

# TRABAJO FIN DE GRADO

## Grado en Enfermería – Sede Leioa

Proyecto de Investigación

**Tasa de recaída  
asociada al uso de  
antipsicóticos orales  
versus inyectables,  
en pacientes con  
psicosis en fase  
temprana.**

**RAUL SANCHO ECHEVERRIA**

Abril de 2022

## RESUMEN

**Introducción:** Los trastornos psicóticos son trastornos mentales graves y relativamente frecuentes que debutan de manera temprana, conllevando importantes costes a nivel personal y social.

La Intervención temprana del Primer Episodio Psicótico (PEP) y el acortamiento de la duración de la psicosis no tratada (DUP) son fundamentales para minimizar los efectos, costes y pronóstico de la enfermedad. El tratamiento farmacológico en esta etapa provoca una remisión sintomatológica en la mayoría de pacientes, aunque una proporción significativa de los mismos experimentará futuras recaídas. La evidencia científica sobre la prevención de estas recaídas en función de que el tratamiento farmacológico inicial sea oral u inyectable (ILD) es ambigua, considerándose necesario estudiar la asociación desde nuevos diseños metodológicos que aporten mayores evidencias en este sentido.

**Objetivo:** Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, asociada al uso de antipsicóticos ILD versus antipsicóticos orales, en pacientes atendidos en el programa Lehenak de intervención para PEP en Bizkaia.

**Metodología:** Estudio observacional longitudinal de cohortes naturalístico desde el punto de vista clínico.

**Desarrollo del proyecto:** La duración del proyecto se estima en un año y medio. El equipo de investigación será multidisciplinar para lo que se solicita un acuerdo de colaboración con la Red de Salud de Bizkaia.

**Resultados:** Justificarán la implementación de modelos de intervención más eficaces y coste-efectivos. Se presentarán en congresos, remitiéndose para su publicación en revistas referentes.

### Palabras clave

Antipsicóticos; Preparaciones de Acción Retardada; Administración oral; Inyectable de Larga Duración; Cumplimiento y adherencia al tratamiento; Hospitalización; Recurrencia; Primer episodio de psicosis.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Contextualización	1
I.2. Estado de la cuestión: ILD versus oral en el PEP	4
I.3. Justificación	6
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	7
II.1. Pregunta de Investigación	7
II.2. Hipótesis nula	7
II.3. Objetivo general	7
II.4. Objetivos específicos	7
III. METODOLOGÍA	8
III.1. Ámbito de estudio	8
III.2. Sujetos	9
III.3. Variables y procedimiento	9
III.4. Análisis estadístico	13
IV. DESARROLLO DEL PROYECTO	15
IV.1. Plan de trabajo	15
IV.2. Aplicabilidad, utilidad e impacto esperado	16
IV.3. Medidas para la explotación y difusión de los resultados	16
IV.4. Equipo investigador	16
IV.5. Presupuesto y justificación de gastos	17
IV.6. Aspectos éticos	19
V. BENEFICIOS, INNOVACIONES Y LIMITACIONES ESPERADOS DEL PROYECTO	20
VI. BIBLIOGRAFÍA	21
VII. ANEXOS	26

## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. Contextualización

El término psicosis utilizado en este proyecto engloba el grupo F20 de Trastornos Psicóticos (Esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno delirante y otros trastornos psicóticos no relacionados con el estado de ánimo) y los Trastornos Afectivos con síntomas psicóticos del grupo F30 de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2018). De estos trastornos el más grave es la esquizofrenia, estando entre las diez primeras causas de discapacidad por enfermedad y suponiendo, además, el 10% del coste económico total de los trastornos mentales en el ámbito europeo (Moreno-Küstner y Petkary, 2020; Bernardo y Bioque, 2015).

La psicosis, y por ende el grupo de trastornos psicóticos que incluye, pertenece al denominado Trastorno Mental Grave, tanto por la gravedad de los mismos como por la dificultad que implica su tratamiento a todos los niveles (García-Herrera et al., 2019). Este grupo está caracterizado por un cuadro de pérdida de contacto con la realidad, alteraciones en el nivel de funcionamiento, y presencia de sintomatología psicótica con falta de conciencia de su carácter patológico (Arango et al., 2017; Moreno-Küstner y Petkary, 2020). Los síntomas psicóticos se pueden dividir en: a) Síntomas positivos que incluyen alucinaciones y delirios; b) Síntomas negativos, tales como expresión emotiva disminuida, abulia, alogia, anhedonia y asocialidad; c) Síntomas desorganizados, que recogen el habla/pensamiento desorganizado, y el comportamiento desorganizado (American Psychiatry Association, 2014; NICE, 2014; Rodríguez-Testal et al., 2020).

Siguiendo a García-Herrera et al. (2019), la psicosis es un trastorno mental relativamente frecuente, cuya tasa de incidencia (teniendo en cuenta el conjunto de las psicosis) se estima de 29,51 por cada 100.000 habitantes, presentando una tasa media de prevalencia anual a nivel mundial de 4,2 ‰ habitantes. Estimándose que a lo largo de su vida alrededor del 1% de la población desarrollará psicosis (NICE, 2014).

Según el informe *“Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria”* (Subdirección General de Información Sanitaria, 2021), en el Estado Español el 1,2% de la población está aquejado por algún tipo de psicosis, siendo la psicosis afectiva la más frecuente (prevalencia del 7,2 ‰), seguida de la esquizofrenia (prevalencia del 3,7‰), y de las psicosis no especificadas (prevalencia

del 1,9‰). Siguiendo este mismo informe puede señalarse que en el ámbito del País Vasco la prevalencia registrada por 1000 personas, en el año 2017, fue del 3,6‰ para la esquizofrenia (4,6‰ en hombres y 2,6‰ en mujeres), del 2,5‰ para las psicosis afectivas (2,1‰ en hombres y 2,8‰ en mujeres), y del 2,2‰ para otras psicosis no especificadas (2,3‰ en hombres y 2,2‰ en mujeres).

Si a la prevalencia de los trastornos psicóticos se une que suele debutar al término de la adolescencia o al inicio de la adultez, se obtendrá una enfermedad que va a suponer considerables costes tanto asistenciales, como sociales y personales (Arango et al 2017). En este sentido, en el año 2010 en Europa los costes vinculados a la psicosis rebasaron los 94 mil millones de euros, repercutiendo a 5 millones de ciudadanos con un monto por enfermo de unos 19.000 euros año, siendo la psicosis la tercera enfermedad cerebral con mayor coste, representando el 1,1% del gasto nacional en salud (Arango y Crespo-Facorro, 2018).

Un aspecto crucial dentro del abordaje integral de los trastornos psicóticos es el de Primer Episodio Psicótico (PEP), concepto que ya desde los años 90 del pasado siglo, comenzó a centrar la atención de los clínicos e investigadores bajo la hipótesis de que una actuación temprana redundaría en el curso y pronóstico de la enfermedad (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009). El PEP consiste *“en la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonía, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas”* (Grupo de trabajo del CIBERSAM, 2014). Suele aparecer de manera temprana (sobre los 15-30 años), por lo que iniciar una intervención integral de forma precoz después de un PEP es fundamental para precaver que se manifiesten, o que al menos se minimicen, los efectos adversos vinculados a la psicosis y sus costes asociados (Arango y Crespo-Facorro, 2018).

Otro aspecto relevante que ha de destacarse es que la duración de la psicosis no tratada, o *duration of untreated psychosis* (DUP) (entendida esta como el lapso de tiempo que discurre desde el brote del primer síntoma psicótico positivo hasta que comienza el tratamiento antipsicótico), correlaciona con un restablecimiento más paulatino o incompleto, con un riesgo de recaída superior, y con un peor pronóstico de la psicosis (Grupo de trabajo del CIBERSAM, 2014; Arango et al., 2017; García-Herrera et al., 2019). Por tanto, el acortamiento de la DUP influye en la reducción de la toxicidad psicosocial de la psicosis (Sánchez et al., 2020). Es decir, la DUP es determinante en la prognosis y evolución de la psicosis, de ahí la necesidad de la

intervención temprana sobre los PEP desde el marco asistencial de programas de Intervención Temprana en Psicosis (ITP), dado que estos programas consiguen disminuir las hospitalizaciones y autolisis, optimizan la calidad de vida de los pacientes y suponen un menor coste para el sistema de salud (Arango y Crespo-Facorro, 2018). En este sentido, hay que señalar que dentro de los objetivos específicos de la *“Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2009-2013”* (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011), se recoge en su apartado 4.18. que *“las comunidades autónomas pondrán en marcha acciones para identificar e intervenir precozmente en las personas con psicosis”*. Al respecto, ha de reseñarse que la Comunidad Autónoma del País Vasco es la cuarta comunidad del Estado Español con mayor cobertura en este sentido, ofertando los Territorios Históricos de Bizkaia y Araba cobertura total con programas de larga trayectoria y bien ejecutados (Arango y Crespo-Facorro, 2018).

La ITP pretende reducir la incidencia de recaídas y hospitalizaciones, prevenir el suicidio y la estigmatización, así como abordar las necesidades sociales de los pacientes mediante la detección temprana y tratamientos efectivos (Arango et al, 2017). En lo referente a los tratamientos, la ITP debe tener como objetivo proporcionar una gama completa de intervenciones farmacológicas, psicológicas, sociales, ocupacionales y educativas para las personas con psicosis (NICE, 2014). En otras palabras y agrupando intervenciones, la ITP debe cubrir la necesidad de realizar un abordaje terapéutico farmacológico y psicosocial en los pacientes aquejados de un PEP (Chang et al, 2015).

En lo referente a las intervenciones psicosociales, cabe indicar que complementan las carencias de los tratamientos farmacológicos, siendo parte esencial en el abordaje multidimensional de los PEP (Zabala y Rapado, 2020). Los tratamientos psicosociales con más evidencia son: a) las intervenciones familiares; b) el entrenamiento en habilidades sociales; c) la terapia cognitivo-conductual; d) la psicoeducación; e) la rehabilitación cognitiva (Bravo et al, 2009; Grupo de trabajo del CIBERSAM, 2014; Vallina y Lemos, 2015).

Por su parte, las medidas farmacológicas en los PEP se basan en el uso de medicamentos antipsicóticos. En los años 50 del pasado siglo aparecieron los primeros fármacos antipsicóticos orales de primera generación (anti psicóticos típicos), surgiendo en el año 1966 el primer inyectable de larga duración (ILD); en la década de los 80 se comienzan a desarrollar los antipsicóticos de segunda generación (atípicos); desarrollándose a partir del año 2000 los ILD atípicos (Oliván et al. ,2016). Los

antipsicóticos ILD también son nombrados como ILP (inyectables de liberación prolongada) y LAI (long-acting injectable).

## **I.2. Estado de la cuestión: ILD versus oral en el PEP**

En los programas de ITP actuales, las principales asociaciones y guías terapéuticas internacionales recomiendan que una vez que se haya dictaminado el diagnóstico de PEP y a fin de acortar al máximo la DUP, al paciente se le prescribirá un antipsicótico de segunda generación como primera elección de tratamiento (Zabala y Rapado, 2020 cap6), evidenciándose que la mayor parte de estos pacientes presentan una remisión de la sintomatología (Grupo de trabajo del CIBERSAM, 2014).

A pesar de esta respuesta positiva inicial, alrededor del 80% volverán a recaer en los 5 años siguientes, en buena medida debido a la interrupción del tratamiento (García-Herrera et al, 2019). Y es que la mala adherencia al tratamiento es habitual en los trastornos mentales graves, asociándose entre otras consecuencias a un mayor riesgo de recaída (Crespo-Facorro et al, 2017). Destacar que el número de recaídas afecta negativamente a la calidad de vida del paciente y a su núcleo sociofamiliar, asociándose estos factores con deterioro clínico, cronificación y mala prognosis a largo plazo de la enfermedad (Recio et al, 2020).

Aunque la recaída pueda definirse por varios indicadores, la hospitalización es el más utilizado, siendo un indicador útil de la misma cuando se informa en un entorno naturalista (Olivares et al, 2013). En resumen, la prevención de la recaída es un elemento esencial de la intervención en psicosis, y la falta de adherencia a la medicación es el factor que más aumenta el riesgo de recaída (Álvarez-Jiménez et al, 2012).

La administración temprana de un antipsicótico de segunda generación puede hacerse mediante formas orales o inyectadas. Ambas formas medicamentosas presentan ventajas e inconvenientes relacionadas con su disponibilidad, acceso, tolerancia o administración, pero respecto a su efectividad en términos de prevención de recaídas no existe una evidencia contrastada sobre la superioridad de unas u otras.

Si bien los ILD presentan algunas ventajas evidenciadas, como por ejemplo que logran niveles plasmáticos más constantes, lo que permite reducir los efectos secundarios debido a niveles plasmáticos excesivos o la pérdida de eficacia debido a niveles plasmáticos insuficientes más frecuentes en la administración oral (Crocq, 2015); e incluso se recomiendan en pacientes que presentan recaídas por falta de adherencia a la medicación (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia

y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009; Grupo de trabajo del CIBERSAM, 2014; NICE, 2014; García-Herrera et al., 2019), lo que podría llevar a pensar que los ILD son mejores antipsicóticos que los orales, en realidad, la evidencia científica no es concluyente siendo especialmente ambivalente en función del diseño del estudio.

Así, los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han aportado conclusiones divergentes. Mientras alguno sugiere la superioridad de los ILD sobre los orales (Leucht et al, 2011), otros indican que no hay evidencia de esa superioridad (Fusar-Poli et al 2013; Kishimoto et al, 2014). Esta disparidad de resultados podría deberse a que los ECA no sean la mejor estrategia para evaluar la eficacia de los ILD. Así, entre las críticas a los ECA, se señala por un lado que, debido al reclutamiento selectivo, es poco probable que muchos pacientes a los que normalmente se les prescribe terapia antipsicótica ILD en la práctica clínica, cumplan con los estrictos criterios de inclusión utilizados en los ECA (Fagiolini et al, 2017). Y, por otro, que las medidas indirectas de control habituales en los ensayos, como visitas frecuentes, mejoran el cumplimiento oral y suponen un mayor estímulo para permanecer en los estudios y, por lo tanto, en el tratamiento (Miyamoto y Wolfgang, 2017), frente a la realidad de la práctica clínica.

En otro tipo de diseños, caso del metaanálisis de estudios de imagen especular realizado por Kishimoto et al. (2013), donde se comparó los antipsicóticos orales y los ILD mostrando una fuerte superioridad de los ILD sobre los antipsicóticos orales en la prevención de la hospitalización, cabe señalarse dos anotaciones relevantes de los propios autores: a) Este tipo de estudios, aunque también presentan sesgos, reflejan mejor la población que recibe ILD en la práctica clínica; b) faltan estudios bidireccionales de imagen especular (oral a ILD, ILD a oral) que podrían ser otra opción para examinar la efectividad comparativa de los ILD con los antipsicóticos orales (Kishimoto et al., 2013).

Por último, en los diseños de cohortes, a la hora de interpretar sus resultados hay que tener en cuenta los sesgos de propios de los estudios observacionales, como la no asignación al azar de los tratamientos (Haddad et al, 2015), lo que también cuestiona la fortaleza de conclusiones como las alcanzadas en el reciente metaanálisis de estudios de cohortes realizado por Kishimoto et al. (2018), donde los ILD demostraron ventaja sobre los orales con respecto a las tasas de hospitalización.

### **I.3. Justificación**

La importancia demostrada de los beneficios de una actuación farmacológica precoz en el Primer Episodio Psicótico (PEP) que reduzca al máximo la duración del tiempo sin tratar (DUP), junto a la necesidad de evitar recaídas por mala adherencia al tratamiento, reduciendo con ello las consecuencias negativas de pérdida de calidad de vida para el paciente y de incremento de costes para los Sistemas de Salud, hace necesario optimizar la toma de decisiones basada en la evidencia sobre qué grupo de antipsicóticos utilizados en el PEP logra menor tasa de recaídas.

A la luz de los resultados expuestos sobre los estudios realizados hasta el momento sobre la cuestión, parece necesario la utilización de otros diseños metodológicos que ayuden a contrastar la evidencia actual y aporten más conocimiento sobre la ventaja de los antipsicóticos ILD versus los antipsicóticos orales en términos de prevención de recaídas. Se propone para ello una investigación naturalista, sin control del ambiente ni de las variables, donde se contrarresten sus debilidades a partir de una extensa muestra epidemiológica como fortaleza y de la estructura de la Red de Salud Mental de Bizkaia como oportunidad.

## **II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **II.1. Pregunta de Investigación**

¿Es posible reducir la tasa de recaídas de los pacientes en fases tempranas de la psicosis administrándoles antipsicóticos inyectables de larga duración?

### **II.2. Hipótesis nula**

El uso de antipsicóticos ILD no se asocia a menor tasa de recaídas que el uso de antipsicóticos orales en pacientes en fases tempranas de la psicosis.

### **II.3. Objetivo general**

Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, (Olivares et al., 2013), en pacientes atendidos en el programa Lehenak, asociada al uso de antipsicóticos ILD versus antipsicóticos orales.

### **II.4. Objetivos específicos**

- Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, en pacientes atendidos en el programa Lehenak (independientemente del diagnóstico), antes, durante y después de comenzar a usar antipsicóticos ILD.
- Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, en pacientes atendidos en el programa Lehenak (independientemente del diagnóstico) que recibieron antipsicóticos ILD, con aquellos que solo recibieron antipsicóticos orales.
- Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, en pacientes atendidos en el programa Lehenak (con diagnóstico de esquizofrenia), antes, durante y después de comenzar a usar antipsicóticos ILD.
- Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, en pacientes atendidos en el programa Lehenak (con diagnóstico de esquizofrenia) que recibieron antipsicóticos ILD, con aquellos que solo recibieron antipsicóticos orales.
- Comparar la tasa de recaída, entendida esta como el número de hospitalizaciones, en pacientes atendidos en el programa Lehenak (independientemente del diagnóstico), que recibieron el antipsicótico ILD antes de 18 meses tras comenzar en el programa, con aquellos que lo recibieron con posterioridad a ese plazo.

### III. METODOLOGÍA

#### III.1. Ámbito de estudio

El estudio se encuadra dentro del programa Lehenak (Arango y Crespo-Facorro, 2018) de intervención para PEP en Bizkaia. Se trata de un programa asistencial financiado específicamente por la Red de Salud Mental de Bizkaia y que se diseñó siguiendo la experiencia previa y directrices establecidas para el tratamiento de primeros episodios en otros países. El programa comenzó su funcionamiento en 2011 formando parte del servicio público de salud. Su modelo de intervención es comunitario, aunque en estrecha colaboración con servicios hospitalarios y sociales. Proporciona atención a toda la población de la provincia de Bizkaia (aprox. 1.000.000 hab.) en el País Vasco (norte de España).

El programa Lehenak (Red de Salud Mental de Bizkaia-Osakidetza, 2019), tiene entre sus objetivos que las personas susceptibles de un PEP dispongan de un acceso rápido (<72 horas) a profesionales especializados que realicen un diagnóstico específico que corrobore o no la psicosis, junto con una intervención multidisciplinar (farmacológica y psicosocial) principalmente extrahospitalaria.

Los candidatos al programa son aquellos pacientes con un PEP de cualquiera de los trastornos recogidos en la CIE-10-ES (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2018) *en su capítulo V “Trastornos Mentales y del Comportamiento”, en el bloque “Esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno delirante y otros trastornos psicóticos no relacionados con el estado de ánimo (F20-F29)” y los pacientes con un Trastorno Afectivo con síntomas psicóticos recogidos en el bloque “F30–F39 Trastornos del humor (afectivos)”*. A saber: a) F20 Esquizofrenia; b) F21 Trastorno esquizotípico; c) F22 Trastornos delirantes; d) F23 Trastornos psicótico breve; e) F24 Trastorno psicótico compartido; f) F25 Trastornos esquizoafectivos; g) F28 Otros trastornos psicóticos no debidos a sustancia ni afección fisiológica conocida; h) F29 Psicosis no especificada no debida a sustancia ni afección fisiológica conocida; j) F30.2 Manía con síntomas psicóticos; k) F31.2 Trastorno afectivo bipolar, episodio maníaco presente con síntomas psicóticos; l) F31.5 Trastorno afectivo bipolar, episodio depresivo grave presente con síntomas psicóticos; m) F32.3 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos; n) F33.3 Trastorno depresivo recurrente, episodio depresivo grave presente, con síntomas psicóticos.

La investigación se plantea como un estudio observacional longitudinal de cohortes naturalístico desde el punto de vista clínico.

### **III.2. Sujetos**

Se trata de un estudio naturalístico donde los sujetos objeto de estudio serán todos los pacientes atendidos en el programa Lehenak, desde que se puso en marcha el mismo hasta septiembre de 2020, de cara a incluir solamente pacientes que tengan un período de observación suficientemente largo (N=1.213 pacientes).

Se trata por tanto de una muestra clínica epidemiológica formada por pacientes con un primer episodio psicótico, independientemente de la causa etiológica del mismo.

Del total de los pacientes, se excluirán tanto aquellos que aún no tuvieran diagnóstico, como aquellos en los que aún no se haya confirmado el diagnóstico de psicosis.

La población a estudio quedará dividida en dos grupos. Se estudiará la cohorte de pacientes que nunca han recibido medicación inyectable (Grupo Oral) y la cohorte de pacientes que durante algún período fueron tratados con medicación inyectable (Grupo ILD).

La obtención de datos se realizará de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas de los pacientes registradas en los archivos de las Redes de Salud Mental Bizkaia, tras la concesión de los permisos pertinentes.

### **III.3. Variables y procedimiento**

- Variables

La variable dependiente estudiada será en todos los casos el número de hospitalizaciones tras el inicio del tratamiento antipsicótico en Lehenak, en cuanto indicador de utilidad reconocida en entornos naturalistas (Olivares et al., 2013).

Las variables independientes serán: a) administración de antipsicóticos ILD; b) administración de antipsicóticos orales.

Otras variables clínicas y sociodemográficas orientadas a los objetivos específicos propuestos se recogen en la Tabla 1, entre las que están sexo, edad, diagnóstico y hospitalizaciones previas al inicio del tratamiento en Lehenak. Estas variables constituyen potenciales fuentes de sesgos y se medirán para caracterizar a las cohortes y, en caso necesario, controlarlas.

**Tabla 1. Variables clínicas y sociodemográficas.**

	Oral (n=)	ILD (n=)	t/ $\chi^2$ (p)
Diagnóstico: - Esquizofrenia - T.Esquizotípico - T. Delirante - T. psicótico breve - T. psic. compartido - T. esquizoafectivo - Otros T. psicóticos - No especificada - Psicosis afectiva			
Sexo (Varón)			
	Oral ( $\bar{x}$ - $\sigma$ )	ILD ( $\bar{x}$ - $\sigma$ )	t/ $\chi^2$ (p)
Edad			
Hospitalizaciones previas <sup>1</sup>			
Semanas hasta ILD <sup>2</sup>			
Semanas ILD <sup>3</sup>			
Tiempo seguimiento <sup>4</sup>			
<sup>1</sup> Hospitalizaciones ocurridas antes de empezar en el programa Lehenak. <sup>2</sup> Semanas transcurridas desde el inicio en Lehenak hasta la implantación del inyectable. <sup>3</sup> Semanas con tratamiento de inyectable. <sup>4</sup> Período de evolución completo (semanas): desde inicio en Lehenak hasta alta.			

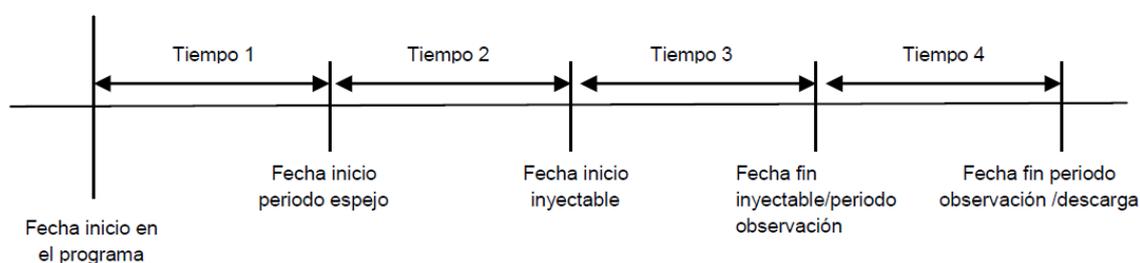
- Identificación y corrección de posibles sesgos:

- Diversas covariables sociodemográficas y clínicas como, por ejemplo, las variables de la prevalencia de sexos, diagnósticos y edad, así como el número de hospitalizaciones previas al tratamiento, como estimación indirecta de la gravedad, constituyen potenciales sesgos y podrían diferir al comparar las cohortes. Dado que las cohortes son epidemiológicas y suponen la mayor parte de los casos incidentes en su población de origen, se estima poco probable que se presenten diferencias en las variables de posible sesgo mencionadas. No obstante, si así fuera, se controlarán mediante procedimientos estándar, prioritariamente estratificando las muestras y, si fuera necesario, a posteriori con análisis de covarianza.

- La variable “Tiempo seguimiento” puede ser un factor de sesgo importante, ya que el mero transcurso del tiempo de evolución puede implicar tanto una mayor incidencia acumulada de hospitalizaciones como una reducción de las mismas debida al curso favorable de la enfermedad. Por lo tanto, el hecho de que el tiempo transcurrido desde el inicio en el programa hasta la implementación del inyectable pueda no ser igual al tiempo transcurrido desde que se implementa hasta el final del período de observación

puede causar un sesgo: una diferencia en el número de hospitalizaciones entre el período previo y posterior al inyectable podría inducir a extraer conclusiones acerca de la eficacia del tratamiento cuando en realidad podría tratarse de diferencias de incidencia debidas a periodos de observación de diferente duración. Con el objeto de controlar este sesgo se calculará, para cada sujeto, un período espejo previo a la implementación del inyectable de igual duración al período de duración del tratamiento inyectable (en algunos pacientes la duración de este período vendrá determinada por la fecha de retirada del inyectable, mientras que en otros por el final del período de observación en septiembre de 2020). De esta forma será posible comparar períodos antes y después de implementarse el tratamiento de duración equivalente.

Teniendo en cuenta lo anterior, el proceso evolutivo completo de cada paciente desde que entra en el programa hasta que bien es descargado a otro dispositivo, bien acaba el período de observación, se puede dividir en cuatro períodos o tiempos (Figura 1), cuya duración es definida por una serie de sucesos que son la fecha de inicio del tratamiento en el programa Lehenak, la fecha calculada para dar comienzo al período espejo, la fecha en que se implementa el inyectable y la fecha en que el inyectable es retirado o bien fecha en que finaliza el período de observación:



**Figura 1.** Esquema de los periodos en que se divide el proceso para el grupo inyectables.

- Tiempo 1: desde la fecha de inicio en el programa hasta la fecha de inicio del período espejo.
- Tiempo 2: desde la fecha de inicio del período espejo hasta la fecha de implementación del inyectable.
- Tiempo 3: desde la fecha de implementación del inyectable hasta la fecha de retirada del mismo o bien fin del período de observación (septiembre 2020).
- Tiempo 4: desde la fecha de retirada del inyectable hasta la descarga/final del período observación (septiembre 2020)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hay que señalar que no todos los pacientes tienen cuatro tiempos. En algunos pacientes nunca se llega a retirar con lo cual el tiempo 3 se prolonga hasta el final del período de observación.

- Procedimiento.

A fin de conocer el efecto de la aplicación de la medicación ILD se procederá a estudiar el número de hospitalizaciones antes, después de su implementación y, en los casos en que se hubiera retirado, tras su retirada.

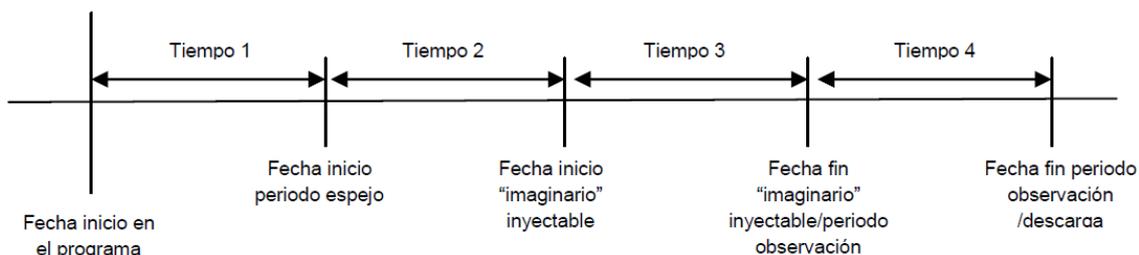
Asimismo, se comparará el número de hospitalizaciones en cada tiempo de los pacientes que recibieron inyectable con el de los que no lo recibieron nunca, ya que se considera que estos últimos son más representativos de la población habitual de primeros episodios de psicosis. Para realizar esta comparación será preciso que el curso evolutivo de los pacientes “orales” sea dividido en tiempos equivalentes a los definidos para los pacientes “ILD”.

La justificación para hacer esto viene dada por que en caso de que en el grupo “ILD” fuesen observadas diferencias entre los diferentes tiempos, sería necesario determinar si esas diferencias corresponden al curso normal de la enfermedad tratada con antipsicóticos orales o a la introducción del ILD.

En la práctica esto va a requerir que a cada uno de los pacientes del grupo “oral” se le asigne una duración para cada uno de esos períodos, respetando que las distribuciones resultantes no se diferencien de las del grupo inyectable (períodos de igual duración en media y desviación típica). Esto se va a lograr definiendo para cada paciente “oral” un curso evolutivo “imaginario” donde se establezcan fechas para hipotéticos sucesos definitorios que en la realidad están ausentes en este grupo. Así, fundamentalmente, se asignará a cada paciente “oral” una fecha de “implementación de inyectable” que será aleatoria pero que respete el rango de duración con respecto al inicio en el programa que mostraron los pacientes “ILD”. De tal forma que calculada la media y desviación típica de dicho intervalo de tiempo sea igual a la que tuvieron los “ILD”. A partir de esa fecha imaginaria se podrán definir fecha de inicio del período espejo y de final del tratamiento inyectable. Con este procedimiento se consigue dividir el curso evolutivo de los pacientes “orales” en períodos equivalentes a los definidos para los pacientes “ILD” con igual duración media (y desviación típica). De esta forma, en caso de observarse diferencias en el número de hospitalizaciones entre ambos grupos pueden ser atribuidas a efectos de los tratamientos y no a la duración de los períodos.

En resumen, con este procedimiento se consiguen dos grupos (“ILD” vs “oral”) para cada uno de los cuales se ha dividido el proceso de tratamiento en cuatro períodos. Esos cuatro períodos tienen duraciones equivalentes (en cuanto a media y desviación típica) en ambos grupos. El período correspondiente al tiempo de tratamiento

inyectable (tiempo 3) cuenta con un período espejo previo de duración equivalente (tiempo 2). Los orales también tienen sus equivalentes al período espejo y período de tratamiento (tiempos 2 y 3) de igual duración al de los inyectables (Figura 2). De esta forma será posible realizar comparaciones intragrupalas, así como entre grupos.



**Figura 2.** Esquema de los periodos en que se divide el proceso para el grupo orales.

En un primer análisis se examinarán todos los pacientes, independientemente del diagnóstico.

En un segundo análisis se repetirá el procedimiento, limitando la muestra a aquellos pacientes que tienen diagnóstico de esquizofrenia (F20).

Finalmente, para estudiar el efecto de implementar el tratamiento inyectable de forma temprana o tardía tras el inicio de la enfermedad, se dividirá la muestra (todos los diagnósticos) en dos grupos: pacientes que recibieron el tratamiento inyectable antes y después de 18 meses tras comenzar en el programa. Ambos grupos serán posteriormente comparados.

#### **III.4. Análisis estadístico**

Se utilizarán la *t* de student para muestras independientes en el caso de variables continuas y la  $\chi^2$  para estudiar los datos sociodemográficos en el caso de variables discretas.

Así mismo, se utilizarán ANOVAS de series repetidas para estudiar los ingresos a lo largo de los períodos definidos en los grupos "oral" e "ILD". Como se ha referido más arriba, este análisis se realizará inicialmente con la muestra completa y posteriormente con la submuestra de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En caso necesario se coviarán aquellas variables sociodemográficas y clínicas en las que ambos grupos muestren diferencias, utilizando ANCOVAs de series repetidas en lugar de ANOVAs. Se estudiarán los efectos de grupo, tiempo, y tiempo X grupo.

Finalmente, se realizará un ANOVA univariado y un ANOVA de series repetidas sobre el número de ingresos, antes y después de recibir tratamiento inyectable, que tuvieron los pacientes con una implementación temprana versus tardía del tratamiento. Si fuera necesario se realizará un ANCOVA univariado y un ANCOVA de series repetidas para controlar las variables de confusión en caso de detectarse.

Dado que el presente estudio se realiza de manera naturalística y sobre una muestra epidemiológica no se considera necesario hacer una estimación del tamaño muestral necesario para observar diferencias.

Todos los cálculos estadísticos se realizarán mediante el uso del programa informático IBM SPSS Statistics® en su versión 27.0 para entorno Windows®.

## IV. DESARROLLO DEL PROYECTO

### IV.1. Plan de trabajo

La investigación se desarrollará en 3 fases (proyecto, ejecución y difusión), divididas en 5 etapas, a lo largo de un año y medio (de enero de 2022 a junio de 2023), en función del siguiente plan de trabajo:

#### Fase 1. Elaboración del proyecto de investigación.

A) Se realizará una revisión exhaustiva de la literatura relevante, relativa al uso de antipsicóticos ILD y/o orales en los PEP, con especial atención a aquella literatura que compara los dos tipos de administración.

B) Se discutirá la metodología y se definirá la estrategia o procedimiento más adecuados para la extracción de los datos. Se cursarán las solicitudes de colaboración y permisos necesarios a la Red de Salud Mental de Bizkaia (anexo 1).

#### Fase 2. Ejecución de la investigación.

C) Se procederá a la recopilación de los datos. Se examinará la base de datos existente en la Red de Salud Mental de Bizkaia. Los datos deberán ser tabulados y organizados, en bases de procesamiento estadístico, de forma que se puedan realizar los sucesivos análisis.

D) Posteriormente, se realizará el manejo y análisis estadístico de los datos.

#### Fase 3. Difusión de los resultados.

E) Se procederá a la redacción y publicación de los resultados.

Las etapas de desarrollo del estudio de manera cronológica, se describen en el siguiente cronograma:

	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
2022	A	A	B	B	B	C	C		C	C	C	D
2023	D	D	E	E	E	E						

## **IV.2. Aplicabilidad, utilidad e impacto esperado**

De confirmarse la hipótesis alternativa, se estará generando nueva evidencia que avale la superioridad de los antipsicóticos ILD frente a los orales en términos de prevención de recaídas. La utilidad más inmediata será el desarrollo de pautas que orienten hacia una forma más efectiva y eficiente de organizar los servicios de atención a primeros episodios psicóticos. Con ello, se espera un claro impacto positivo en la optimización del consumo de recursos sanitarios y psicosociales.

Por ello, puede decirse que los resultados del estudio proporcionarán justificación fundamentada, y en nuestro propio entorno, sobre el correcto uso de los antipsicóticos ILD y orales para minimizar el número de recaídas en los pacientes de los programas de intervención temprana en la psicosis. Esto redundará en una mayor homogeneidad y equidad en el tratamiento ofertado a la población del Territorio Histórico de Bizkaia. También redundará en una mejora de la calidad de la atención ofertada a estos pacientes y en una mejor gestión de los recursos debido a un mejor balance coste-beneficio.

## **IV.3. Medidas para la explotación y difusión de los resultados**

Se prevé que los resultados sean difundidos por los cauces habituales: se presentarán los resultados en congresos nacionales e internacionales de psiquiatría, psicología y enfermería y se remitirán para su publicación en revistas referentes de cada área (Open Access y clásicas -pay per view-).

## **IV.4. Equipo investigador**

La necesaria participación de la Red de Salud Mental de Bizkaia para ejecutar este proyecto permitirá componer un equipo multidisciplinar perteneciente a dicha Red (profesionales de la Psiquiatría, Psicología clínica, Enfermería y Trabajo Social) que puede considerarse una de las fortalezas del proyecto, pues son reflejo del gold standard asistencial en estas patologías. Destacar que estos profesionales desarrollan su labor habitual dentro del programa Lehenak, destinado al tratamiento de los primeros episodios de psicosis, estando especializados en la atención e investigación de este tipo de pacientes.

Tal como se indica en la solicitud del acuerdo de colaboración con la Red de Salud Mental de Bizkaia para la puesta en marcha del proyecto (anexo 1), se propondrá como investigador principal y líder del proyecto al coordinador del grupo de

investigación Red Salud Mental perteneciente al Instituto de Investigación Biocruces, psicólogo clínico y Doctor en psicología que ejerce su labor clínica en Lehenak, siendo autor en más de cuarenta publicaciones WoS sobre primeros episodios de psicosis, alcanzando un factor “h” de 11, así como colaborador en diversos proyectos de investigación.

El equipo de investigación lo conformará además: a) el Coordinador de todo el programa de intervención Lehenak desde su puesta en marcha, profesional de la psiquiatría con una amplia experiencia tanto en el trabajo con primeros episodios de psicosis como en la coordinación de grupos de trabajo; b) La responsable asistencial del programa de PEP del Hospital Universitario de Basurto, profesional de la psiquiatría cuya área de especialización son los PEP habiendo liderado varios proyectos de investigación sobre el tema en los últimos años; c) La responsable del área social del programa Lehenak en la Comarca Bilbao, diplomada en Trabajo Social y con una carrera laboral centrada en la Salud Mental; d) Una Enfermera con conocimientos en primeros episodios psicóticos y con reconocimiento de Suficiencia Investigadora.

De cara al buen funcionamiento del grupo y traslado de información entre sus componentes, el grupo de investigación se reunirá los primeros viernes de cada mes.

#### **IV.5. Presupuesto y justificación de gastos**

El grupo de investigación dispone de los recursos materiales, humanos e instalaciones correspondientes al grupo de intervención Lehenak. En todos los centros de Lehenak se dispone de un espacio libre que se puede usar para el trabajo de revisión bibliográfica, manejo y análisis de datos. También se dispone de conexión a internet, teléfono, fax y equipamiento de oficina (fotocopiadora, impresoras, etc.). El acuerdo de colaboración asumirá la utilización libre de este equipamiento por parte del equipo investigador e incluirá la participación de los miembros de este, pertenecientes contractualmente a la Red de Salud Mental de Bizkaia, como parte de sus actividades investigadoras habituales.

Además de estos recursos humanos y materiales condicionados al acuerdo de colaboración, para la realización del presente proyecto y dado el enorme volumen de datos a inspeccionar, resultará absolutamente imprescindible la contratación de un profesional a tiempo completo durante un año. Este profesional, preferiblemente grado en enfermería, estará capacitado para introducir y analizar los datos del estudio en los programas de procesamiento estadístico, así como para interpretación de los mismos.

Esta persona será la encargada de la revisión bibliográfica. Asimismo, colaborará en la confección de la base de datos, análisis estadísticos y elaboración de publicaciones.

Así mismo, es deseable dotar a esta persona de material informático (ordenador portátil), con una licencia para Windows® del paquete estadístico SPSS®, que le permita suficiente flexibilidad para trabajar en los diferentes centros de Lehenak.

Es previsible también que se haga necesario presupuestar gastos para desplazamientos de esta persona entre los diferentes ámbitos de trabajo.

Por último, también se hace necesaria una partida para afrontar gastos derivados de la difusión de resultados, como asistencia a congresos o publicaciones.

De acuerdo a estas necesidades previstas, se calcula para las fases de ejecución y difusión una necesidad económica de 38.734,88 euros de acuerdo al siguiente presupuesto:

<b>PRESUPUESTO</b>	
<b>Profesional</b>	<b>Cuantía</b>
Contratación de investigadora asociada (enfermera con experiencia en primeros episodios psicóticos, e investigación) jornada completa, por un año según modelo BIOEF	32.888,52 euros
<b>SUBTOTAL</b>	<b>32.888,52 euros</b>
<b>Otros gastos</b>	<b>Cuantía</b>
a) Material informático	
Compra ordenador portátil	800 euros
Licencia anual SPSS	1.146,36 euros
b) Material fungible	100 euros
c) Desplazamientos	300 euros
d) Presentación en congresos	
3 congresos, 1 persona	1.000 euros
e) Publicación en revista de editorial internacional con alto factor de impacto	2.500 euros
<b>SUBTOTAL</b>	<b>5.846,36 euros</b>
<b>TOTAL GASTOS</b>	<b>38.734,88 euros</b>

#### **IV.6. Aspectos éticos**

El estudio no implica ningún tipo de intervención en los pacientes, limitándose a extraer datos que se recogen dentro de la actividad clínica normal. La extracción de los datos se realizará mediante la plataforma analítica corporativa de Osakidetza, OBIEE (Oracle Business Intelligence Enterprise Edition) y los datos extraídos desde OBIEE que ya vienen anonimizados por defecto.

Por otro lado, el estudio se ajusta los criterios establecidos por la declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013).

## **V. BENEFICIOS, INNOVACIONES Y LIMITACIONES ESPERADOS DEL PROYECTO**

El beneficio más inmediato y de mayor repercusión esperado será la disminución de las tasas de recaídas, lo que implica un aumento de la calidad de vida de buena parte de los pacientes en situación de PEP.

En el presente proyecto de investigación se busca superar las limitaciones de estudios previos examinando de forma naturalística en una amplia cohorte epidemiológica de pacientes con un primer episodio psicótico el efecto en la incidencia de hospitalizaciones del tratamiento con ILD.

El proyecto de investigación presenta una metodología innovadora, tratándose de un estudio bidireccional de imagen especular que compara la efectividad de los dos tipos de administración de fármacos antipsicóticos estudiados.

Los resultados del estudio justificarán de forma empírica, en nuestro entorno cercano, la implementación de un modelo innovador de intervención más eficaz y coste-efectivo en todo el ámbito de la Red de Salud Mental de Bizkaia, garantizándose así la equidad y homogeneidad de la intervención ofrecida a toda la población y optimizando el uso de recursos destinados al cuidado de esta patología.

Finalmente, aunque pueda considerarse una limitación el hecho de que no se trata de un estudio aleatorizado que, evidentemente, proporcionaría mayor grado de evidencia, ha de resaltarse que el actual encuadre no permite la realización de este tipo de diseño aleatorizado. No obstante, se considera que el hecho de estudiar muestras tan amplias con carácter epidemiológico palia en gran medida esta limitación y ofrece una visión de práctica real en nuestro medio.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

Álvarez-Jiménez, M., Priede, A., Hetrick, SE., Bendall, S., Killac-key, E., Parker, AG., McGorry, PD., and Gleeson, JF. (2012) Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*. 139(1-3), pp.116-128.28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.007>

American Psychiatry Association. (2014), *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®)*. (5ª ed.). Editorial Médica Panamericana.

Arango, C., Bernardo, M., Bonet, P., Cabrera, A., Crespo-Facorro, B., Cuesta, MJ., González, N., Parrabera, S., Sanjuan, J., Serrano, A., Vieta, E., Lennox, BR., y Melau, M. (2017). Cuando la asistencia no sigue a la evidencia: el caso de la falta de programas de intervención temprana en psicosis en España. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 10(2), 78-76. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.01.001>

Arango, C. y Crespo-Facorro, B. (Coord.).(2018). *Libro Blanco de la intervención Temprana en Psicosis*. Movimiento Rethinking. <http://www.infocop.es/pdf/LibroBP.pdf>

Bernardo, M., y Bioque, M. (2015). Esquizofrenia. En J. Vallejo (Dir.), *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (pp. 226-234). (8ª ed.). Elsevier Masson.

Bravo MF., Vallina, O., San Emeterio, M., Cid, J., Ibáñez, V., Gozález, J., y Fernández, A. (2009). *Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009*. Asociación Española de Neuropsiquiatría. <http://www.tienda-aen.es/wp-content/uploads/2014/10/ctecnicos10.pdf>

Chang, WC., Chan, GH., Jim, OT., Lau, E., Hui, C., Chan, S., Lee, E., and Chen, E. (2015). Optimal duration of an early intervention programme for first-episode psychosis: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 206(6), pp. 492-500. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.150144>

Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimin, JM., Arrojo, M., Bravo –Ortiz, MF., Cabrera-Cifuentes, A., Carretero-Román, J., Franco-Martín, MA., García-Portilla, P., Haro, JM., Olivares, JM., Penadés, R., del Pino-Montes, J., Sanjúan, J., y Arango, C. (2017). Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: proyecto Rethinking. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(1), 4-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.001>

Crocq, MA. (2015). Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. (2015). *L'Encéphale*. 41(1), pp. 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.12.002>

Fagiolini, A, Rocca, P., De Giorgi, S., Spina, E., Amodeo, G., and Amore, M. Clinical trial methodology to assess the efficacy/effectiveness of long-acting antipsychotics: Randomized controlled trials vs naturalistic studies. (2017). *Psychiatry Research*. 247, pp. (257-264). <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.044>

Fusar-Poli, P., Kempton, MJ., and Rosenheck, RA. (2013). Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*. 28(2), pp. 57-66. DOI:10.1097/YIC.0b013e32835b091f

García-Herrera, JM<sup>a</sup>., Hurtado, MM., Quemada, C., Nogueras, EV., Bordallo, A., Martí, C., Millán, A., Rivas, F., y Morales, J.M. (2019). *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental*. Servicio Andaluz de Salud.

[https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf\\_publicacion/2020/1gpc\\_psicosis\\_completa.pdf](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/1gpc_psicosis_completa.pdf)

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente*. AATRM. Nº 2006/05- 2. Ministerio de Sanidad y Consumo.

[https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_495\\_Esquizofr\\_compl\\_cast\\_2009.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_495_Esquizofr_compl_cast_2009.pdf)

Grupo de trabajo del CIBERSAM. (2014). *Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. Informe de consenso de Recomendaciones*. Centro de Investigación Biomédica en Red – CIBER. [https://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/Gu%C3%ADaPEPinfanciaAdolescencia\\_v5.0.pdf](https://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/Gu%C3%ADaPEPinfanciaAdolescencia_v5.0.pdf)

Haddad, B., Kishimoto, T., Correll, CU., Kane, JM. (2015) Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 28(3), pp. (216–221).

DOI:10.1097/YCO.0000000000000160

Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., Kane, J. M., and Correll, C. U. (2013). Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), pp. 957–965. DOI:10.4088 / JCP.13r08440

Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M., Borenstein, M., Kane, JM., Correll, CU. (2014). Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 40(1), pp. 192-213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>

Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Leucht, S., Olfson, M., Kane, J. M., and Correll, C.U. (2018). Effectiveness of long-acting injectable vs Oral antipsychotics in patients with schizophrenia: A meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), pp. 603–619. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx090>.

Leucht, C., Heres, S., Kane, JM., Kissling, W., Davis JM, and Leucht, S. (2011). Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia. A critical systematic review and meta-analysis of randomized long-term trials. *Schizophrenia Research*. 127(1-3), pp. 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. (2011). *Estrategia en Salud Mental Sistema Nacional de Salud 2009-2013*. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/saludmental/SaludMental2009-2013.pdf>

Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2018). *Clasificación Internacional de Enfermedades - 10ª Revisión Modificación Clínica. Tomo I: Diagnósticos*. (2º ed.). MSSSI, Secretaría General Técnica. [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES\\_2018\\_diag\\_pdf\\_20180202.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2018_diag_pdf_20180202.pdf)

Miyamoto, S., and Wolfgang, W. (2017). The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Current Treatment Option in Psychiatry*. 4(2), pp. 117-126. DOI:10.1007/s40501-017-0115-z

Moreno-Küstner, B., y Petkary, E. (2020). Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En M., Ortiz-Tallo (Coord.), *Psicopatología clínica adaptada al DSM-5* (pp. 71-82). Ediciones Pirámide.

NICE. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (CG178)*.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133>

Oliván, C., Tercelán, E., Sánchez, M<sup>ª</sup>P., y Fernández, A. (2016). *Inyectables Antipsicóticos de Larga Duración: Cuál y cuando*. 3Ciencias.

<https://www.3ciencias.com/wp-content/uploads/2016/07/inyectables-antipsic%C3%B3ticos.pdf>

Olivares, JM., Sermon, J., Hemels, M., and Schreiner, A. (2013) Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: A systematic literature review. *Annals of General Psychiatry*. 12(32). <https://doi.org/10.1186/1744-859X-12-32>

Recio, M., Cabezas, J., y Segarra, R. (2020). Utilización de los antipsicóticos inyectables atípicos de larga duración desde el primer episodio psicótico. En R. Segarra (Dir.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión más crítica aun* (pp. 211-232). (2<sup>a</sup> ed.). Editorial médica panamericana.

Red de Salud Mental de Bizkaia - Osakidetza. (2019). *Unidad Docente Multiprofesional de la Red de Salud Mental De Bizkaia (UDM-RSMB). Presentación de la RSMB. Principales recursos y programas asistenciales*.

[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/rsmb\\_unidad\\_docente\\_multiprof/es\\_rsmb/adjuntos/2019%2001%2030%20-%2001%20Presentaci%C3%B3n%20RSMB.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/rsmb_unidad_docente_multiprof/es_rsmb/adjuntos/2019%2001%2030%20-%2001%20Presentaci%C3%B3n%20RSMB.pdf)

Rodríguez-Testal, JF., Fonseca-Pedrero, E., Bellido-Z., Senín-Calderón, C., y Perona-Garcelán, S. (2020). El espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En A. Belloch, B. Sandín, y F. Ramos (a.a), *Manual de psicopatología volumen II* (pp. 345-374). (3<sup>a</sup> ed.). MacGraw-Hill.

Sánchez, A., Hernández, R., y Segarra, R. (2020). Período Premórbido. El pródromos, su estadiaje y abordaje terapéutico. Modelos sintomáticos dimensionales de los trastornos psicóticos. En R. Segarra (Dir.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión más crítica aun* (pp. 87-110). (2<sup>a</sup> ed.). Editorial médica panamericana.

Subdirección General de Información Sanitaria (2021). *Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2*. Ministerio de Sanidad.

[https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud\\_mental\\_datos.pdf](https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf)

Vallina, F., y Lemos, S. (2015). Guía de tratamientos psicológicos eficaces para la esquizofrenia. En M. Pérez, J.R. Fernández, C. Fernández, y I. Amigo (Coords.), *Guía de Tratamientos Psicológicos Eficaces I. Adultos*. Ediciones Piramide.

World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 310(20):2191-2194. DOI: 10.1001 / jama.2013.281053

Zabala, A., y Rapado, M. (2020). Intervenciones Psicosociales. En R. Segarra (Dir.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de la Psicosis. Una visión más crítica aun* (pp. 260-290). (2ª ed.). Editorial médica panamericana.

## **VII. ANEXOS**

VII.1. Anexo 1. Solicitud de autorización y colaboración a la Red de Salud Mental de Bizkaia.

Bilbao, 00 de 00 de 2022

Muy Sr. mío:

Me dirijo a usted como profesional de la enfermería que actualmente está desarrollando un proyecto de investigación relacionado con la tasa de recaída asociada al uso de antipsicóticos orales versus inyectables, en pacientes con psicosis en fase temprana.

La Red de Salud Mental de Bizkaia, de la cual usted es coordinador del grupo de investigación, y el programa Lehenak de atención a primeros episodios de psicosis, en el cual usted ejerce su labor clínica, son un referente estatal en el abordaje e investigación en PEP. Por este motivo y dado que el proyecto guarda una estrecha relación con los fines de su trabajo y podría formar parte de los intereses de investigación de la Red, considero de suma importancia la colaboración de su entidad para poder llevar a cabo el citado proyecto.

En este sentido, sería de gran relevancia para este proyecto contar con la base de datos del programa Lehenak, con el objeto de analizar la tasa de recaída asociada al uso de antipsicóticos orales versus inyectables, en pacientes con psicosis en fase temprana. Esta es una fase preliminar del proceso de investigación pero crucial para el desarrollo del mismo, por lo que le agradecería enormemente su colaboración. Obviamente, toda la información recogida recibirá un tratamiento absolutamente confidencial.

Por otra parte, en caso de alcanzar un acuerdo de colaboración y, si ustedes así lo desearan, no habría inconveniente en que lideren y coordinen todo el proceso de investigación.

Agradeciendo de antemano su colaboración, le saluda atentamente

Raul Sancho Echeverria