

## Artículo original

# Tratamiento con antipsicóticos de depósito del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia<sup>☆</sup>



Luis Eduardo Jaramillo González<sup>a,\*</sup>, Carlos Gómez Restrepo<sup>b</sup>,  
Jenny García Valencia<sup>c</sup>, Ana María de la Hoz Bradford<sup>d</sup>,  
Mauricio Ávila-Guerra<sup>e</sup> y Adriana Bohórquez Peñaranda<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Médico psiquiatra, Master en Farmacología. Profesor Titular y Director Depto. de Psiquiatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de enlace, magíster en Epidemiología Clínica. Profesor titular y Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio., Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Médica psiquiatra, Doctora en Epidemiología Clínica. Profesora asociada del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia., Medellín, Antioquia, Colombia

<sup>d</sup> Médica, magístra en Epidemiología Clínica. Profesora instructora del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup> Médico Servicio Social Obligatorio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Médica psiquiatra, magístra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente del departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2014

Aceptado el 22 de diciembre de 2014

On-line el 23 de junio de 2015

## Palabras clave:

Guía de práctica clínica

Esquizofrenia

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito, y cuál es el más efectivo y seguro, en pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento del tratamiento.

**Método:** Se elaboró una guía de práctica clínica bajo los lineamientos de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social para identificar, sintetizar, evaluar la evidencia y formular recomendaciones respecto al manejo y seguimiento de los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Se adoptó y actualizó la evidencia de la guía NICE 82, que

<sup>☆</sup> La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia completa fue desarrollada por el grupo que aparece en el anexo de este artículo. Este artículo-resumen fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo el título. La fuente principal del documento es la guía, aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del texto de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones. Financiación: El desarrollo de la Guía de Atención Integral fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana. Convocatoria 563 de 2012 de Colciencias (Conformación de un banco de proyectos para el desarrollo de Guías de Atención Integral (GAI) Basadas en Evidencia), fue elegido por el Consejo del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud, el proyecto fue liderado por la Pontificia Universidad Javeriana, en alianza con la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia (Alianza CINETS).

\* Autor para correspondencia: Profesor Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 #45-02. Facultad de Medicina Of 202. Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: lejaramillo@unal.edu.co (L.E. Jaramillo González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.005>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

contestaba la pregunta acá planteada. Se presentó la evidencia y su graduación al grupo desarrollador de la guía (GDG) para la formulación de las recomendaciones siguiendo la metodología propuesta por el abordaje GRADE.

**Resultados:** La revisión de la literatura muestra que la calidad evidencia es moderada a baja y que en muchos casos los hallazgos no son concluyentes. Se utilizaron 8 artículos de los resultados de las búsquedas. El riesgo de recaídas fue menor con risperidona de depósito y palmitato de paliperidona al compararlos frente a placebo. Para el riesgo de hospitalizaciones, la comparación de Antipsicóticos de depósito (APD) frente a AP orales, el resultado no es concluyente. De forma global los AP de segunda generación de depósito tuvieron menor riesgo de discontinuación al compararlos con placebo. Los AP de segunda generación presentan mayor riesgo de Síndromes extrapiramidales frente a placebo, lo mismo que con el uso de antiparkinsonianos. La comparación de AP de segunda generación IM frente a placebo mostró un aumento de riesgo de los primeros a ganar peso.

**Conclusión:** Se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito en la fase de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia si no hay adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales y cuando el paciente los prefiera. No se recomienda usar antipsicóticos de depósito en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Treatment of Adult Schizophrenic Patients With Depot Antipsychotics

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Clinical Practice Guidelines  
Schizophrenia

**Objectives:** To determine the indications of long-acting antipsychotic injection and what its effectiveness and safety in adult patients with schizophrenia during the treatment maintenance phase.

**Methods:** A clinical practice guideline was elaborated under the parameters of the Methodological Guide of the Ministerio de Salud y Protección Social to identify, synthesize and evaluate the evidence and make recommendations about the treatment and follow-up of adult patients with schizophrenia. The evidence of NICE guide 82 was adopted and updated. The evidence was presented to the Guideline Developing Group and recommendations, employing the GRADE system, were produced.

**Results:** The literature review shows that the evidence has moderate to low quality. 8 articles were used. The risk of relapse was lower with depot risperidone and paliperidone palmitate when compared with placebo. For the risk of hospitalizations comparing depot antipsychotics (APD) versus oral AP, the result is inconclusive. Globally the second-generation APD had a lower risk of discontinuation when compared with placebo. The second generation AP had higher risk of extrapyramidal syndromes than placebo, as in the use of antiparkinsonian. The comparison of second-generation AP injections versus placebo showed an increased risk of early weight gain.

**Conclusion:** The use of depot antipsychotics in the maintenance phase of adult patients diagnosed with schizophrenia is recommended if there is no adherence to oral antipsychotics as the patient's preference. It is not recommended depot antipsychotics in the acute phase of schizophrenia in adults.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad crónica caracterizada por períodos de exacerbación y remisión que se inicia generalmente en la adolescencia. Uno de los pilares del tratamiento son los antipsicóticos (AP), que se usan a largo plazo para evitar las recaídas y re hospitalizaciones. Sin embargo, uno de los mayores problemas en el tratamiento de estos pacientes es

la escasa adherencia a los AP orales que en la mayoría de los casos no alcanzan el 50%<sup>1-3</sup>. Para superar esta dificultad se han utilizado técnicas de psicoeducación<sup>4</sup> y acompañamiento. En la década de 1960 se empezaron a producir formulaciones de larga acción conocidas como Antipsicóticos de depósito (APD).

Los APD son una forma farmacéutica de algunos de los AP conocidos para uso por vía IM, que se aplican cada dos a cuatro semanas. Los APD de primera generación son esteres formados a partir de ácidos grasos de cadena larga (palmitato,

decanoato, pamoato); en esta forma el compuesto es suspendido en aceite vegetal, generalmente de sésamo. Los APD de segunda generación son suspensiones acuosas y utilizan sistemas farmacéuticos diferentes, por ejemplo, encapsulado del medicamento en un polímero biodegradable, uso de microesferas de liberación extendida o tecnología de nanocristales<sup>5</sup>.

El uso de los APD varía bastante de acuerdo con los países y pueden estar entre un 20% y un 30%<sup>6</sup>. La evidencia de si los APD aumentan la adherencia y disminuyen las recaídas y rehospitalizaciones no es consistente<sup>3,7-9</sup>. Hay estudios que muestran que los APD pueden aumentar la tasa de adherencia en pacientes con esquizofrenia<sup>7,10</sup>, pero el aumento de adherencia no necesariamente se refleja en una disminución significativa de las tasas de recaída o rehospitalización en el largo plazo<sup>9</sup>. Por otra parte, es importante tener en cuenta que los APD pueden tener efectos secundarios tales como complicaciones en el sitio de inyección: dolor, sangrado, hematoma, nódulos transitorios, y efectos extrapiramidales más prolongados, especialmente disquinesia tardía. A lo anterior debemos agregarle, que el manejo de algunos efectos secundarios puede ser un reto, dado que después de aplicado el AP, no es posible ni disminuir la dosis ni suspender su acción.

Al comparar los APD de primera y segunda generación, no hay diferencias en términos de eficacia, pero sí al parecer, en menores efectos secundarios con los de segunda generación<sup>7</sup>.

Actualmente, aunque los APD se recomiendan para el tratamiento de pacientes con pobre adherencia al tratamiento<sup>3,8</sup>, y en una menor proporción de casos por preferencia del paciente o su familia, no hay una tendencia o preferencia clara por parte de los pacientes y personal de salud a usar APD en vez de los AP por vía oral o como primera línea de tratamiento<sup>11</sup>.

Ante las controversias planteadas sobre su efectividad e indicaciones, es relevante evaluar cuál es la evidencia que soportaría una recomendación sobre el uso particular de los APD para el tratamiento de los adultos con esquizofrenia en la fase de mantenimiento. Para tal fin se formularon las siguientes preguntas para el desarrollo de las recomendaciones: *¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuándo está indicado emplear un antipsicótico de depósito? ¿Para los pacientes con esquizofrenia en la fase de mantenimiento (poscrisis o estabilización y estable) cuál es el antipsicótico de depósito más efectivo y seguro?*

## Metodología

Para la realización de la GPC se utilizaron los pasos propuestos en el documento Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. La metodología detallada de la elaboración de la guía se encuentra en el documento completo disponible la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minsalud.gov.co>)<sup>12</sup>.

Para el desarrollo de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el **Manejo de pacientes adultos con esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos de depósito** se elaboró un protocolo de revisión sistemática de la literatura que se detalla a continuación.

## Búsqueda y selección de la literatura

Se realizó un proceso general de búsqueda de guías de práctica clínica sobre la evaluación y el tratamiento del adulto con diagnóstico de esquizofrenia. El proceso incluyó una búsqueda exhaustiva en diferentes fuentes de guías, una tamización y una evaluación de calidad. Para el desarrollo de la guía completa se tomó como base la guías NICE 82<sup>13</sup>. Para esta pregunta clínica se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente y que identificó las publicaciones relevantes hasta agosto de 2013.

Se consultaron las bases de datos de PubMed, EMBASE, Cochrane y LILACS. Se buscaron revisiones sistemáticas y metaanálisis, pero no se realizaron búsquedas posteriores de ECA, porque las revisiones sistemáticas estaban actualizadas y se realizó una selección pareada de los títulos para apreciar críticamente. Se incluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis en inglés, español, francés.

Los criterios de inclusión fueron estudios de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (esquizoafectivo o esquizofreniforme) combinados. Pacientes que recibieron tratamiento con los siguientes APD: Haloperidol decanoato, flufenazina decanoato, palmitato de pipotiazina, risperidona de liberación prolongada, palmitato de paliperidona. Se compararon los APD frente a AP orales o placebo y entre ellos.

Los desenlaces críticos fueron: Recurrencias o recaídas, Recuperación, Hospitalizaciones, Funcionamiento social, Estatus ocupacional, Suicidio, Efectos adversos.

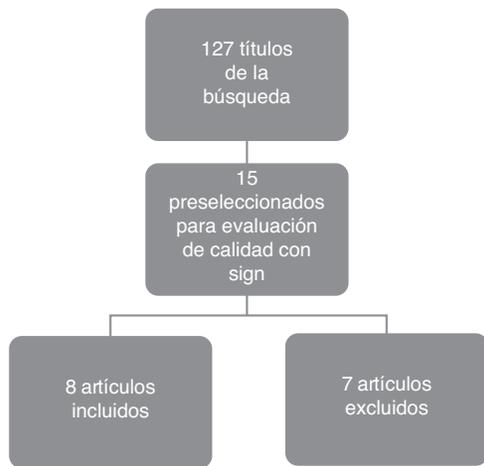
No se incluyeron estudios de pacientes tratados con APD para Trastorno afectivo bipolar, *delirium*, demencia, trastornos amnésicos cognitivos o trastornos mentales secundarios, mujeres embarazadas, Esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65 años). Igualmente se descartaron artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.

## Evaluación y selección de estudios individuales

Una vez seleccionados los estudios relevantes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión descritos anteriormente, cada documento fue sometido a una evaluación del riesgo de sesgo utilizando el instrumento SIGN de apreciación crítica<sup>14</sup>. Dicha evaluación fue realizada por dos evaluadores de manera independiente, y los desacuerdos fueron resueltos por consenso o por un tercer revisor. Solamente fueron incluidos los estudios con calificaciones de "aceptable" o "alta calidad".

## Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

Una vez se seleccionaron los artículos que deberían ser incluidos para basar la formulación de las recomendaciones, se dio paso a la síntesis de la información y a la consolidación del cuerpo de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados como críticos por el grupo desarrollador (GDG); posteriormente, se pasó a evaluar la calidad de la evidencia para cada desenlace utilizando para esto el abordaje GRADE, y teniendo en cuenta los siguientes criterios: Diseño



**Figura 1 – Resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios.**

**Descripción de los hallazgos y calidad de la evidencia.**

del estudio y riesgo de sesgo, inconsistencia, presencia de evidencia indirecta, imprecisión en los estimativos y sesgo de publicación<sup>15</sup>.

La evidencia fue presentada en una reunión al GDG, en conjunto con un borrador de las recomendaciones. Las cuales fueron definidas y graduadas en fortaleza a partir de las siguientes consideraciones: calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, consumo de recursos y valores y preferencias de los pacientes (el grupo contaba con delegados de Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares). En caso de no contar con evidencia se establecieron las recomendaciones y su fortaleza por consenso.

Para facilitar la lectura del artículo e interpretación de las recomendaciones, se utilizarán las siguientes convenciones:

Recomendación fuerte a favor de la intervención	↑↑
Recomendación débil a favor de la intervención	↑
Recomendación débil en contra de la intervención	↓
Recomendación fuerte en contra de la intervención	↓↓
Punto de buena práctica	✓
Por consenso de expertos	CE

## Resultados

En la figura 1 se ilustran los resultados del proceso de búsqueda y selección de los estudios para actualizar el cuerpo de la evidencia que sirvió de base para la formulación de recomendaciones. El detalle de los artículos incluidos y excluidos puede ser consultado en el documento completo de la guía en la página del Ministerio de Salud y Protección Social ([gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co))<sup>16</sup>.

Se muestran los hallazgos de la evidencia encontrada posterior a las búsquedas de los desenlaces incluidos en las

alternativas. Las tablas de resúmenes de la evidencia se presentarán para las comparaciones de los APD frente a placebo, frente a los AP frente y entre ellos.

No se encontró evidencia para los desenlaces de funcionamiento social y estatus ocupacional con estas intervenciones.

### Recaídas

Este desenlace presentaba diferentes tipos de mediciones para definir “recaída”: exacerbación de alucinaciones<sup>17</sup>, reaparición de síntomas<sup>18</sup>, recurrencia de síntomas psicóticos<sup>19</sup> y empeoramiento de los síntomas<sup>20</sup>.

El tiempo de seguimiento fue variable según los estudios, pero en general se tomaba como recaída a mediano plazo aquella que ocurriera entre seis meses y un año posterior al inicio de tratamiento y a largo plazo aquellas por encima de doce meses<sup>17,18</sup>.

### APD frente a placebo

El riesgo de recaídas fue menor con risperidona de depósito y palmitato de paliperidona al compararlos frente a placebo<sup>17,19</sup>. La calidad de la evidencia para estas comparaciones fue moderada y alta, respectivamente. Con una baja calidad de la evidencia se encontró que la flufenazina era mejor que el placebo a largo plazo para la prevención de recaídas, pero a mediano plazo el resultado no fue concluyente<sup>18</sup>. En la tabla 1 se presentan las comparaciones de los APD frente a placebo para el desenlace recaídas.

### APD frente a los AP orales y entre ellos

En la tabla 2 se presentan los resultados de las comparaciones de APD frente a otros AP para el desenlace de recaídas.

La evidencia de la comparación de APD frente a AP orales fue de calidad moderada a baja, los resultados no siempre fueron consistentes, por ejemplo al compararlos globalmente o al comparar flufenazina de depósito con los AP orales en general el resultado fue concluyente: demostraron un menor riesgo de recaídas con los APD frente a los AP orales<sup>20,21</sup>. Pero al comparar haloperidol decanoato con quetiapina, o la pipotizina o risperidona frente AP orales en general los hallazgos no fueron concluyentes<sup>20,22</sup>.

Las comparaciones entre APD presentan calidad de la evidencia moderada o baja y sus resultados no fueron concluyentes.

### Hospitalizaciones

Para este desenlace se encontró la comparación de APD frente a AP orales. La calidad de la evidencia fue moderada y el resultado, un riesgo relativo de 0,78 con intervalo de confianza del 95% de 0,57 a 1,05. Este resultado no es concluyente para esta comparación<sup>21</sup>.

### Abandono del tratamiento

Este desenlace fue evaluado en varias de las comparaciones encontradas entre los diferentes metaanálisis<sup>18,19,24</sup>, incluyendo las comparaciones entre AP y algunas comparaciones

**Tabla 1 – Resumen de la evidencia sobre recaídas en las comparaciones contra placebo**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>APD frente a Placebo</i>						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 (17)	1	RIS-D: 19 PBO: 5	12 semanas <sup>a</sup>	RR: 1,23 (0,47; 3,22)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Risperidona de depósito		1	RIS-D: 37 PBO: 23	12 semanas <sup>b</sup>	RR: 0,52 (0,33; 0,83)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Flufenazina decanoato	David 2005 (18)	3	FLU: 42 PBO: 66	6 a 12 meses	RR: 0,62 (0,24; 1,6)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
		1	FLU: 8 PBO: 23	Más de 12 meses	RR: 0,35 (0,19; 0,64)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 (19)	5	PAL: 176 PBO: 149	9 a 24 semanas	RR: 0,58 (0,41; 0,81)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. RIS-D: risperidona depósito; PBO: placebo; FLU: flufenazina; PAL: paliperidona.

<sup>a</sup> Medido como exacerbación de alucinaciones.

<sup>b</sup> Medido como exacerbación de psicosis.

Resultados en negrilla son significativos

entre algunos de estos contra placebo. Los seguimientos se realizaron entre ocho semanas y más de doce meses.

#### APD frente a placebo

En la tabla 3 se muestran los resultados de las comparaciones de los AP frente a placebo. Se encontró que la calidad de la evidencia fue moderada para la risperidona, alta para la paliperidona, baja para la flufenazina y muy baja para el haloperidol. De forma global los AP de segunda generación de depósito tuvieron menor riesgo de discontinuación al compararlos con placebo, aunque con un relativo pequeño tamaño del efecto<sup>24</sup>.

En comparaciones cabeza a cabeza la risperidona tiene el menor riesgo de abandono de tratamiento por cualquier razón<sup>17</sup> frente al placebo, seguido por el palmitato de paliperidona<sup>19</sup>. El haloperidol decanoato y la flufenazina a largo plazo también tuvieron menor riesgo de discontinuación del tratamiento por cualquier causa<sup>18,23</sup>.

La risperidona, por su parte, tuvo el menor riesgo de abandono del tratamiento por respuesta insuficiente de este frente al placebo<sup>17</sup>.

En aquellas comparaciones donde los resultados no fueron concluyentes, la calidad de la evidencia fue baja. En el desenlace abandono por efectos adversos, la calidad fue moderada, pero los resultados no fueron concluyentes.

#### APD frente a otros AP

En la tabla 4 se muestran los resultados de las comparaciones de los AP frente a otros AP (orales o depósito). En general, los estudios fueron de baja calidad en la evaluación con GRADE.

Se encontraron resultados con calidad moderada para las comparaciones de palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada; aquel presenta menor abandono por cualquier tipo de efectos adversos<sup>19</sup>.

Para abandono del tratamiento por efectos adversos se encontró una comparación, palmitato de paliperidona frente

a risperidona IM de acción prolongada, cuyos resultados no son concluyentes.

Para las otras comparaciones se evidenciaron riesgo de sesgos en los estudios individuales o resultados no concluyentes, lo que les disminuyó la calidad.

#### Muerte por cualquier causa

Se incluyeron los reportes de mortalidad por cualquier causa o por causas naturales, no se incluyeron las relacionadas con suicidio. Los resultados suministrados para las comparaciones de AP de segunda generación IM, risperidona de depósito, flufenazina decanoato, palmitato de paliperidona frente a placebo en los metaanálisis incluidos<sup>17,24</sup> no fueron concluyentes.

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos dado que no se reportaba un adecuado proceso de cegamiento para los evaluadores.

#### AP frente a placebo

En la tabla 5 se presentan los resultados de las comparaciones frente a placebo. Este desenlace se reportó para risperidona, flufenazina y paliperidona; los resultados no fueron concluyentes. La calidad de la evidencia fue baja o muy baja, principalmente por la imprecisión de los resultados, por los pocos eventos presentados, así como por el riesgo de sesgo que presentaban algunos de los estudios individuales.

#### APD frente a otros AP

En la tabla 6 se presentan los resultados de las comparaciones de APD frente a otros AP (orales o depósito). Este desenlace se reportó para risperidona, flufenazina, paliperidona y haloperidol<sup>17-19</sup>. En general, la calidad de los estudios fue baja o muy baja. Adicionalmente, los resultados de las comparaciones no fueron concluyentes.

**Tabla 2 – Resumen de la evidencia sobre recaídas en comparaciones entre AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>APD frente a AP orales</i>						
APD frente a AP orales	Leucht 2011 <sup>21</sup>	10	APD: 843 APO: 829	52 a 69 semanas	RR: 0,70 (0,57; 0,87)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Flufenazina decanoato frente a AP orales	Kishimoto 2013 <sup>20</sup>	8	FLD: 392 APO: 434	24 a 104 semanas	RR: 0,79 (0,65; 0,96)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Haloperidol de depósito frente a quetiapina	Kishimoto 2013 <sup>20</sup>	1	HPD: 9 QUE: 16	52 semanas	RR: 0,99 (0,48; 2,04)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	1	PIP: 61 APO: 63	18 meses	RR: 1,55 (0,76; 3,18)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona de larga acción frente a AP orales	Kishimoto 2013 <sup>20</sup>	9	RIS: 1.306 APO: 1.302	24 a 130 semanas	RR: 0,98 (0,75; 1,28)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>APD frente a otros APD</i>						
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 <sup>18</sup>	11	FLD: 290 APD: 291	6 a 12 meses	RR: 0,82 (0,56; 1,18)	⊕⊕⊕⊕ Baja
		4	FLD: 124 APD: 128	Más de 12 meses	RR: 1,22 (0,77; 1,92)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	7	HAL-D: 155 APD: 162	20 semanas a 12 meses	RR: 1,25 (0,65; 2,42)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 144 RIS: 115	13 a 53 semanas	RR: 1,23 (0,98; 1,53)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	5	PIP: 121 APD: 118	6 a 12 meses	RR: 0,98 (0,55; 1,75)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	2	PIP: 91 APD: 87	Más de 12 meses	RR: 0,96 (0,58; 1,58)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. AP: antipsicóticos o neurolépticos; APO: antipsicóticos orales; PAL: palmitato de paliperidona; PIP: pipotiazina; FLD: flufenazina decanoato; PAL: paliperidona; RIS: risperidona; HAL-D: haloperidol decanoato; QUE: quetiapina; HPD: haloperidol de depósito. Resultados en negrilla son significativos.						

### Conducta suicida

#### APD frente a placebo

En la tabla 7 se presentan los resultados para el desenlace de conducta suicida para las comparaciones de AP frente a placebo

La presencia de ideación suicida u homicida, intento de suicidio y suicidio se reportó solo en la comparación entre palmitato de paliperidona y placebo<sup>19</sup>, con calidad de la evidencia moderada para la ideación suicida u homicida y baja para el intento de suicidio y suicidio. No se encontraron resultados concluyentes para ninguno de estos desenlaces.

En general, los estudios individuales presentan riesgo de sesgos y un inadecuado reporte del proceso de cegamiento para los evaluadores.

#### APD frente a otros AP

En la tabla 8 se presentan los resultados del desenlace conducta suicida para las comparaciones entre APD y otros AP<sup>19</sup>.

La calidad general de la evidencia fue baja y ninguna de las comparaciones mostró resultados concluyentes. En general, los estudios individuales presentaron riesgo de sesgos y un inadecuado reporte del proceso de cegamiento para los evaluadores.

#### Efectos adversos

En este desenlace de efectos secundarios se incluyen la presencia de distonía aguda, acatisia, parkinsonismo o SEP no discriminados. El uso de medicamentos antiparkinsonianos o

**Tabla 3 – Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento en las comparaciones de APD contra placebo**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Abandono por cualquier razón</i>						
APSG de depósito	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	6	2.627	8 semanas a 12 meses	RR: <b>0,69</b> (0,57; 0,83)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato	David 2005 <sup>18</sup>	4	FLU: 108 PBO: 108	6 a 12 meses	RR: 1,30 (0,77; 2,19)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato		1	FLU: 27 APO: 27	Más de 12 meses	RR: <b>0,47</b> (0,23; 0,96)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: <b>0,74</b> (0,63; 0,88)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Haloperidol decanoato	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	1	HAL-D: 16 PBO: 16	48 semanas	RR: <b>0,04</b> (0,01; 0,15)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.469 PBO: 714	9 a 24 semanas	RR: <b>0,76</b> (0,7; 0,84)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<i>Abandono por efectos adversos</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.469 PBO: 714	9 a 24 semanas	RR: 0,7 (0,48; 1,02)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>Abandono por respuesta insuficiente</i>						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: <b>0,53</b> (0,36; 0,79)	⊕⊕⊕⊕ Moderada

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. APSG: AP de segunda generación; PBO: placebo; APO: antipsicóticos orales; PAL: palmitato de paliperidona; FLU: flufenazina decanoato; RIS: risperidona; HAL-D: haloperidol decanoato. Resultados en negrilla son significativos.

anticolinérgicos se consideró como una medida indirecta que representa estos desenlaces, ya que varios estudios reportaron este desenlace<sup>18,19,22-24</sup>.

### Frecuencia de eventos adversos

#### ADP frente a placebo

En la tabla 9 se presentan los resultados del desenlace de frecuencia de eventos adversos para las comparaciones frente a placebo. Se reportaron solo en las comparaciones entre paliperidona y placebo y entre risperidona y placebo<sup>17,19</sup>.

Con la utilización de risperidona se observó una disminución en el riesgo de presentar eventos adversos significativos frente al placebo. La calidad de la evidencia fue moderada.

#### ADP frente a otros AP

En la tabla 10 se presentan los resultados del desenlace eventos adversos para las comparaciones de APD frente a otros AP<sup>17,22,23</sup>.

La calidad de la evidencia fue moderada para las comparaciones palmitato de paliperidona frente a risperidona de acción prolongada, haloperidol frente a otros APD y risperidona depósito frente a risperidona oral. Sin embargo, a pesar de la calidad de la evidencia ninguno de ellos presentó resultados concluyentes.

Las demás comparaciones presentan baja o muy baja calidad de la evidencia y resultados no concluyentes.

### SEP (Síndromes Extrapiramidales)

#### APD frente a placebo para SEP de forma global

En la tabla 11 se presentan los resultados de las comparaciones de APD frente a placebo para SEP de forma global.

La calidad de la evidencia en general fue baja; sin embargo, se encontraron resultados concluyentes en las comparaciones de AP de segunda generación frente a placebo para el desenlace de SEP, siendo los primeros los que presentan mayor riesgo<sup>24</sup>.

La calidad de la evidencia para la comparación de palmitato de paliperidona frente a placebo fue moderada; sin embargo, los resultados no fueron concluyentes.

#### APD frente a otros antipsicóticos para SEP de forma global

En la tabla 12 se presentan los resultados de las comparaciones para SEP de forma global.

En general, para todos los desenlaces la calidad de la evidencia fue baja o muy baja para todas las comparaciones. Sin embargo, en las comparaciones de AP de segunda generación IM frente a AP de segunda generación por vía oral, los primeros demostraron mayor riesgo de SEP<sup>24</sup>. Para el desenlace uso de medicación antiparkinsoniana, la comparación AP de segunda generación IM frente a AP de segunda generación por vía oral muestra que los primeros presentan mayor riesgo de uso de antiparkinsonianos<sup>24</sup>.

En el desenlace uso de medicación anticolinérgica hubo una comparación con alta calidad y resultados

**Tabla 4 – Resumen de la evidencia de abandono del tratamiento en las comparaciones entre AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Abandono por cualquier razón</i>						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 <sup>18</sup>	11	FLU: 464 APO: 473	6 a 12 meses	RR: 0,96 (0,73; 1,25)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD		15	FLU: 379 APD: 396	6 a 12 meses	RR: 1,13 (0,89; 1,44)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	5	FLU: 158 APD: 161 PIP: 112 APO: 107	Más de 12 meses	RR: 0,89 (0,64; 1,23)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Pipotiazina palmitato frente a otros APD		2		12 meses	RR: 1,37 (0,77; 2,44)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	8	PIP: 29 APO: 19 HAL-D: 34 APD: 33	6 a 12 meses	RR: 1,23 (0,85; 1,76)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	2		Más de 12 meses	RR: 1,56 (0,98; 2,47)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona de depósito frente a risperidona oral	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	8	3.686	20 semanas a 12 meses	RR: 0,91 (0,52; 1,6)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	8	RIS-D: 63 RIS-O: 50 PAL: 369 RIS: 327	24 semanas a 2 años	RR: 0,83 (0,71; 0,96)	⊕⊕⊕⊕ Baja
		1		12 semanas	RR: 1,27 (0,9; 1,78)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
		2		13 a 53 semanas	RR: 1,12 (1; 1,25)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>Discontinuación por cualquier causa</i>						
APD frente a AP orales	Kishimoto 201 <sup>20</sup>	20	APD: 963 APO: 908	24 a 130 semanas	RR: 1,03 (0,9; 1,18)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a AP orales		7	FLU: 120 APO: 182	40 a 69 semanas	RR: 1,00 (0,75; 1,34)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Haloperidol de depósito frente a quetiapina		1	HPD: 10 QUE: 19	52 semanas	RR: 0,79 (0,39; 1,61)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Risperidona de larga acción frente a AP orales		9	RIS: 1.320 APO: 1.321	24 a 130 semanas	RR: 1,00 (0,83; 1,19)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Abandono por efectos adversos</i>						
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 986 RIS: 983	13 a 53 semanas	RR: 1,38 (0,91; 2,11)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. APO: antipsicóticos orales; PAL: palmitato de paliperidona; PIP: pipotiazina palmitato; FLU: flufenazina decanoato; RIS: risperidona de larga acción; HAL-D: haloperidol decanoato, QUE: quetiapina; RIS-D: risperidona de depósito; RIS-O: risperidona oral; HPD: haloperidol de depósito. Resultados en negrilla son significativos.						

**Tabla 5 – Resumen de la evidencia sobre muerte por cualquier causa en las comparaciones de APD contra placebo**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Muerte por cualquier causa</i> Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	3	1.570	8 semanas a 12 meses	RR: 0,329 (0,06; 1,89)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0,11 (0; 2,65)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato	David 2005 <sup>18</sup>	1	FLU: 27 PBO: 27	2 años	RR: 5,00 (0,25; 99,51)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.469 PBO: 714	9 a 24 semanas	RR: 0,55 (0,07; 4,15)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PAL: palmitato de paliperidona; PBO: placebo; RIS-D: risperidona de depósito; FLU: flufenazina decanoato.

concluyentes. La comparación palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada demostró un menor riesgo de la primera en uso de antiparkinsonianos<sup>19</sup>.

#### APD frente a placebo para acatosis

Fue reportado para una sola comparación: palmitato de paliperidona frente a placebo. En el metaanálisis de cuatro estudios de nueve a 24 semanas de seguimiento se encontró un riesgo relativo de 0,89 IC 95% (0,49; 1,61)<sup>19</sup>. La calidad de los estudios fue moderada; sin embargo, los resultados no fueron concluyentes.

#### APD frente a otros AP para acatosis

En la tabla 13 se presenta el resumen de los hallazgos del desenlace específico de acatosis.

La comparación palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada fue de moderada calidad; sin embargo, los resultados no fueron concluyentes<sup>19</sup>.

#### Disquinesia tardía

##### APD frente a placebo

Este desenlace fue reportado únicamente en la comparación entre paliperidona y placebo, que evaluó a 2.178 individuos

**Tabla 6 – Resumen de la evidencia sobre muerte por cualquier causa en las comparaciones de APD entre ellos y con otros AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Muerte por cualquier causa</i> Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	6	2.958	24 semanas a dos años	RR: 0,92 (0,38; 2,2)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Risperidona de depósito frente a Risperidona oral	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 319 RIS-O: 321	12 semanas	RR: 0,34 (0,01; 8,2)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 <sup>18</sup>	1	FLU: 19 APD: 19	48 semanas	RR: 3,00 (0,13; 69,31)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Haloperidol decanoato frente a Otros APD	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	2	HAL-D: 45 APD: 52	20 a 60 semanas	RR: 0,15 (0,01; 2,37)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 986 RIS: 981	13 a 53 semanas	RR: 3,62 (0,6; 21,89)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito; RIS-O: risperidona oral; RIS: risperidona inyección de acción prolongada; FLU: flufenazina decanoato; HAL-D: haloperidol decanoato.

**Tabla 7 – Resumen de la evidencia sobre conducta suicida en las comparaciones con placebo**

Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Palmitato de paliperidona	5	PAL: 1465 PBO: 713	Ideación suicida u homicida 9 a 24 semanas	RR: 0,79 (0,39; 1,62)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
	5	PAL: 1465 PBO: 713	Intento de suicidio 9 a 24 semanas	RR: 1,27 (0,26; 6,35)	⊕⊕⊕⊕ Baja
	1	PAL: 390 PBO: 127	Suicidio 13 semanas	RR: 0,98 (0,04; 23,96)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Fuente: Nussbaum 2012<sup>19</sup>.

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PAL: palmitato de paliperidona; PBO: placebo.

**Tabla 8 – Resumen de la evidencia sobre conducta suicida en comparaciones entre AP**

Comparación	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	2	PAL: 985 RIS: 976	Ideación suicida u homicida 13 a 53 semanas	RR: 2,05 (0,75; 5,61)	⊕⊕⊕⊕ Baja
	2	PAL: 985 RIS: 976	Intento de suicidio 13 a 53 semanas	RR: 1,38 (0,27; 7)	⊕⊕⊕⊕ Baja
	1	PAL: 606 RIS: 608	Suicidio 13 a 53 semanas	RR: 3,01 (0,12; 73,74)	⊕⊕⊕⊕ Baja

IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo.

Fuente: Nussbaum 2012<sup>19</sup>.

entre nueve y 24 semanas en cinco estudios; sus resultados no fueron concluyentes (RR: 1,84 IC 95% [0,08; 44,79])<sup>19</sup>. La calidad de la evidencia fue baja porque varios estudios presentaban riesgo de sesgos dado por problemas de aleatorización y cegamiento y el intervalo de confianza era impreciso.

**APD frente a otros AP**

La comparación de flufenazina frente a neurolépticos orales presentó resultados significativos, con menor riesgo de presentar disquinesia tardía para el grupo tratado con flufenazina<sup>18</sup>. Para las demás comparaciones, los resultados

**Tabla 9 – Resumen de la evidencia sobre eventos adversos no discriminados en las comparaciones frente a placebo**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Relacionados con la hiperprolactinemia</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.467 PBO: 1.307	9 a 24 semanas	RR: 1,37 (0,62; 3,04)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>Significativos/Severos</i>						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0,59 (0,38; 0,93)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>Que requieren abandono</i>						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0 (0,54; 1,84)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito; PBO: placebo. Resultados en negrilla son significativos.

**Tabla 10 – Resumen de la evidencia sobre eventos adversos en comparaciones entre AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Relacionados con hiperprolactinemia</i>						
Palmitato de paliperidona frente a Risperidona de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 0,86 (0,52; 1,42)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>A mediano plazo</i>						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 <sup>18</sup>	2	FLU: 122 APO: 120	6 a 12 meses	RR: 0,98 (0,7; 1,37)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Flufenazina decanoato frente a Otros APD	David 2005 <sup>18</sup>	5	FLU: 124 APD: 125	6 a 12 meses	RR: 1,04 (0,83; 1,32)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	3	PIP: 77 APO: 80	28 semanas a 12 meses	RR: 0,80 (0,61; 1,04)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
<i>Significativos/Severos</i>						
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	1	HAL-D: 28 APD: 36	20 semanas a 9 meses	RR: 0,70 (0,26; 1,86)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>Que requieren abandono</i>						
Risperidona de depósito frente a risperidona oral	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 319 RIS-O: 321	12 semanas	RR: 1,21 (0,62; 2,35)	⊕⊕⊕⊕ Moderada

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. FLU: flufenazina decanoato; PAL: palmitato de paliperidona; APO: antipsicóticos orales; RIS-D: risperidona de depósito; RIS-O: risperidona oral; PIP: pipotiazina palmitato; HAL-D: haloperidol decanoato; RIS: risperidona de acción prolongada.

no fueron concluyentes (véase tabla 14). La evidencia en general fue de calidad baja o muy baja.

metabólicos, cardiovasculares, dolor y somnolencia de las comparaciones de APD frente a placebo.

#### Otros efectos secundarios

#### Ganancia de peso

##### APD frente a placebo

En la tabla 15 se encuentran resumidos los resultados de los desenlaces correspondientes a los efectos secundarios

La comparación de AP de segunda generación IM frente a placebo presentaba un aumento de riesgo de los primeros a ganar peso. La calidad de la evidencia fue moderada. En la comparación del palmitato de paliperidona presentó un aumento

**Tabla 11 – Resumen de la evidencia sobre SEP en las comparaciones con placebo**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>SEP</i>						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	4	1.376	8 semanas a 12 meses	RR: 2,03 (1,15; 3,61)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Uso de medicación antiparkinsoniana</i>						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	5	2.225	8 semanas a 12 meses	RR: 1,51 (1,13; 2,02)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Uso de medicación anticolinérgica</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.450 PBO: 704	9 a 24 semanas	RR: 1,12 (0,9; 1,39)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
<i>Trastornos extrapiramidales</i>						
Risperidona de depósito	Hosalli 2003 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 2,38 (0,73; 7,78)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PBO: placebo; PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito. Resultados en negrilla son significativos.

**Tabla 12 – Resumen de la evidencia sobre SEP en comparaciones entre AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<b>SEP</b>						
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	4	1.936	24 semanas a dos años	RR: 1,14 (1,00; 2,1)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<b>Uso de medicación antiparkinsoniana</b>						
Segunda generación IM frente a segunda generación oral	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	3	1.187	24 semanas a dos años	RR: 1,54 (1,12; 2,1)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<b>Uso de medicación anticolinérgica</b>						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 <sup>18</sup>	1	FLU: 120 APO: 111	6 a 12 meses	RR: 0.86 (0.21; 3.45)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 <sup>18</sup>	1	FLU: 57 APO: 63	Más de 12 meses	RR: 1.04 (0.86; 1.25)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Haloperidol decanoato frente a haloperidol oral	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	1	HAL-D: 11 HAL-O: 11	4 meses	RR: 3.21 (0.39; 26.67)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	1	PIP: 61 APO: 63	10 meses	RR: 0.89 (0.71; 1.1)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 <sup>18</sup>	3	FLU: 223 APD: 225	6 a 12 meses	RR: 1.24 (0.93; 1.64)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD		3	FLU: 109 APD: 111	Más de 12 meses	RR: 1.26 (0.86; 1.83)	⊕⊕⊕⊕ Muy Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	5	HAL-D: 124 APD: 133	20 semanas a 9 meses	RR: 0.80 (0.43; 1.47)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 796 RIS: 791	13 a 53 semanas	RR: 0.67 (0.55; 0.82)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	5	PIP: 169 APO: 168	28 semanas a 12 meses	RR: 0.98 (0.84; 1.15)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<b>Trastornos extrapiramidales</b>						
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 0.66 (0.28; 1.57)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. FLU: flufenazina decanoato; PAL: palmitato de paliperidona; APO: antipsicóticos orales; RIS: risperidona IM de acción prolongada; PIP: pipotiazina palmitato; HAL-D: haloperidol decanoato; HAL-O: haloperidol oral. Resultados en negrilla son significativos.						

de peso de 1,34 kg más frente al placebo. La calidad de esta evidencia fue alta<sup>19</sup>. El resto de comparaciones presentaba calidad baja de la evidencia y resultados no concluyentes.

#### Efectos secundarios cardiovasculares

Solo se reportaron efectos secundarios cardiovasculares en la comparación entre paliperidona y placebo. Los resultados

arrojados no fueron concluyentes y la calidad de la evidencia fue baja por la imprecisión de los resultados.

#### Dolor en el sitio de la inyección

En la comparación palmitato de paliperidona frente a placebo, la calidad de la evidencia fue moderada; sin embargo, los resultados no eran concluyentes. Las demás

**Tabla 13 – Resumen de la evidencia sobre acatisia en comparaciones entre AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<b>Acatisia</b>						
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 <sup>18</sup>	1	FLU: 23 APO: 28	12 meses	RR: 20,54 (1,25; 337,94)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 0,74 (0,5; 1,08)	⊕⊕⊕⊕ Moderada

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PAL: palmitato de paliperidona, RIS: risperidona inyección de acción prolongada; APO: antipsicóticos orales, FLU: flufenazina decanoato.

comparaciones presentaban calidad baja de la evidencia sin resultados concluyentes.

### Somnolencia

No se reportaron resultados concluyentes en las comparaciones entre paliperidona frente a placebo y risperidona frente a placebo. En el caso de la paliperidona, la calidad de la

evidencia reportada fue moderada; mientras que en el caso de la risperidona la evidencia tuvo una calidad baja.

### ADP frente a otros AP

En la tabla 16 se presentan los resultados de los desenlaces correspondientes a los efectos secundarios metabólicos, cardiovasculares, dolor y somnolencia de las comparaciones de APD frente a otros AP. Para los desenlaces infarto de

**Tabla 14 – Resumen de la evidencia sobre disquinesia tardía en comparaciones entre APD y otros AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	⊕⊕⊕⊕ Baja	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Flufenazina decanoato frente a AP orales	David 2005 <sup>18</sup>	1	FLU: 15 APO: 13	⊕⊕⊕⊕ Baja	RR: 0,62 (0,41; 0,93)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a AP orales		1	FLU: 57 APO: 63	⊕⊕⊕⊕ Baja	RR: 0,16 (0,01; 2,99)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Pipotiazina palmitato frente a AP orales	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	1	PIP: 61 APO: 63		RR: 1,03 (0,22; 4,92)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Flufenazina decanoato frente a otros APD	David 2005 <sup>18</sup>	2	FLU: 72 APD: 78	Más de 12 meses	RR: 0,62 (0,32; 1,23)	⊕⊕⊕⊕ Baja
Haloperidol decanoato frente a otros APD	Quraishi 2001 <sup>23</sup>	2	HAL-D: 49 APD: 56	20 semanas a 12 meses	RR: 1,27 (0,53; 3,06)	
Palmitato de paliperidona frente a risperidona inyección de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 985 RIS: 976	13 a 53 semanas	RR: 1,00 (0,06; 16,00)	
Pipotiazina palmitato frente a otros APD	Dinesh 2004 <sup>22</sup>	2	PIP: 77 APO: 73	28 semanas a 12 meses	RR: 1,45 (0,75; 2,81)	

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, DM: diferencia de medias, RR: Riesgo relativo. FLU: flufenazina decanoato; PAL: palmitato de paliperidona; APO: antipsicóticos orales; RIS: risperidona inyección de acción prolongada; PIP: pipotiazina palmitato; HAL-D: haloperidol decanoato. Resultados en negrilla son significativos.

**Tabla 15 – Resumen de la evidencia sobre otros efectos secundarios en las comparaciones contra placebo**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Duración del seguimiento	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
<i>Ganancia de peso</i>						
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	4	2.111	8 semanas a 12 meses	RR: 2,75 (1,87; 4,03)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.386 PBO: 666	9 a 24 semanas	DM: 1,34 (0,97; 1,7)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Risperidona de depósito	Hosalli 2013 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 0 (0,48; 9,18)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Prolongación del intervalo QT</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 368 PBO: 287	9 a 24 semanas	RR: 1,03 (0,09; 11,2)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Dolor en el sitio de la inyección</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.460 PBO: 706	9 a 24 semanas	RR: 1,39 (0,97; 1,99)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Segunda generación IM	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	6	1713	8 semanas a 12 meses	RR: 1,13 (0,95; 1,35)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Infarto del Miocardio</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	4	PAL: 1.304 PBO: 629	9 a 24 semanas	RR: 0,33 (0,01; 8,06)	⊕⊕⊕⊕ Baja
<i>Somnolencia</i>						
Palmitato de paliperidona	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	5	PAL: 1.467 PBO: 713	9 a 24 semanas	RR: 1,34 (0,71; 2,53)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
Risperidona de depósito	Hosalli 2013 <sup>17</sup>	1	RIS-D: 302 PBO: 98	12 semanas	RR: 2,27 (0,69; 7,45)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PBO: placebo; PAL: palmitato de paliperidona; RIS-D: risperidona de depósito. Resultados en negrilla son significativos.

**Tabla 16 – Resumen de la evidencia sobre otros efectos secundarios en comparaciones entre AP**

Comparación	Referencia	Número de estudios	Número de participantes	Desenlace	Tamaño del efecto (IC 95%)	Calidad
Depósito de segunda generación frente a AP orales de segunda generación	Fusar-Poli 2013 <sup>24</sup>	5	2.050	Ganancia de peso 24 semanas a dos años	RR: 0,97 (0,54; 1,74)	⊕⊕⊕⊕ Muy baja
Palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada	Nussbaum 2012 <sup>19</sup>	2	PAL: 985 RIS: 976	Ganancia de peso 13 a 53 semanas	DM -0,38 (-1,45; 0,69)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		2	PAL: 985 RIS: 976	Dolor en el sitio de la inyección 13 a 53 semanas	RR: 3,12 (1,68; 5,78)	⊕⊕⊕⊕ Moderada
		2	PAL: 985 RIS: 976	Infarto del miocardio en 13 a 53 semanas	RR: 2,91 (0,12; 71,28)	⊕⊕⊕⊕ Baja
		2	PAL: 985 RIS: 976	Somnolencia en 13 a 53 semanas	RR: 1,06 (0,67; 1,69)	⊕⊕⊕⊕ Baja

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo. PAL: palmitato de paliperidona; RIS: risperidona IM de acción prolongada. Resultados en negrilla son significativos.

miocardio y somnolencia, la calidad de la evidencia fue baja para las comparaciones y ninguna de ellas presentaba resultados concluyentes.

#### *Ganancia de peso*

La comparación de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada mostró disminución del peso de los pacientes en tratamiento con el primero<sup>24</sup>. La calidad de esta evidencia fue alta.

#### *Dolor en el sitio de la inyección*

Para la comparación de palmitato de paliperidona frente a risperidona IM de acción prolongada hubo un aumento del riesgo de presentar este desenlace para el primer antipsicótico. La calidad de la evidencia fue moderada<sup>19</sup>.

## Discusión

La revisión de la literatura para la realización de esta guía muestra en general que la calidad evidencia es moderada a baja y que en muchos casos los hallazgos no son concluyentes. Además, existen pocas comparaciones cabeza a cabeza entre los APD.

Se utilizaron ocho artículos de los resultados de las búsquedas. Adicional a la evidencia encontrada, se tuvieron en consideración las experiencias profesionales del grupo de expertos.

Durante las reuniones de formulación de recomendaciones se discutió ampliamente sobre la decisión de poner líneas de tratamiento para los APD; sin embargo, dadas la evidencia y las experiencias de los expertos, se decidió dejar el uso de estos según criterio clínico dentro de la lista de los que se encuentran disponibles. Se discutieron los posibles eventos adversos que los APD pueden presentar frente a su contraparte por vía oral. Dado lo anterior y los hallazgos en la literatura científica, se reafirmó que sea el psiquiatra quién considere cuándo se le puede ofrecer al paciente el manejo con este tipo de medicamentos.

El grupo de expertos evaluó el problema de los costos de estos para el uso en mantenimiento. Sin embargo, aunque no se cuenta con un estudio de costo-efectividad en este momento, se tomó la decisión de seguir estrictamente la evidencia disponible en la literatura médica para hacer las recomendaciones.

Las intervenciones de los pacientes y sus representantes durante la discusión sobre el uso de estos como posible terapia en la fase aguda llevaron al GDG a formular recomendaciones para no emplearlos en fase aguda por la falta de evidencia que se presentaba. Sin embargo, se consideró la opción de la preferencia de los pacientes para su uso, por lo que se incluyó este ítem en las recomendaciones.

Los expertos, los pacientes y sus representantes enfatizaron la necesidad del uso de APD como una medida a la que se llega mediante común acuerdo de todas las partes involucradas en el tratamiento.

Se determinaron por consenso las recomendaciones 1 y 2 debido a la ausencia de evidencia sobre indicaciones para el uso de los APD en la fase de mantenimiento.

Los representantes de la ACEPEF (Asociación Colombiana de Pacientes con Esquizofrenia) asistieron a todas las reuniones del grupo para el desarrollo de las recomendaciones finales. Para estas recomendaciones en particular, su aporte fue crítico dado que consideraron la posibilidad de iniciar el suministro de APD en la fase aguda, argumentando la baja adherencia inicial de los pacientes al tratamiento por falta de conocimiento de la enfermedad. Esta observación fue tomada en cuenta para la formulación de las recomendaciones, así como para el análisis de la literatura encontrada.

#### **Recomendaciones pertinentes para la pregunta**

El GDG formuló las siguientes recomendaciones

Recomendación 1. Se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito en la fase de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia si no hay adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales. ↑↑

Recomendación 2. Se sugiere el uso de los antipsicóticos de depósito para el manejo de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia cuando el paciente los prefiera. ↑

Recomendación 3. No se recomienda usar antipsicóticos de depósito en la fase aguda de la esquizofrenia en adultos. ↑↑

Recomendación 4. Si el médico y el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia han optado por el uso de antipsicóticos de depósito para la fase de mantenimiento, se sugiere escoger entre los siguientes antipsicóticos de depósito: Paliperidona, Risperidona, Flufenazina, Haloperidol, Pipotiazina. ↑

Punto de buena práctica 1. Las primeras prescripciones de un antipsicótico de depósito deben ser realizadas por un médico psiquiatra. Ver cuadro para la prescripción en el Apéndice 1. ✓

#### **Requisitos estructurales**

Para que el paciente con esquizofrenia en fase de mantenimiento de la enfermedad reciba la intervención farmacológica adecuada, se debe garantizar la disponibilidad de los siguientes recursos:

- Equipo de salud mental entrenado que incluya la participación de psiquiatría y enfermería.
- Personal capacitado para brindar entrenamiento a MD generales en el uso de APD.
- Personal capacitado para brindar entrenamiento a familiares o acudientes sobre las precauciones que se debe tener con el paciente que recibe APD.
- Red de referencia y contrarreferencia para tratamiento del paciente en caso de ser necesario.
- APD recomendados (su prescripción inicial debe ser por MD psiquiatras).

#### **Recomendaciones de investigación**

Para esta pregunta no se realizó análisis económico específico alguno por parte del GDG para APD; sin embargo, dada la

variación de precios en el mercado nacional, se hace necesaria una evaluación de este tipo para una mejor caracterización de los medicamentos aquí mencionados y poder profundizar aún más los hallazgos que se presentan.

Por otra parte, existe la necesidad de estudios cabeza a cabeza entre los neurolépticos de depósito.

### Conflictos de interés

La declaración de intereses y evaluación de los mismos se presenta en el anexo 3 de la guía completa que se puede consultar en la página web ([gpc.minsalud.gov.co](http://gpc.minsalud.gov.co)). Los autores no tienen conflictos de interés relacionados con el tópico de artículo.

### Agradecimientos

Al Ministerio de Salud y Protección Social y al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COL-CIENCIAS), por la financiación para el desarrollo de la guía mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Al personal de soporte administrativo para el desarrollo de la guía.

### Apéndice 1. Cuadro de información para la prescripción de los APD

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Haloperidol deca-noato	Típico	Antagonista dopaminérgico del receptor D2	Ampollas 50 (70,5 mg/ml) y 100 mg (141,04 mg/ml) Para aplicación IM	Dosis inicial: 10-15 veces la dosis oral para pacientes en tratamiento con dosis bajas de antipsicótico (equivalente aproximado: 10 mg/día de haloperidol)	10-20 veces la dosis previa de antipsicótico oral Administración cada 4 semanas	Dosis máxima: 100 mg Máximo 20 veces más para pacientes con dosis orales más altas
Flufenazina deca-noato	Típico	Antagonista dopaminérgicos del receptor D2	Acción prolongada Para aplicación IM o subcutánea: ampolla ×25 mg/ml	Dosis inicial: 12,5-25 mg (0,5 a 1 ml) Dosis posteriores dependen de la respuesta del paciente	12,5 mg/0,5 ml - 50 mg/2 ml	Generalmente, no más de 50 mg/2 ml aplicados en intervalos no mayores a cada 4 semanas
Palmitato de pipotiazina	Típico	Antagonista dopaminérgico del receptor D2	Ampolla 50 mg/ml	Dosis inicial 25 mg  Puede aumentarse de a 25-50 mg  Debe aplicarse IM en región glútea	50-100 mg una vez al mes	Máximo 200 mg una vez al mes

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Risperidona de liberación prolongada	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos 5HT <sub>2A</sub> , dopaminérgicos D <sub>2</sub> , $\alpha$ <sub>1</sub> y $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicos y antihistamínicos H <sub>1</sub>	Ampollas de 25 mg vial/kit, 37,5 mg vial/kit y 50 mg vial/kit  Para aplicación IM	25-50 mg cada dos semanas; la medicación oral debe administrarse de forma conjunta con la inyección durante las primeras tres semanas, luego suspenderla. El aumento de dosis debe realizarse por lo menos cada cuatro semanas	25-50 mg cada dos semanas  Dos dosis diferentes no deben aplicarse en una misma inyección	50 mg cada dos semanas
Palmitato de paliperidona	Atípico	Bloqueo de receptores serotoninérgicos 2A y bloqueo de receptores dopaminérgicos D <sub>2</sub>	Hay dos presentaciones diferentes del medicamento: Unas son de 25 mg (contiene 39 mg de palmitato de paliperidona), 50 mg (contienen 78 mg de palmitato de paliperidona), 75 mg (contienen 117 mg de palmitato de paliperidona), 100 mg (contiene 156 mg de palmitato de paliperidona) y 150 mg (contiene 234 mg de palmitato de paliperidona). Las otras son ampollas de 39, 78, 117, 156 y 150 mg	Iniciar con una dosis de 150 mg (234 mg) el primer día y una semana después 100 mg (156 mg), de aplicación IM	La dosis de mantenimiento mensual es de 75 mg, en un rango de 25 a 150 mg. El ajuste de dosis de debe hacer mensualmente	150 mg mensual

Medicamento	Clasificación	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis promedio de mantenimiento	Rango (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Aripiprazol	Atípico	Antagonismo sobre receptores serotoninérgicos 5 HT 2 A. Agonista parcial de receptores D2				

Fuente: Adaptado de Stahl<sup>25</sup>.

## Anexo 1. Equipo desarrollador ampliado

### Dirección y coordinación

Carlos Gómez Restrepo  
 Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda  
 Equipo Metodológico  
 Jenny García Valencia  
 Ana María De la Hoz Bradford  
 Álvaro Enrique Arenas Borrero  
 Asistentes de investigación  
 Mauricio José Avila Guerra  
 Nathalie Tamayo Martínez  
 Maria Luisa Arenas González  
 Carolina Vélez Fernández  
 Sergio Mario Castro Díaz  
 Equipo Temático  
 Luis Eduardo Jaramillo  
 Gabriel Fernando Oviedo Lugo  
 Angela Vélez Traslaviña  
 Luisa Fernanda Ahunca  
 Equipo de Evaluación Económica  
 Hoover Quitian  
 Jair Arciniegas  
 Natalia Castaño  
 Equipo de Implementación  
 Natalia Sánchez Díaz  
 Andrés Duarte Osorio  
 Expertos de la Fuerza de Tarea Ampliada  
 Ana Lindy Moreno López  
 Edwin Yair Oliveros Ariza  
 Maribel Pinilla Alarcón  
 Usuarios  
 Gloria Nieto de Cano  
 Marisol Gómez  
 Gloria Pinto Moreno  
 Equipo de soporte administrativo  
 Carlos Gómez Restrepo  
 Jenny Severiche Báez  
 Marisol Machetá Rico  
 Equipo de coordinación metodológica y editorial  
 Ana María De la Hoz Bradford  
 Carlos Gómez Restrepo  
 Equipo de comunicaciones  
 Mauricio Ocampo Flórez

Pedro Mejía Salazar  
 Carlos Prieto Acevedo  
 Marisol Machetá Rico  
 Jenny Severiche Báez  
 Paola Andrea Velasco Escobar  
 Equipo de coordinación general alianza CINETS  
 Carlos Gómez Restrepo  
 Rodrigo Pardo Turriago  
 Luz Helena Lugo Agudelo  
 Otros Colaboradores  
 Dr. Carlos Alberto Palacio Acosta, Dr. Alexander Pinzón,  
 Dr. Omar Felipe Umaña

### BIBLIOGRAFÍA

- 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(10):892-909.
- Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(11):1308-15.
- Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012;2(5):74-82.
- Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):389-99.
- Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S13-9.
- Patel MX, Taylor M, David AS. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S1-4.
- Shajahan P, Spence E, Taylor M, Daniel D, Pelosi A. Comparison of the effectiveness of depot antipsychotics in routine clinical practice. *The Psychiatrist*. 2010;34(7):273-9.
- Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(7):545-51.
- Uchida T, Suzuki T, Sakurai H, Tsutsumi C, Den R, Mimura M, et al. Ten year outcomes of outpatients with schizophrenia on conventional depot antipsychotics: a systematic chart review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(5):261-6.
- Peuskens J, Olivares JM, Pecenak J, Tuma I, Bij de Weg H, Eriksson L, et al. Treatment retention with risperidone

- long-acting injection: 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):501-9.
11. Waddell L, Taylor M. Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2009;195 SUPPL. 52:s43-50.
  12. Ministerio de la Protección Social - COLCIENCIAS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. Bogotá. Colombia; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>
  13. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/>
  14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011 [Internet]. 2011. Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
  15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
  16. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias - IETS. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia [Internet]. 2014. Recuperado a partir de: <http://gpc.minsalud.gov.co>
  17. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004161.
  18. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD000307.
  19. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD008296.
  20. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, et al. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophr Bull.* 2 de enero de 2013;.
  21. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127(1-3):83-92.
  22. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001720.
  23. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001361.
  24. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(2):57-66.
  25. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press; 2008. p. 1135.