su papel en el tratamiento de la esquizofrenia.

El incumplimiento terapéutico se ha descrito ampliamente como uno de los más importantes predictores asociados a las recaídas y los reingresos hospitalarios (28). El tratamiento con antipsicóticos inyectables ha surgido como una alternativa a las formulaciones orales para mejorar la adherencia al tratamiento y reducir el riesgo de recaída y, por tanto, los estados crónicos de la enfermedad (29). Las formas inyectables de liberación prolongada son una buena alternativa en caso de pacientes previamente estabilizados, en los que la administración cada mes, cada tres meses o incluso cada seis meses les suponga una mayor comodidad en cuanto a la posología, o en los que la adherencia a la medicación sea un problema. A pesar de ello, y teniendo en cuenta los potenciales beneficios terapéuticos de estas formulaciones, la tasa de prescripción de los antipsicóticos ILP sigue siendo baja (4). Se estima que el 14,8% de los pacientes tratados con antipsicóticos en España usan las formulaciones depot (4).

Las últimas guías americanas hacen una serie de recomendaciones para la correcta prescripción de los antipsicóticos ILP (37). En caso de tratarse de antipsicóticos de primera generación, debería administrarse una dosis de prueba previamente, siendo no necesaria en el caso de los de segunda generación. Debería prescribirse siempre la mínima dosis eficaz, al menos en un primer momento, y con el mayor intervalo de tiempo posible. La dosis debería ser reajustada después de un periodo de prueba durante el que puede que sea necesario suplementar las inyecciones con tratamiento oral hasta que se alcancen los niveles plasmáticos adecuados (debido a que la consecución de los niveles plasmáticos máximos, el efecto terapéutico y los niveles plasmáticos estables se retrasan con las formulaciones inyectables). Además, los depot no están recomendados en aquellos pacientes que nunca hayan estado en tratamiento con antipsicóticos.

4.1 GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA

Para estudiar el efecto del tratamiento en la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes se utilizaron herramientas como la escala PANSS, y la escala HCT y el PSMQ, respectivamente. La escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia. Desarrollada por Kay (39), evalúa la psicopatología positiva, la psicopatología negativa y la psicopatología general por medio de una entrevista semiestructurada de 30-40 minutos de duración en la que se puntúan una serie de 30 ítems según una escala tipo Likert. Lo primero que se debe hacer es considerar si el ítem (síntoma) en cuestión está presente o no, y lo segundo es cuantificar su severidad en función de la frecuencia de aparición y de su interferencia en la funcionalidad del paciente, desde 1 (síntoma ausente) a 7 (extremo). Siete ítems constituyen la escala positiva (PANSS-P), otros siete la escala negativa (PANSS-N), y los dieciséis restantes la escala de psicopatología general (PANSS-PG). La escala de calidad de vida de Heinrichs-Carpenter (*Heinrichs-Carpenter Quatily of Life Scale*, HCT) se sustenta en una entrevista semiestructurada diseñada para evaluar los síntomas deficitarios (40). Consta de 21 ítems valorados de 0 a 6. Se divide en cuatro subescalas: relaciones interpersonales, funcionamiento del rol instrumental, fundamentos intrapsíquicos y uso de objetos y participación. Las puntuaciones más altas reflejan una mejor calidad de vida, pudiendo oscilar entre 0 y 126. El Cuestionario de Satisfacción del Paciente con la Medicación (*Patient Satisfaction with Medication Questionnaire*, también denominado simplemente PSMQ) fue desarrollado específicamente por Kalali (41) para evaluar el nivel de satisfacción del paciente con los antipsicóticos.

A partir del análisis de los artículos consultados en esta revisión, se ha visto que no existe un consenso acerca del efecto de los antipsicóticos inyectables en los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes. Mientras que algunos de los estudios demuestran no encontrar diferencias significativas en las escalas previamente mencionadas cuando se compararon los antipsicóticos ILP con su contrapartida oral (15), otros hablan de una mejoría en la gravedad de los síntomas psicóticos, en especial en el tratamiento a largo plazo, a favor de los antipsicóticos depot (16, 21). En el

ensayo clínico llevado a cabo por McDonnell y colegas (21), las puntuaciones totales de la escala PANSS y las puntuaciones de las subescalas se mantuvieron prácticamente sin cambios (se evaluaron en dos tiempos: al comienzo y al finalizar el estudio) en los participantes que recibieron el tratamiento con las formulaciones depot, lo que se traduce en una estabilidad clínica. En otras palabras, los antipsicóticos ILP son eficaces en el mantenimiento a largo plazo del efecto del tratamiento. Además, en ese mismo estudio, la escala PSMQ indicaba que la satisfacción de los pacientes con la medicación inyectable fue alta (21).

En relación con el perfil de seguridad, los artículos de la presente revisión concuerdan en que las formulaciones inyectables tienen un perfil de seguridad a largo plazo muy similar al de su contrapartida oral (21, 22). El principal efecto secundario asociado a la olanzapina inyectable es conocido como síndrome post-inyección (21), que incluye síntomas y signos que pueden ir desde el delirium, a la somnolencia, incluso a la disminución del nivel de conciencia. Un análisis *post hoc* de la eficacia de la olanzapina (26) concluyó que con la excepción del mencionado síndrome post-inyección, el perfil de tolerabilidad de la olanzapina ILP es similar al de su equivalente oral. Sin embargo, sí que existen diferencias entre los distintos antipsicóticos depot en cuanto a su perfil de efectos secundarios. Los efectos secundarios típicos de los antipsicóticos recogidos en la literatura son: aumento de peso, hiperprolactinemia, distonías agudas, parkinsonismo, acatisia y discinesias tardías (37). La olanzapina por ejemplo, tal y como recoge el análisis *post hoc* llevado a cabo por Detke y colegas (26), tiene un mayor efecto promotor de ganancia ponderal y elevación del nivel de triglicéridos que pueden conducir al desarrollo de síndrome metabólico. Debido a las características farmacocinéticas de las formulaciones inyectables y su larga semivida plasmática, cualquier efecto adverso que se produzca, es probable que sea de larga duración. Por tanto, los intramusculares deberían evitarse en pacientes con antecedentes de efectos adversos graves. Se ha demostrado, además, que dosis más altas se asociaron con mayores efectos adversos (23). Por tanto, la prescripción de los inyectables debería hacerse con la menor dosis eficaz.

Algunos estudios de la presente revisión (19, 22) hacen mención a la actitud de los pacientes ante esta modalidad de tratamiento. En la literatura está recogido que, en

general, los pacientes la asocian a una pérdida en su autonomía respecto al control del tratamiento (32) y a un mayor estigma (33). Por el contrario, en los estudios mencionados, se ha observado que el hecho de tratarse de medicación inyectable no supuso ningún estigma para los pacientes y no influyó de manera negativa en su actitud ante el tratamiento. Hay facultativos que incluso defienden que este modo de administración podría causar un menor estigma que la vía oral, ya que esta última les estaría recordando continuamente a los pacientes que están enfermos al tener que tomarse una pastilla diariamente (33). Sea como fuere, cada vez resulta más evidente que una comunicación efectiva y una buena relación médico-paciente es un factor crucial a la hora de poder elegir el tratamiento más adecuado para el paciente en cuestión. Por ello, la inclusión de formulaciones inyectables parece ser una opción terapéutica eficaz en pacientes que aceptan y consideran voluntariamente dicha opción terapéutica tras un consentimiento informado (38).

4.2 RIESGO DE RECAÍDA Y HOSPITALIZACIÓN

La literatura recoge que la probabilidad de reingreso durante los 2 años posteriores al alta después de la primera hospitalización es del 40%-60%. Los pacientes con esquizofrenia ocupan alrededor del 50% de las camas de los hospitales psiquiátricos y representan el 16% de todos los pacientes psiquiátricos que reciben algún tratamiento (37).

Respecto al papel de los antipsicóticos inyectables en la prevención del riesgo de recaída y rehospitalización, un estudio multicéntrico a gran escala (14) sugiere que el uso de antipsicóticos ILP en pacientes en fases tempranas de la esquizofrenia puede retrasar significativamente el tiempo hasta la hospitalización en comparación con aquellos que usan el tratamiento habitual, con una reducción del 44% de la tasa de incidencia de la primera hospitalización y un NNT de 7 para la prevención de la hospitalización. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos donde se encontraron diferencias significativas en las tasas de recaída (34) y en el tiempo hasta la recaída (35) a favor de las formulaciones inyectables en comparación con las orales. Este hallazgo resulta de gran interés ya que ciertamente, un paciente recientemente diagnosticado de un primer episodio psicótico que se embarca por primera vez en un

tratamiento antipsicótico de mantenimiento corre un gran riesgo de no adherencia, debido en parte a la falta de *insight* o conciencia de enfermedad (19).

En un estudio de cohortes que ha seguido a personas con esquizofrenia durante 20 años en Finlandia (42), se observó que las formulaciones inyectables se asociaron con menor riesgo de rehospitalización psiquiátrica y hospitalización por cualquier otra causa en comparación con los antipsicóticos orales.

Algunos de los estudios de esta revisión, al comparar los antipsicóticos ILP con su contrapartida oral en la prevención de las recaídas en pacientes inestables no encontraron diferencias significativas (15, 16). La medida utilizada fue el tiempo hasta la primera hospitalización o rehospitalización. Otro artículo, en la misma línea, estudió la tasa de hospitalización, el número de hospitalizaciones y la duración de estas, no encontrando cambios significativos entre ambas modalidades de tratamiento (27). Tampoco se encontraron diferencias significativas en pacientes ambulatorios estables en riesgo de recaída en cuanto al tiempo hasta la interrupción del tratamiento (24).

En cambio, un estudio observó que el uso de antipsicóticos ILP se asoció a una mejor adherencia terapéutica en un primer momento, pero que no se mantuvo en el tiempo, y que tal y como recogía la literatura previa, la monitorización resultó ser más sencilla con el tratamiento inyectable (19).

Varios estudios de esta revisión sugieren que los resultados son dosis dependientes. Dosis más altas se asociaron a un mayor tiempo hasta la recaída (23), a una tasa de hospitalización significativamente más baja, con un número de hospitalizaciones más bajo, y una duración más corta del tiempo de hospitalización (27) en comparación con dosis inferiores. Este hallazgo debe ser considerado con cautela ya que las actuales guías terapéuticas dicen que hay pocos datos que muestren claros efectos dosis-respuesta. Hay algunos datos que indican que las dosis bajas, dentro del rango terapéutico, son al menos tan eficaces como las altas (37).

Siguiendo con la discusión de los resultados de la presente revisión, se ha visto que puede haber síntomas individuales que nos ayuden a predecir el riesgo de recaída. Un mayor sentimiento de grandiosidad y la presencia de menos alucinaciones pueden haber dado lugar a recaídas más frecuentes en pacientes con esquizofrenia que recibían

antipsicóticos orales, lo que no ocurrió en los que recibieron las formulaciones inyectables. El retraimiento emocional antes de la recaída puede ser un marcador útil para predecir la recaída (24). En la misma línea, se han buscado posibles predictores de hospitalización durante el tratamiento de mantenimiento. Las amenazas de suicidio y las hospitalizaciones previas fueron los mejores predictores de hospitalización (29).

También se comparó el efecto de los antipsicóticos ILP en monoterapia frente al tratamiento combinado, concluyéndose que el tratamiento con dos o más antipsicóticos indica un mayor riesgo de recaída y predice la recaída de manera más temprana (26). Por tanto, se desaconseja su uso como parte de un régimen combinado.

4.3 MORTALIDAD

La esquizofrenia se considera uno de los trastornos mentales más graves, sobre todo por su elevada tasa de mortalidad, teniendo una esperanza de vida excepcionalmente corta, aproximadamente 20 años inferior a la de la población general (43). Los efectos adversos de los antipsicóticos se han considerado por la literatura como una causa putativa del exceso de mortalidad (44).

Los resultados de un estudio de cohortes realizado en Suecia muestran que el uso de antipsicóticos se asoció aproximadamente a un riesgo de muerte 50% menor al compararlo con el no uso de medicación (43). Se vio que pacientes que estaban en tratamiento con las formulaciones depot tenían mayores tasas de hospitalizaciones previas, intentos de suicidio y abuso de sustancias. Estas covariables se han asociado también a un mayor riesgo de muerte. Esto implica que los pacientes en tratamiento con ILP puede que tengan estilos de vida menos saludables en general y, en consecuencia, mayores tasas de morbilidad que otros pacientes.

En rasgos generales, los resultados demostraron que el exceso de mortalidad entre los pacientes con esquizofrenia se asocia en mayor medida a la falta de terapia antipsicótica que al tratamiento en sí. La mortalidad entre pacientes con esquizofrenia es un 40% menor durante los periodos de tiempo en tratamiento con antipsicóticos que durante los que están sin tratamiento. El uso de ILP se asocia con aproximadamente un 30% menor riesgo de muerte comparando con la contrapartida oral.

4.4 COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS ILP

Por último, en relación con los costes sanitarios, el único estudio de esta revisión enfocado al tema, concluye que la risperidona ILP no resultó ser coste-efectiva frente a su contrapartida oral en pacientes inestables. Además de no reducir el uso de recursos sanitarios, ni disminuir el gasto total, tampoco fue más efectiva ya que no mejoró los resultados, ni redujo los efectos adversos. Este estudio apunta que la risperidona ILP supuso un exceso de costes de 4.060 dólares/año en gastos farmacéuticos, sin resultar en ninguna mejoría clínica (19). Las conclusiones de este estudio son consistentes con las de la literatura, donde se ha visto que a pesar de que los ILP a medio y largo plazo reducen los costes directos de la enfermedad, son menores los costes de hospitalización, el número de recaídas, los consiguientes ingresos y la duración de los mismos (36), no se han visto diferencias significativas en los gastos totales. A la hora de tomar una decisión en cuanto a la eficiencia, hay que poner en una balanza, por un lado, el exceso de coste de los fármacos depot y, por el otro, el posible ahorro que estos puedan producir.

4.5 CONCLUSIONES

A partir del análisis de los estudios consultados en la presente revisión sistemática, se considera que, en rasgos generales, no hay claras diferencias en la eficacia clínica de los antipsicóticos inyectables y de las formulaciones orales. No obstante, resulta evidente que la monitorización de la adherencia terapéutica es mucho más sencilla con las inyecciones. Por tanto, es una muy buena opción terapéutica para aquellos pacientes que acaben de tener un primer episodio psicótico en los que la conciencia de enfermedad es escasa y, por tanto, las posibilidades de no tomar el tratamiento oral son muy altas. También sería buena opción en aquellos pacientes que en fases más estables de la enfermedad así lo prefieran por la comodidad que supone administrarlo solamente dos veces al año.

4.5 LIMITACIONES Y OTRAS CONSIDERACIONES

Las principales limitaciones halladas en la presente revisión se refieren al tipo de estudios incluidos. Al reducir la búsqueda exclusivamente a ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, el número de artículos que se han podido revisar no es muy amplio. Además de eso, está la cuestión de si los ensayos controlados aleatorizados son representativos de los pacientes con esquizofrenia de la vida real o si, por el contrario, representan a un subgrupo muy concreto. Adicionalmente, los participantes de los ensayos clínicos a menudo reciben una mejor atención durante el ensayo que la que es posible ofrecer en la atención habitual, y es poco probable que las personas que no son adherentes a su medicación (los que más se beneficiarían de las formulaciones inyectables) se ofrezcan voluntarias para participar en este tipo de ensayos. Otro punto en contra es la duración de los ECA ya que suele ser muy limitada (desde sólo 4 semanas hasta 1 año máximo), al contrario de la enfermedad en cuestión, que tiene una duración crónica en el tiempo, lo que hace necesario que se lleven a cabo investigaciones que tengan un tiempo de seguimiento mucho más prolongado en el tiempo para recoger datos sobre la eficacia comparativa de los antipsicóticos en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia. Además, los resultados de los ECA pueden estar sesgados por el hecho de que la mayoría de este tipo de estudios son impulsados y financiados por compañías farmacéuticas. Además, el modelo de los ensayos clínicos aleatorizados es de corte explicativo, siendo más enriquecedor para discutir los beneficios clínicos de los ILP estudios de corte pragmático, de los que se puedan sacar conclusiones generalizables a la población a tratar. No obstante, es cierto que en cuanto al nivel de evidencia científica que aportan las distintas fuentes bibliográficas, los artículos originales con mayor nivel de evidencia son los que presentan resultados de ensayos clínicos aleatorizados, por delante de los ensayos clínicos no aleatorizados y de los estudios clínicos observacionales.

Por otra parte, atendiendo a los artículos incluidos, también se pueden extraer varios puntos débiles. En primer lugar, en lo que se refiere al momento en el que se introducen los antipsicóticos en el curso de la enfermedad, casi la totalidad de la evidencia existente se limita al uso de los antipsicóticos inyectables en el tratamiento de mantenimiento. No obstante, la temprana introducción de los inyectables podría ser

beneficioso en el control de los síntomas en la fase aguda, por lo que podría ser interesante que se hiciera más investigación en el momento de su introducción después del primer episodio psicótico. Aun así, es difícil definir los momentos del curso de la enfermedad para que los clínicos se pongan de acuerdo. Luego existen distintas denominaciones en función del tiempo de evolución de la sintomatología: episodio psicótico breve (<1 mes), trastorno esquizofreniforme (>1 mes, <6 meses), esquizofrenia (> 6 meses). Aun así, estos términos están en continua renovación en función de que se van actualizando las guías de diagnóstico de los trastornos mentales. En segundo lugar, tampoco se ha visto que haya un consenso en el tipo de pacientes en los que se deben llevar a cabo los estudios: pacientes ingresados/pacientes ambulatorios, pacientes previamente estabilizados con tratamiento inyectable/pacientes inestables... siendo así difícil sacar conclusiones generalizables.

5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- (2) Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia - Time to commit to policy change. *Schizophr Bull.* 2014; 40(3):165-194.
- (3) Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.* 13ta ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.
- (4) 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. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019;12(2):92-105.
- (5) Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2005;50(13):7-57.
- (6) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):1-48.

- (7) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:892-909.
- (8) Kim J, Ozzoude M, Nakajima S, Shah P, Caravaggio F, Iwata Y, et al. Insight and medication adherence in schizophrenia: An analysis of the CATIE data. *Neuropharmacology*. 2019;168.
- (9) Brissos S, Veguilla MR, 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.
- (10) García-Herrera JM, Hurtado MM, Quemada C, Nogueras EV, Bordallo A, Martí C, et al. *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia*. Málaga: Hospital Regional de Málaga. Servicio Andaluz de Salud, 2016.
- (11) EMA. Byanli (previously Paliperidone Janssen-CILAG International) [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/byanli
- (12) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–799.
- (13) Martínez JD, Ortega V, Muñoz FJ. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia. *Modelos de formulación*. *Enfermería Global*. 2016;15(3): 431-438.
- (14) Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Correll CU, Achtyes ED, Gibbons RD, et al. Effect of long-acting injectable antipsychotics vs usual care on time to first hospitalization in early-phase schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1217-1224.
- (15) Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, Lew RA, Valley D, Thwin SS, et al. Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(1):13-7.
- (16) Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, Hsiao J, Kopelowicz A, Lauriello J, et al. Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA: the PROACTIVE Study. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):449-59.

- (17) Barnett PG, Scott JY, Krystal JH, Rosenheck RA. Cost and cost-effectiveness in a randomized trial of long-acting risperidone for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(5):696-702.
- (18) Rosenheck RA, Leslie DL, Sint KJ, Lin H, Li Y, McEvoy JP, et al. Cost-effectiveness of long acting injectable paliperidone palmitate versus haloperidol decanoate in maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2016;67(10):1124-1130.
- (19) Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa-McMillan A. Maintenance treatment with long-acting injectable risperidone in first- episode schizophrenia: a randomized effectiveness study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(9):1224-33.
- (20) Takekita Y, Koshikawa Y, Fabbri C, Sakai S, Sunada N, Onohara A, et al. Cognitive function and risperidone long-acting injections vs paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial. *BMC Psychiatry*. 2016;16:172.
- (21) McDonnell DP, Landry J, Detke HC. Long-term safety and efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 6-year, multinational, single-arm, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29:322-331.
- (22) Detke HC, Weiden PJ, Llorca PM, Choukour M, Watson SB, Brunner E, et al. Comparison of olanzapine long-acting injection and oral olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:426-434.
- (23) Hill AL, Sun B, Karagianis JL, Watson SB, McDonnell DP. Dose-associated changes in safety and efficacy parameters observed in a 24-week maintenance trial of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2011;11:28.
- (24) Saito Y, Sakurai H, Kane JM, Schooler NR, Suzuki T, Mimura M, et al. Predicting relapse with a residual symptoms in schizophrenia: a secondary analysis of the PROACTIVE trial. *Schizophr Res*. 2020;215:173-180.
- (25) Foster A, Buckley P, Lauriello J, Looney S, Schooler N. Combination antipsychotic therapies. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):595-599.

- (26) Detke HC, Zhao F, Witte MM. Efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with acutely exacerbated schizophrenia: an insight from effect size comparison with historical oral data. *BMC Psychiatry*. 2012;12:51.
- (27) Ascher-Svanum H, Novick D, Haro JM, Bertsch J, McDonnell D, Detke H. Predictors of psychiatric hospitalization during 6 months of maintenance treatment with olanzapine long-acting injection: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:224.
- (28) Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2009;176:109-113.
- (29) Fagiolini A, Rocca P, De Giorgi S, Spina E, Amodeo G, 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.
- (30) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
- (31) American Psychiatric Association. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3a ed. Arlington, TX, EEUU: American Psychiatric Association Publishing; 2020.
- (32) Das AK, Malik A, Haddad PM. A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(5):179-185.
- (33) Iyer S, Banks N, Roy MA, Tibbo P, Williams R, Manchada R, et al. A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics: Part I-Patient Perspectives. *Can J Psychiatry*. 2013;58(5):14-22.
- (34) Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Helleman GS, Gretche-Doorly D, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia, a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72 (8):822-829.
- (35) Schreiner A, Adamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznanov NG, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):393-399.

- (36) Baser O, Xie L, Pesa J, Durkin M. Healthcare utilization and costs of veterans health administration patients with schizophrenia treated with paliperidone palmitate long-acting injection or oral atypical antipsychotics. *J Med Econ.* 2015;18(5), 357-365.
- (37) Boland RJ, Verduin ML, Ruiz P, Sadock BJ, Shah A, editores. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry.* 12a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.
- (38) Segarra R, Recio-Barbero M, Sáenz-Herrero M, Mentxaka O, Cabezas-Garduño J, Eguíluz JI, et al. Oral and Palmitate Paliperidone Long-Acting Injectable Formulations' Use in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Retrospective Cohort Study from the First Episode Psychosis Intervention Program (CRUPEP). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(9):694-702.
- (39) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276.
- (40) Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT. The Quality of Life Scale: An Instrument for Rating the Schizophrenic Deficit Syndrome. *Schizophr Bull.* 1984;10(3), 388-398.
- (41) Kalali A. Patient Satisfaction with, and Acceptability of, Atypical Antipsychotics. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(2),135-137.
- (42) Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study With 20-Year Follow-up *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1381-1387.
- (43) Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:425-48.
- (44) Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;197:274-280.