



ANTIPSIKÓTICOS INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA EN ESQUIZOFRENIA

Los antipsicóticos son la base del tratamiento farmacológico de los trastornos esquizofrénicos, tanto en el tratamiento de los episodios agudos como en la prevención de recaídas. Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (AIAP) pretenden mejorar la adherencia al tratamiento, disminuyendo así el riesgo de recaídas y de ingresos hospitalarios. En los últimos años ha aumentado la comercialización de AIAP, aumentando la disponibilidad de principios activos y la ampliación de intervalos posológicos (bisemanal, mensual, trimestral y semestral). Esta nueva situación supone un cambio cualitativo en las opciones de abordaje terapéutico de la esquizofrenia, siendo necesario una valoración de los beneficios y riesgos así como de la eficiencia de la prescripción desde el punto de vista de la salud integral del paciente.

JUAN JOSÉ BELOQUI LIZASO
MARÍA SÁNCHEZ RUIZ DE GORDOA
VIRGINIA BASTERRA GORTARI

Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O). Gerencia de Salud Mental

índice

[Introducción](#)

[Características de los AIAP](#)

- > Aripiprazol mensual
- > Flufenazina decanoato
- > Olanzapina pamoato mensual
- > Palmitato de paliperidona mensual, trimestral y semestral
- > Risperidona bisemanal o mensual
- > Zuclopentixol decanoato bisemanal o mensual

[Poblaciones especiales](#)

- > Población pediátrica
- > Población de edad avanzada
- > Insuficiencia renal (IR)
- > Insuficiencia hepática (IH)
- > Embarazo
- > Lactancia
- > Fertilidad

[Situación actual de la prescripción de AIAP en Navarra](#)

[Conclusiones](#)

[Bibliografía](#)



INTRODUCCIÓN

Los antipsicóticos (APS) se utilizan para reducir o eliminar los síntomas de la psicosis (alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento o de la conducta)¹. El uso de estos fármacos está aprobado, entre otras indicaciones, para el tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento de la esquizofrenia. Aunque el tratamiento antipsicótico es un elemento habitualmente indispensable para los pacientes con esquizofrenia, éste debe incluir también intervenciones psicosociales como terapia cognitivo conductual, psicoeducación, entrenamiento en habilidades sociales y apoyo en el ámbito laboral².

Clásicamente los APS se han clasificado en dos grupos principales: típicos y atípicos.

- Los APS típicos o de primera generación se caracterizan por un fuerte antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 tanto a nivel cortical como estriatal. A su vez, se subdividen en APS de alta potencia (ej. haloperidol) y baja potencia (ej. clorpromazina).

- Los APS atípicos o de segunda generación se caracterizan porque además de presentar un bloqueo potente de los receptores D2 también actúan como antagonistas serotoninérgicos 5HT2A, alfa-1, receptores muscarínicos e histaminérgicos.

La diferenciación entre los APS típicos y atípicos en cuanto a los efectos secundarios tiene una validez cuestionable³, ya que se han descrito diferencias en el perfil de efectos secundarios intragrupo y algunas similitudes en dicho perfil entre APS de diferentes grupos. Por tanto, las propiedades farmacológicas, efectos terapéuticos y efectos adversos deben valorarse de forma particular para cada fármaco (Tabla 1).

Las revisiones sistemáticas y los metanálisis no han encontrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre los diferentes APS comercializados para el manejo del episodio agudo en la esquizofrenia, a excepción de la clozapina^{3,4}. Debido a su mayor eficacia, clozapina es el medicamento de elección para el abordaje farmacológico de la esquizofrenia resistente al tratamiento, cuya



Tabla 1. Principales efectos adversos de los APS utilizados en España⁶⁻⁸.

		GANANCIA DE PESO	ALTERACIÓN DE GLUCEMIA	HIPERLIPIDEMIA	ACATISIA	PARKINSONISMO	DISTONIA	DISCINESIA TARDÍA	INCREMENTO PROLACTINA	SEDACIÓN	EFEECTO ANTICOLINÉRGICO	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	PROLONGACIÓN QTC
Antipsicóticos de 1ª generación	Clorpromazina+	++	++	+	++	++	++	+++	+	+++	+++	+++	+++
	Flufenazina ↗	++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+
	Haloperidol	++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	++ (v.o.)/ +++ (i.v.)
	Loxapina	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	*
	Perfenazina	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	*
	Pimozide	+	+	+	+++	+++	++	+++	+++	+	+	+	++
	Tioridazina++	++	+	+	+	+	+	+	++	+++	+++	+++	++
	Zuclopentixol ↗	++	+	+	++	++	++	+	+++	++	++	+	*
Antipsicóticos de 2ª generación	Aripiprazol ↗	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	*
	Asenapina	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	++	+
	Brexipiprazol †	+	+	++	++	+	+	+	+	++	+	+	*
	Cariprazina †	++	+	+	++	+	+	+	+	++	++	+	*
	Clozapina+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	++
	Lurasidona	+	++	++	++	++	++	++	+	++	+	+	*
	Olanzapina ↗	+++	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	++	++	++
	Paliperidona ↗	++	+	++	++	++	++	++	+++	+	+	++	+
	Quetiapina	++	++	+++	+	+	+	+	+	+++	++	++	++
	Risperidona ↗	++	++	+	++	++	++	++	+++	++	+	++	++
	Ziprasidona	+	+	+	++	+	+	+	++	++	+	++	+++

Incidencia/Severidad
 (+) Baja
 (++) Moderada
 (+++) Alta
 (*) No detectado en estudios preliminares ni informado en ficha técnica
 (v.o.) Vía oral
 (i.v.) Intravenosa

Clorpromazina+: Incremento de fotosensibilidad y erupciones cutáneas.
Tioridazina++: Asociación dosis-dependiente con desarrollo de retinitis pigmentosa, también incremento de fotosensibilidad y erupciones cutáneas.
Clozapina+++: Puede causar agranulocitosis (1%), aumenta el riesgo de miocarditis y tromboembolismo venoso.
 ↗ Principio activo del que existe presentación intramuscular de acción prolongada (AIAP)



definición más aceptada es la presencia de al menos tres síntomas psicóticos en grado moderado así como deterioro funcional a pesar de haber realizado al menos dos líneas de tratamiento durante un periodo superior a seis semanas en dosis terapéuticas⁵.

Los APS orales presentan un efecto de primer paso hepático antes de llegar a la circulación sistémica. Los APS inyectables se dividen en 2 categorías según la duración de acción: inmediata y prolongada. Los APS inyectables de acción inmediata tienen un efecto más rápido pero la duración de la acción es más corta, mientras que los AIAP liberan gradualmente el principio activo, permitiendo intervalos de administración prolongados (entre 2 semanas y 6 meses).

La liberación gradual y prolongada hace que los AIAP estén recomendados en pacientes con problemas de eficacia del tratamiento motivada por falta de adherencia a APS orales. Cabe señalar que la falta, total o parcial, de adherencia al tratamiento se produce hasta en un 60% de los pacientes con esquizofrenia⁹⁻¹¹. La falta de adherencia a los tratamientos representa un importante factor de riesgo para las recaídas¹², pudiendo conllevar un incremento del número de ingresos y atenciones sanitarias, un mayor riesgo de alteraciones conductuales o ideación suicida, así como un peor pronóstico de la enfermedad^{10,13}.

Por todo ello, los AIAP deben utilizarse principalmente en pacientes con esquizofrenia que han presentado una buena respuesta clínica al tratamiento APS oral, pero que presentan recaídas por falta de adherencia al tratamiento^{14,15}. Aunque la prescripción de AIAP no asegura la

El tratamiento antipsicótico es multifactorial

Las propiedades farmacológicas, efectos terapéuticos y efectos adversos deben valorarse de forma individual para cada fármaco

adherencia al tratamiento a lo largo del tiempo, permite al personal sanitario conocer el grado de cumplimiento del paciente. También se recomienda tener en cuenta la preferencia del paciente, pues puede preferir la administración de un AIAP a la toma diaria de formas orales. Asimismo, el uso de AIAP puede tener otras ventajas y desventajas respecto a los APS orales (Tabla 2).

Los primeros AIAP fueron desarrollados en la década de los 70 del siglo XX. Inicialmente se desarrollaron AIAP típicos (flufenazina decanoato, pipotiazina palmitato

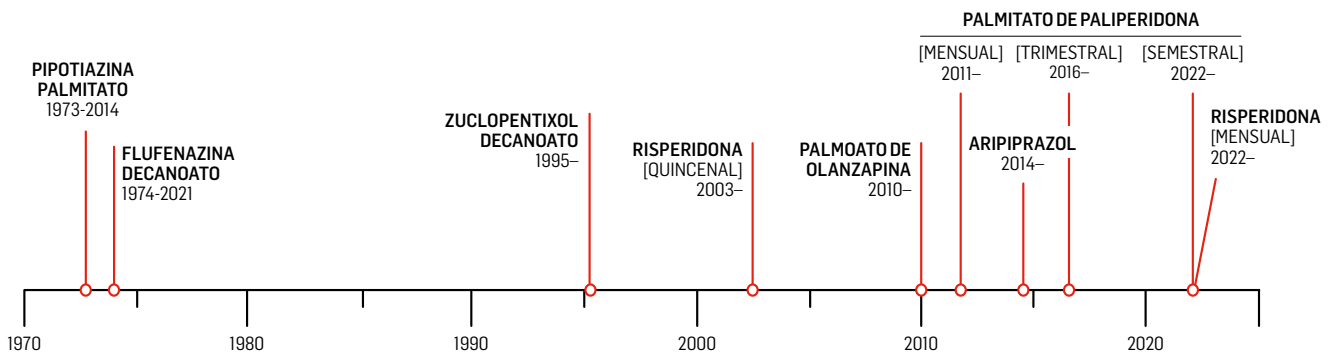


Tabla 2. Ventajas y desventajas de los AIAP respecto a los APS orales.

VENTAJAS AIAP	DESVENTAJAS AIAP
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mejoran la adherencia^{14,15}. ✓ Facilitan una monitorización periódica del estado psicopatológico, de la adherencia así como de posibles efectos adversos por parte del personal sanitario que administra el fármaco¹⁶. ✓ Los AIAP son más eficaces que los APS orales para prevenir la hospitalización o la recaída¹⁷. 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Previo a su uso, debe evaluarse tanto la efectividad como la seguridad/tolerabilidad con la presentación oral¹⁶. ✗ Debido a su larga vida media, cualquier efecto adverso que aparezca tras la administración de un AIAP previsiblemente persistirá en el tiempo. Deben evitarse en pacientes con antecedentes de efectos adversos graves (ej síndrome neuroléptico maligno)¹⁶. ✗ El número de principios activos disponibles es mucho más reducido que el de las formulaciones orales¹⁸. ✗ Los AIAP comercializados en España son más caros que su presentación oral y el coste de un mismo AIAP puede resultar mayor cuanto más largo sea su periodo de acción (presentación semestral o trimestral vs mensual)¹⁹. ✗ Su administración se realiza en centros sanitarios y requiere la intervención de personal sanitario²⁰. ✗ Pueden producirse efectos adversos en el lugar de la inyección. ✗ En pacientes con buena adherencia farmacológica no son una opción eficiente.

Todos los prescriptores deben conocer que el paciente está en tratamiento antipsicótico por el riesgo de interacciones.

Figura 1. AIAP comercializados en España. Modificado de Arango et al, 2019²¹ con los datos disponibles de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios¹⁸.



y zuclopentixol decanoato) y a lo largo del siglo XXI se incorporaron los AIAP atípicos (risperidona, pamoato de olanzapina, palmitato de paliperidona y aripiprazol)^{18,21} (Figura 1).

A la hora de prescribir un AIAP, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones generales¹⁶:

- Realizar prueba de respuesta y tolerancia a la presentación oral previa a la administración de un AIAP. En pacientes que nunca han tomado tratamiento antipsicótico se recomienda administrar la presentación oral con el mismo principio activo del AIAP durante al menos 2 semanas.
- Deben tenerse en cuenta las características del AIAP para hacer una adecuada inducción del mismo, periodo durante el cual puede ser necesaria la suplementación con APS orales.
- Prescribir inicialmente la menor dosis terapéutica posible.
- La frecuencia de administración debe ser el intervalo más largo posible descrito en su ficha técnica.
- El ajuste de dosis debe realizarse únicamente después de un período adecuado de evaluación, puesto que la liberación del antipsicótico produce un aumento pro-

gresivo en los niveles plasmáticos alcanzándose los niveles estables a las 6-8 semanas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS AIAP

Aripiprazol mensual²²

Es un AIAP atípico para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.

Eficacia comparada

En el único ensayo comparativo publicado, aripiprazol depot mostró no ser inferior al aripiprazol oral en términos de eficacia. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas a favor del aripiprazol depot en las variables principales del estudio, cambio en las escalas: total PANSS (escala de síntomas positivos y negativos): -2,24 (-4,23 a -0,25), CGI-I (impresión clínica global de mejoría): -0,17 (-0,31 a -0,04) y CGI-S (impresión clínica global de gravedad) y en el tiempo hasta la recaída²³. No hubo diferencias significativas entre la dosis de 400 mg y 300 mg y aripiprazol oral en los resultados de las variables secundarias de: tiempo hasta recaída, proporción de respondedores (estabilizados en la semana 38) y porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión.



Dosis de carga e inicio del tratamiento

Se pueden seguir dos pautas de inicio de aripiprazol de liberación prolongada.

Pautas de inicio de aripiprazol de liberación prolongada	Metabolizadores lentos CYP2D6*	Metabolizadores lentos CYP2D6* y un inhibidor potente de CYP3A4
Una inyección IM de 400 mg 10-20 mg/día oral durante 14 días	Una inyección IM de 300 mg 10-20 mg/día oral durante 14 días	Una inyección IM de 200 mg 10-20 mg/día oral durante 14 días
Dos inyecciones IM de 400 mg 20 mg oral en dosis única	Dos inyecciones IM de 300 mg 20 mg oral en dosis única	No recomendado

(*) Se determina mediante pruebas genómicas que actualmente no se realizan habitualmente en la práctica clínica.

Dosis de mantenimiento

La dosis habitual de mantenimiento es de 400 mg administrados una vez al mes por vía intramuscular.

Ajuste de la dosis de mantenimiento en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores/inductores enzimáticos durante >14 días

	AIAP de aripiprazol 300mg	AIAP de aripiprazol 400mg
Inhibidor potente de CYP2D6 o de CYP3A4	200 mg	300 mg
Inhibidores potentes de CYP2D6 y de CYP3A4	160 mg	200 mg
Inductor de CYP3A4	No usar	No usar

Perfil de efectos adversos

El efecto más frecuentemente observado con aripiprazol es acatisia e inquietud psicomotriz.

Presenta una baja incidencia de otros efectos extrapiramidales, sedación e hipotensión ortostática.

No produce aumento de peso ni síndrome metabólico, no se asocia con hiperprolactinemia ni prolongación del intervalo QTc.

No se aprecia afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos, baja incidencia de efectos anticolinérgicos²².

Farmacocinética y farmacogenómica

El aripiprazol mensual tiene baja solubilidad y presenta una absorción lenta y prolongada. Esta absorción es algo más rápida en el músculo deltoides (4 días hasta pico máximo) que en glúteo (5-7 días). Los niveles estables se alcanzan tras cuatro administraciones.

Los niveles terapéuticos de referencia se sitúan entre 100-350 ng/ml para aripiprazol y 150-500 ng/ml para su metabolito activo (dehidroaripiprazol)²⁴. Las concentraciones que se alcanzan con la administración mensual de 400 mg de aripiprazol son equivalentes a la administración oral de 15-20 mg diarios²⁵.

La exposición al fármaco depende del perfil farmacogenético del CYP2D6, por lo que hay que ajustar la dosis si se conoce que el paciente es metabolizador lento del CYP2D6.

Se espera que en poco tiempo se comercialice en España una nueva presentación como sal de aripiprazol inyectable, aripiprazol lauroxil, que permitirá una posología con duraciones más largas entre dosis²⁶. Actualmente está comercializada en Estados Unidos.

La falta de adherencia a los tratamientos representa un importante factor de riesgo para las recaídas y la ventaja de los AIAP es la mejora de la misma



Flufenazina decanoato²²

Es un AIAP típico para el tratamiento de la esquizofrenia y psicosis paranoide, así como terapia de mantenimiento en pacientes crónicos con dificultades para seguir una pauta oral. No está comercializado en España, por lo que debe importarse desde medicamentos extranjeros.

Dosis de carga e inicio del tratamiento

No necesita dosis de carga. La dosis óptima y la frecuencia de administración debe ajustarse según la clínica del paciente.

Perfil de efectos adversos

Alta incidencia de reacciones extrapiramidales

Pocos efectos sedativos e hipotensores.

Leves efectos anticolinérgicos.

Olanzapina pamoato mensual

Es un AIAP atípico para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral.

Eficacia comparada

Para su aprobación se realizaron dos estudios pivotaes. En el primero se evaluó la eficacia frente a placebo en el tratamiento a corto plazo (8 semanas) de pacientes con síntomas psicóticos agudos²⁷. Se obtuvo una mejora significativa en la puntuación de la escala PANSS. Cabe destacar que en este estudio la suplementación con antipsicóticos orales no estaba permitida. En el segundo estudio se investigó el cambio de olanzapina oral a la forma inyectable en pacientes previamente estabilizados con olanzapina oral²⁸. La variable principal fue la presencia de exacerbaciones medidas por el empeoramiento de los ítems en la escala Positiva de BPRS derivada de la PANSS (BPRS Positive Scale) y el ingreso hospitalario debido al agravamiento de los síntomas psicóticos positivos. El cambio a la forma intramuscular presentó no inferioridad frente a la continuación con la forma oral.

Perfil de efectos adversos²⁹

Síndrome Post-Inyección: La administración intramuscular de olanzapina puede provocar síntomas de sobredosis en forma de somnolencia y confusión. Es muy poco frecuente (<1 de cada 1.000 inyecciones) entre la primera y tercera hora, y menor aún (<1 de cada 10.000 inyecciones) tras 3 horas. Esto obliga a someterse a vigilancia durante 3 horas post administración.

Los efectos más frecuentes son aumento de peso, intolerancia a la glucosa, dislipemia y sedación.

Puede producir hiperprolactinemia y prolongación del intervalo QTc.

Una desventaja de los AIAP es que, debido a su larga vida media, cualquier efecto adverso que aparezca tras su administración, previsiblemente persistirá en el tiempo

Baja incidencia de distonía y discinesia tardía.

En general produce efectos anticolinérgicos transitorios y leves.

Farmacocinética

La presentación de liberación prolongada tiene como principio activo olanzapina pamoato, que por su baja solubilidad forma una suspensión que se disuelve lentamente en el compartimento intramuscular liberando olanzapina. Sin embargo, si la sal entra en contacto directo con la sangre se disuelve rápidamente dando lugar a concentraciones supraterapéuticas que causan síntomas de sobredosis de olanzapina (sedación y/o delirio)^{22,30}. Este hecho conlleva la necesidad de una vigilancia al paciente tras la administración.

Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a los 2-6 días de la administración, con una vida media de 30 días y niveles estables a los 3 meses. Se ha descrito un rango de concentraciones objetivo entre 20-80 ng/ml²⁴.



Dosis de carga e inicio del tratamiento

La dosis inicial de olanzapina depot dependerá de la dosis de olanzapina oral con la que el paciente está estabilizado:

Olanzapina oral	Dosis inicial depot (IM) primeros 2 meses	Dosis mantenimiento depot (IM) (tras 2 meses)
10 mg/día	210 mg / 2 semanas ó 405 mg / 4 semanas	150 mg / 2 semanas ó 300 mg / 4 semanas
15 mg/día	300 mg / 2 semanas	210 mg / 2 semanas ó 405 mg / 4 semanas
20 mg/día	300 mg / 2 semanas	300 mg / 2 semanas

Palmitato de paliperidona mensual, trimestral y semestral²²

Es un AIAP atípico, metabolito activo de risperidona, indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona oral. También puede ser utilizado sin necesidad de estabilización previa con tratamiento oral si el paciente ha tenido respuesta previa a paliperidona o risperidona oral y los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un AIAP.

La presentación trimestral de paliperidona está indicada para aquellos pacientes estabilizados con la presentación mensual, y la semestral para aquellos pacientes estabilizados con la mensual y/o la trimestral.

Eficacia comparada

Para la aprobación de la presentación mensual se realizaron estudios para el tratamiento agudo de la esquizofrenia y para el mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva de la esquizofrenia. En el caso del tratamiento agudo se realizaron cuatro ensayos a corto plazo (9-13 semanas de duración) en pacientes ingresados con recidiva aguda de esquizofrenia en comparación con placebo³¹⁻³⁴. La presentación mensual mostró una reducción significativa en la escala PANSS. En el caso del control de síntomas, se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexible, con un plazo más largo, en el que participaron 849 sujetos adultos no ancianos que cumplían los criterios DSM-IV de esquizofrenia³⁵. Este estudio incluyó una fase abierta aguda de 33 semanas y una fase de estabilización, una fase aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo para observar la recidiva, y una fase de extensión abierta de 52 semanas. El ensayo se suspendió antes de tiempo por motivos de eficacia, dado que se observó un tiempo significativamente más largo hasta la recidiva en los pacientes tratados con paliperidona mensual en comparación con placebo.

La presentación trimestral fue aprobada tras la publicación de dos estudios pivotaes. En el primero se comparó frente a la presentación mensual en un estudio a 48 semanas tras una fase de estabilización de 16 semanas con la presentación mensual³⁶. No se hallaron diferencias ni en la tasa de recaídas ni en los valores de las escalas PANSS, CGI-S y PSP. En el segundo estudio se evaluó la prevención de recaídas en pacientes previamente estabilizados que hubieran recibido paliperidona oral, mensual y una dosis trimestral³⁷. Estos pacientes fueron aleatorizados a seguir con paliperidona trimestral o inyecciones de placebo. El estudio finalizó prematuramente al detectarse una mayor tasa de recaída en el grupo placebo que en los pacientes tratados con paliperidona.

El paso a paliperidona trimestral y semestral se realizará en pacientes estabilizados con la presentación mensual y/o trimestral, y a dosis equivalente adecuada

La formulación semestral fue aprobada con un único ensayo pivotal de no inferioridad en el que se comparó el tiempo hasta recaída y la evolución de la escala PANSS frente a la formulación trimestral en pacientes previamente estabilizados con la formulación mensual (al menos 4 meses) o trimestral (al menos una inyección). Paliperidona semestral demostró la no inferioridad en ambas variables³⁸.

Una revisión sistemática de la colaboración Cochrane³⁹ concluyó que paliperidona y risperidona intramuscular son comparables en eficacia y tolerabilidad. No se dispone de ensayos comparativos frente a otros AIAP⁴⁰.



Dosis de carga e inicio del tratamiento

Paliperidona mensual se inicia con una dosis de 150 mg el primer día de tratamiento y 100 mg una semana después. La tercera dosis debe administrarse un mes después de la segunda dosis de inicio.

El rango de dosis de mantenimiento está entre 25 y 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente.

Paliperidona trimestral y semestral se inician, sin dosis de carga, en la fecha de la siguiente administración de paliperidona inyectable.

Cambio desde otros tratamientos a paliperidona AIAP

Paliperidona oral de liberación prolongada

Paliperidona oral	Paliperidona mensual inyectable
3 mg/día	25-50 mg/mensual
6 mg/día	75 mg/mensual
9 mg/día	100 mg/mensual
12 mg/día	150 mg/mensual

Paliperidona trimestral y semestral

No es necesaria la dosis de carga

Paliperidona mensual inyectable	Paliperidona trimestral inyectable	Paliperidona semestral inyectable
50 mg/mensual	175 mg/trimestral	Sin dosis equivalente
75 mg/mensual	263 mg/trimestral	Sin dosis equivalente
100 mg/mensual	350 mg/trimestral	700 mg/semestral
150 mg/mensual	525 mg/trimestral	1000 mg/semestral

Risperidona bisemanal

No es necesaria la dosis de carga

Risperidona bisemanal inyectable*	Paliperidona mensual inyectable
25 mg / 2 semanas	50 mg/mensual
37,5 mg / 2 semanas	75 mg/mensual
50 mg / 2 semanas	100 mg/mensual

(* En ficha técnica no está descrita la equivalencia de risperidona bisemanal con las presentaciones trimestrales y semestrales de paliperidona.

Perfil de efectos adversos²⁹

Alta incidencia de aumento en los niveles de prolactina.

Puede producir reacciones extrapiramidales, aumento de peso, hipertrigliceridemia e hipotensión ortostática.

Farmacocinética y farmacogenómica

La presentación mensual está formulada como paliperidona palmitato en una suspensión acuosa de nanocristales. Estos cristales se disuelven lentamente y liberan el principio activo desde el día 1, alcanzando las concentraciones máximas plasmáticas a una mediana de 13 días y un estado estacionario a los 8 meses. Pueden producirse diferencias en la absorción dependiendo del lugar de administración, siendo la zona deltoidea la que presenta mejor absorción especialmente en pacientes obesos, por lo que es la zona recomendada⁴¹.

Las presentaciones trimestral y semestral^{42,43} se diferencian de la mensual en que el tamaño de las partículas y el volumen de administración es mayor, lo que ocasiona una liberación más prolongada⁴⁴. La liberación empieza tras el primer día de la administración y continúa entre año y medio y cuatro años. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30-33 días y los valores estables a los 15 meses.

Los niveles terapéuticos objetivo coinciden con los de risperidona: 20-60 ng/mL²⁴ y no se ha encontrado ningún marcador farmacogenético que influya en la respuesta.



Risperidona bisemanal o mensual²²

Es un AIAP atípico o de segunda generación. Se dispone de una presentación bisemanal y otra mensual, ambas indicadas para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos siempre que se haya establecido la tolerabilidad y efectividad con risperidona oral. Con la presentación mensual no es necesaria la estabilización del paciente porque los niveles terapéuticos se alcanzan con sin dosis de carga o refuerzo, estando indicada también en el tratamiento agudo²².

Eficacia comparada

La presentación bisemanal se comparó para su aprobación frente a placebo y frente a risperidona oral en ensayos clínicos de no inferioridad en pacientes estables²². La presentación mensual se comparó frente a placebo en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración en el que se incluyeron pacientes con una exacerbación aguda o recaída de la esquizofrenia. Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en el cambio de puntuación total de PANSS desde el inicio a los 85 días a favor de risperidona mensual⁴⁵.

Dosis de carga e inicio del tratamiento

No necesita dosis de carga.

Prescripción de risperidona de acción prolongada

Cambio a risperidona bisemanal:

No actualmente con risperidona	Considerar estabilización previa con risperidona oral	
Risperidona oral actualmente	≤ 4 mg/día oral	25 mg/ 2 semanas IM
	> 4 mg/día oral	37,5 mg/ 2 semanas IM



Cambio a risperidona mensual:

Nunca risperidona	Ajuste de 14 días con risperidona oral	
Sí risperidona previa pero no actualmente	Ajuste de 6 días con risperidona oral	
Risperidona oral actualmente	<4 mg/ día oral	75 mg/ 4 semanas IM
	≥4 mg/ día oral	100 mg/ 4 semanas IM

Cambio a risperidona mensual desde risperidona bisemanal:

Risperidona bisemanal actualmente	
37,5 mg/ cada 2 semanas IM	75 mg/ 4 semanas IM
50 mg/ cada 2 semanas IM	100 mg/ 4 semanas IM

Perfil de efectos adversos

Aumento frecuente de los niveles de prolactina.

Reacciones extrapiramidales proporcionales a la dosis administrada.

Muy pocos efectos anticolinérgicos.

Aumento de peso y prolongación del intervalo QTc.

Farmacocinética y farmacogenómica

Las dos formulaciones existentes de risperidona inyectable de larga duración difieren en sus características farmacocinéticas, lo que conlleva no solo diferentes posologías sino también diferentes abordajes terapéuticos. En la presentación bisemanal, risperidona está encapsulada en microesferas. El patrón de degradación de estas esferas tiene un pico de liberación en las semanas 4 a 6 postadministración, siendo la liberación de risperidona muy reducida en las semanas anteriores. Por este motivo, es necesaria la suplementación oral durante 8-13 días para asegurar niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico. En esta presentación, los valores estables de concentración se alcanzan a partir de la cuarta administración y se mantienen durante 4-5 semanas tras la última administración⁴⁶.

En el caso de la presentación mensual, risperidona está en suspensión en un polímero que se solidifica en contacto con los tejidos. En esta presentación se produce un pico de liberación de risperidona a las 4-6 horas de la administración, seguido de un segundo pico 10-14 días más tarde. Esto permite no suplementar risperidona de forma oral en el primer periodo de administración. Los valores estables se alcanzan antes de la tercera inyección⁴⁷.

En ambos casos, los niveles terapéuticos objetivo son los mismos que para las formas orales, 20-60 ng/ml de risperidona y su metabolito activo (9-OH-R, paliperidona)²⁴. La mayoría de los estudios farmacocinéticos muestran eficacia en el rango de 20-30 ng/ml para las formas inyectables de risperidona, manteniéndose las concentraciones estables dentro de este rango⁴⁸.

El papel que juega la farmacogenética en la terapéutica de risperidona es discutido⁴⁷. Existen estudios que no muestran diferencias clínicas relevantes según el genotipo del gen CYP2D6 mientras que otros estudios muestran diferentes perfiles de eficacia y seguridad según este gen, responsable de la transformación de risperidona en paliperidona. El Dutch Pharmacogenetics Working Group recoge en sus recomendaciones la necesidad de ajuste de dosis tanto en el fenotipo metabolizador ultrarrápido del CYP2D6 (dosis objetivo de 75 mg IM cada dos semanas) como en los metabolizadores lentos (dosis del 67%-50% de las estándar)⁴⁹. Según los datos del estudio PHARMANAGEN, el 4% de la población navarra presentaría un fenotipo de metabolizador ultrarrápido mientras que el 5% serían metabolizadores lentos⁵⁰.



Zuclopentixol decanoato bisemanal o mensual²²

Es un AIAP típico para el tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica especialmente en pacientes en los que existe dificultad de establecer un cumplimiento por la vía oral.

Dosis de carga e inicio del tratamiento

No necesita dosis de carga. El rango de dosis va de 200 mg a 400 mg con un intervalo de dos o cuatro semanas según la respuesta individual del paciente.

Cambios desde otros tratamientos a zuclopentixol decanoato

Tratamiento previo	Dosis zuclopentixol decanoato	Observaciones
Zuclopentixol oral diario	8 veces la dosis oral cada 2 semanas o 16 veces la dosis oral cada 4 semanas	Mantener zuclopentixol oral a dosis disminuida durante la primera semana
Zuclopentixol acetato IM diario	200-400 mg junto con la última inyección de zuclopentixol acetato y después cada 2 semanas	Zuclopentixol acetato y decanoato pueden mezclarse y administrarse como una única inyección

Perfil de efectos adversos

Efecto sedante marcado al inicio del tratamiento, pero al que se genera rápidamente tolerancia.

El riesgo de hipotensión ortostática es bajo.

Posible riesgo de prolongación intervalo QTc.

Puede producir hiperprolactinemia.

Alta capacidad de producir reacciones extrapiramidales, apenas produce efectos anticolinérgicos²².

Farmacocinética y farmacogenómica

Este AIAP contiene zuclopentixol decanoato disuelto en un vehículo oleoso. Tras su administración intramuscular, los niveles máximos se alcanzan a los 3-7 días con una vida media de 19 días³⁰. Existen guías que recogen la necesidad de realizar ajustes de dosis según el genotipo de CYP2D6. En metabolizadores lentos se recomienda una dosis del 50% de la habitual, en intermedios del 75% de la habitual, mientras que en metabolizadores ultrarrápidos se recomienda vigilar la posible ineficacia del fármaco y aumentar las dosis si es preciso⁵¹.



Tabla 3. Mecanismos de acción de los AIAP^{52,53}.

Antipsicótico	Receptor D2	Receptor 5-HT2A	Receptor M1	Receptor H1	Receptor 5-HT1A	Receptor D1	Receptor D3
Risperidona	++++	++++	++	+++	++++	+±+	+++
Olanzapina	++++	++++	++++	++++	++++	±±±	±±
Paliperidona	++++	++++	++	++	±	±	±
Aripiprazol	±±±	±±±	±	±	+++	±	±
Zuclopentixol	++++	±	±	±±	-	-	-
Flufenazina	++++	-	-	-	-	-	-

D2 Receptor de dopamina. **5-HT2A** Receptor de serotonina. **M1** Receptor muscarínico. **H1** Receptor histamínico.

Los signos "+" indican la afinidad del antipsicótico por el receptor correspondiente, siendo "++++" la mayor afinidad y "+" la menor afinidad. El signo "-" indica que el antipsicótico tiene una afinidad muy baja o nula por el receptor correspondiente. El signo "±" indica que el fármaco presenta agonismo parcial por ese receptor.

Tabla 4. Principales características de los AIAP utilizados en España^{22,54}.

Principio activo	Aripiprazol	Flufenazina	Olanzapina	Palmitato de paliperidona			Risperidona		Zuclopentixol
Presentación	Abilify Maintena®	No comercializado en España	Zypadhera®	Xeplion®	Trevicta®	Byanli®	Risperdal® Consta	Okedi®	Clopixol depot®
Generación	Segunda generación (atípico)	Primera generación (típico)	Segunda generación (atípico)	Segunda generación (atípico)	Segunda generación (atípico)	Segunda generación (atípico)	Segunda generación (atípico)	Segunda generación (atípico)	Primera generación (típico)
Indicación aprobada en ficha técnica	Mantenimiento de la esquizofrenia	Tratamiento y mantenimiento de la esquizofrenia y psicosis paranoide	Mantenimiento de la esquizofrenia	Mantenimiento de la esquizofrenia			Mantenimiento de la esquizofrenia	Esquizofrenia	Esquizofrenia crónica y subcrónica
Estabilización previa con formas orales	Sí	Sí	Sí	Prescindible si respuesta previa a risperidona o paliperidona o síntomas leves o moderados	No procede	No procede	Sí	Sí. Al menos 6-14 días con risperidona si vienen de otro APS dependiendo de respuesta previa a risperidona	Sí
Estabilización previa con formas depot	No procede	No procede	No procede	No procede	Con forma mensual	Con forma mensual (100 ó 150 mg) o Trimestral (350 ó 525 mg)	No procede	No necesaria	No procede
Dosis disponibles por unidad	300 mg y 400 mg	25 mg	210 mg, 300 mg y 405 mg	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg y 150 mg	175 mg, 263 mg, 350 mg y 525 mg	700 mg y 1000 mg	25 mg, 37,5 mg y 50 mg	75 mg y 100 mg	200 mg
Frecuencia de administración	Mensual	Cada 4-6 semanas	Cada 2-4 semanas	Mensual	Trimestral	Semestral	Cada dos semanas	Mensual	Cada 2-4 semanas
Dosis máxima recomendada	400 mg mensual	100 mg cada 4 semanas	300 mg cada 2 semanas	150 mg mensual	525 mg trimestral	1000 mg semestral	50 mg cada 2 semanas	100 mg mensual	400 mg cada 2 semanas
Localización inyección intramuscular	Glúteo o deltoides	Glúteo o deltoides. También se administra vía subcutánea	Glúteo	Glúteo o deltoides	Glúteo o deltoides	Glúteo	Glúteo o deltoides	Glúteo o deltoides	Glúteo
Precauciones	Monitorizar el QTc	Discinesia tardía, Síndrome Neuroleptico Maligno. Monitorizar QTc	Síndrome post-inyección. Monitorizar QTc y prolactina	Monitorizar la prolactina y el QTc			Monitorizar la prolactina y el QTc		Síndrome Neuroleptico Maligno, pacientes con demencia. Monitorizar QTc
Periodo de latencia	Entre 14 y 46 días	Entre 1 y 4 días		Entre 8 y 13 días			Entre 3 y 6 semanas	2 horas	Entre 3 y 7 días
Condiciones de conservación	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Refrigeración (2°-8°C)	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
Coste paciente/año*	3.785 € - 4.101 €	62 € - 234 €	3.563 € - 7.147 €	1.624 € - 3.672 €	1.839 € - 5.117 €	3.372 € - 4.768 €	3.736 € - 5.233 €	3.386 € - 4.021 €	111 € - 429 €

(*) Se ha realizado el cálculo asumiendo dosis de carga.



POBLACIONES ESPECIALES

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia en niños y adolescentes < 18 años de edad para ningún AIAP. No hay datos disponibles.

Población de edad avanzada

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de los AIAP en la población de edad mayor de 65 años.

En pacientes con demencia se ha detectado un aumento de eventos cerebrovasculares.

Todos los AIAP dispensables en oficina de farmacia requieren visado de inspección en mayores de 75 años salvo zuclopentixol.

- Paliperidona y aripiprazol: se recomienda la misma dosis que en adultos jóvenes si la función renal es normal²².

- Olanzapina: no se recomienda a menos que se haya establecido un régimen posológico eficaz y bien tolerado con olanzapina oral, ni en pacientes mayores a 75 años. No suele estar indicada una dosis inicial inferior (150 mg/4 semanas), pero debe ser considerada en personas de 65 años o más cuando los factores clínicos lo requieran²².

- Risperidona mensual: debe establecerse la tolerabilidad a una dosis diaria oral ≥ 3 mg de risperidona antes de su administración. En los ensayos se observó una mayor incidencia de mortalidad en los pacientes de edad avanzada con demencia tratados simultáneamente con furosemida y risperidona. Se deben valorar los riesgos y beneficios de iniciar risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia en tratamiento con furosemida u otros diuréticos potentes, especialmente en situaciones de deshidratación²².

- Risperidona bisemanal: no requiere ajuste de la dosis²².

- Zuclopentixol: deben recibir la dosis inferior del rango²².

Insuficiencia renal (IR)

- Paliperidona: en pacientes con IR leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min), se recomienda iniciar paliperidona mensual con una dosis de 100 mg el día 1 del tratamiento y 75 mg una semana después ambos administrados en el músculo deltoides. La dosis de mantenimiento mensual recomendada es de 50 mg con un rango de 25 a 100 mg, en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual. No está recomendado en pacientes con IR moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min)²².
- Aripiprazol mensual: no es necesario ajustar la dosis²².
- Olanzapina: debe considerarse una dosis de inicio más baja (150 mg cada 4 semanas)²².
- Risperidona mensual: los pacientes con IR leve (aclaramiento de creatinina de 60-89 ml/min) mostraron una exposición similar a los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos para IR moderada o grave²².
- Risperidona bisemanal: no se ha estudiado. Si una dosis oral diaria total de al menos 2 mg es bien tolerada, se puede administrar una inyección de 25 mg cada 2 semanas²².
- Zuclopentixol: no requiere ajuste de dosis²².

Insuficiencia hepática (IH)

- Paliperidona: no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con IH leve o moderada. Dado que no se ha estudiado en IH grave, se recomienda precaución en estos pacientes²².
- Aripiprazol mensual: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con IH leve o moderada. En pacientes que presentan IH grave se recomienda controlar la dosificación cuidadosamente y utilizar preferiblemente la presentación oral²².
- Olanzapina: en IH moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis de inicio debe ser de 150 mg cada 4 semanas y debe aumentarse con precaución. No hay datos en Child-Pugh C²².
- Risperidona bisemanal: no se ha estudiado. Si una dosis oral diaria total de al menos 2 mg es bien tolerada, se puede administrar una inyección de 25 mg cada 2 semanas²².
- Risperidona mensual: no se ha estudiado. Se recomienda confirmar previamente una tolerabilidad de una dosis oral de al menos 3 mg antes del inicio de tratamiento con 75mg.

En caso de deseo de embarazo habría que valorar el beneficio-riesgo del tratamiento con AIAP

- Zuclopentixol: se recomienda una dosificación cuidadosa y, si es posible, determinaciones de los niveles séricos²².

Embarazo

Se recomienda no utilizarlos durante el embarazo si no es estrictamente necesario, dado que no existen datos suficientes. En caso de prescribirlos, los recién nacidos deben estar cuidadosamente controlados porque, en caso de exposición a APS durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de sufrir reacciones adversas entre las que se incluyen síntomas extrapiramidales y/o síndrome de abstinencia, que pueden variar en gravedad y duración después del nacimiento. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos alimentarios.

En el caso de paliperidona trimestral es detectable en plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única²⁷. En el caso de la paliperidona semestral se espera que la exposición plasmática tras una dosis única sea de 4 años²².

Lactancia

Todos los AIAP se excretan por leche materna. No puede excluirse el riesgo en los lactantes por lo que deben evitarse en el periodo de lactancia. Con una administración única de paliperidona trimestral y semestral se ha detectado la exposición hasta 18 meses y 4 años, respectivamente, por lo que los lactantes podrían estar en riesgo incluso si la administración del fármaco es muy anterior a la lactancia.

Fertilidad

Para la mayoría de AIAP no se han observado efectos relevantes en estudios no clínicos y no parecen afectar a la fertilidad según datos de toxicidad reproductiva. Sin embargo, efectos secundarios como el aumento de la concentración de prolactina, galactorrea, amenorrea o



Tabla 5. Pautas de inicio de tratamiento en AIAP mensuales.

AIAP	Dosis carga parenteral	Suplementación oral
Risperidona	No requiere	3 semanas en la presentación bisemanal
Olanzapina	Dosis distinta los 2 primeros meses	No requiere
Paliperidona	Día 1: 150mg Día 8: 100mg	No requiere
Aripiprazol	Día 1: 400mg Día 1: 800mg	Días 1-14: 20mg/día Día 1: 20mg
Zuclopentixol	No requiere	Primera semana
Flufenazina	No requiere	No requiere

disminución de la libido, que son frecuentes en muchos AIAP, pueden tener un impacto negativo sobre la función sexual femenina y/o masculina y la fertilidad.

A modo de resumen, en la siguiente Tabla 5 se especifican las pautas de inicio de tratamiento en AIAP mensuales.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PRESCRIPCIÓN DE AIAP EN NAVARRA

Tras la prescripción del tratamiento por un psiquiatra del SNS-O, el AIAP será administrado por personal de enfermería en los distintos recursos de la Red de Salud Mental de Navarra (RSMNa) o, de manera excepcional, en los centros de Atención Primaria. Las administracio-

nes se registran en la Historia Clínica Informatizada del paciente, pudiendo controlar la asistencia a las citas y garantizando la continuidad del tratamiento prescrito. Los AIAP son dispensados por los Servicios de Farmacia del SNS-O, sin necesidad de ser retirados en la oficina de farmacia.

A continuación, se muestra el número de pacientes (Gráfico 1) así como el número de dosis diarias definida (DDD) (Gráfico 2) de los diferentes AIAP prescritos en Navarra en los últimos 5 años. Se observa una tendencia temporal creciente en la prescripción de APS desde 2018 hasta 2021, pasando a estabilizarse esa cifra en 2022. De forma paralela, se observa un incremento de las DDD durante los 4 primeros años y una reducción en el 2022. El Gráfico 3 muestra el coste anual del primer año de tratamiento.



Gráfico 1. Número de pacientes con prescripción de AIAP (2018-2022).

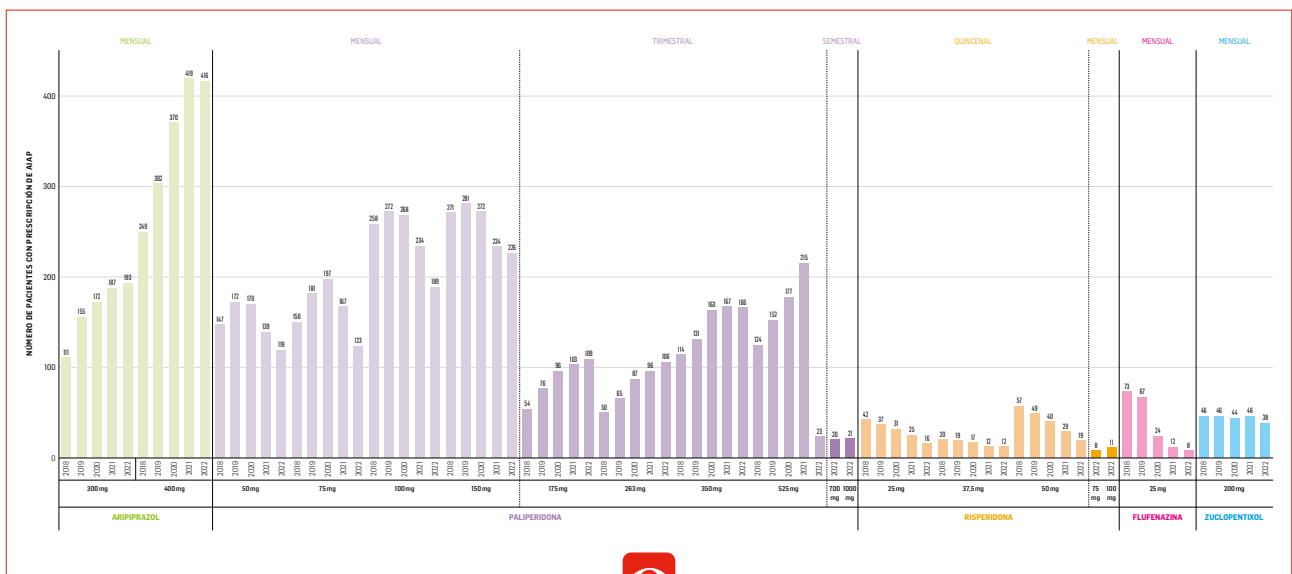


Gráfico 2. Número de dosis diarias definidas (DDD) de los AIAP prescritos (2018-2022).

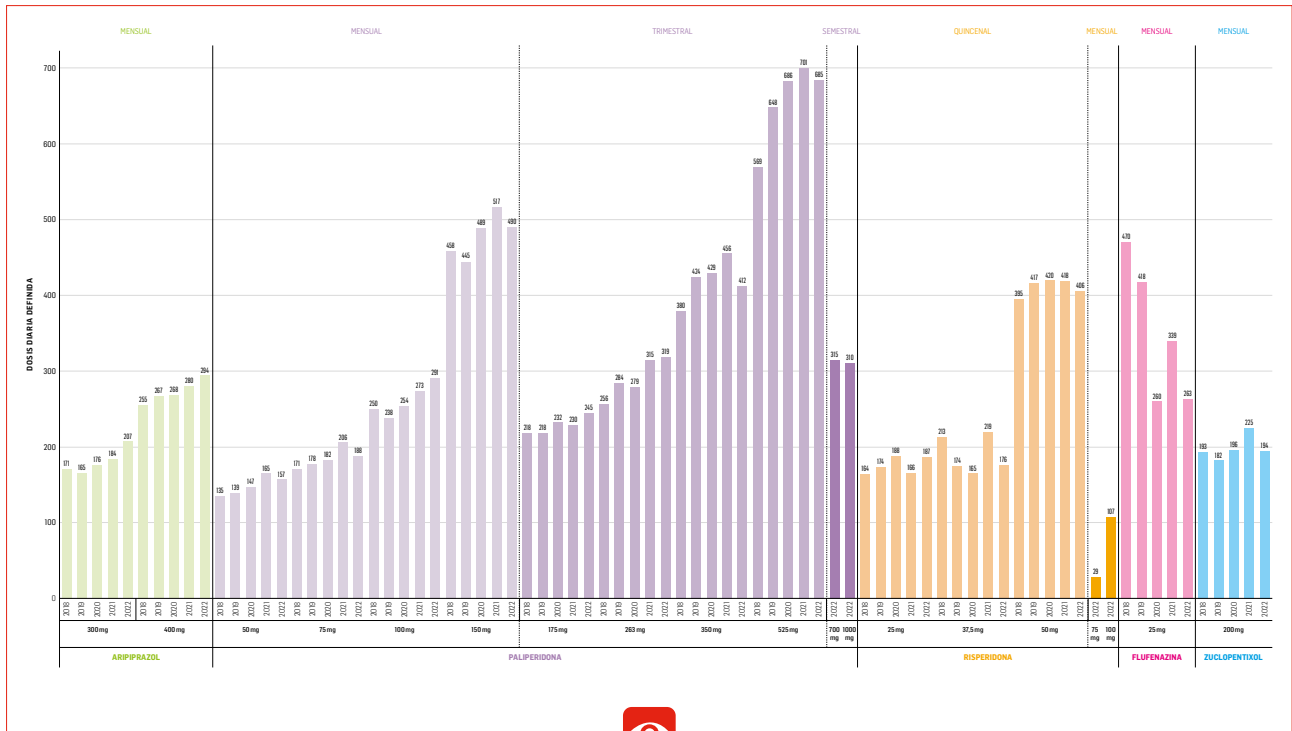


Gráfico 3. Coste anual del tratamiento con diferentes AIAP y dosis según PVL+IVA.



Conclusiones

Los candidatos al uso de AIAP son pacientes con esquizofrenia que han presentado una buena respuesta clínica al tratamiento antipsicótico oral pero que presentan recaídas por falta de adherencia.

Las presentaciones trimestrales y semestrales de paliperidona están indicadas en pacientes clínicamente estables con las formulaciones mensuales o trimestrales, respectivamente. Debe tenerse en cuenta que los AIAP de duración más prolongada, en el caso de aparecer efectos adversos, estos, se mantendrán en el tiempo. Este aspecto es especialmente relevante en relación al deseo gestacional y la planificación de la lactancia.

No se ha establecido la seguridad ni eficacia de los AIAP en menores de 18 años ni en mayores de 65 años.

Aunque presentan efectos adversos comunes, las diferencias entre ellos hacen necesario seleccionar el AIAP adecuado en función del perfil del paciente y sus comorbilidades.

Se está empezando a explorar el papel de la monitorización de niveles terapéuticos en los AIAP y la necesidad de establecer pautas individuales que aseguren la eficacia y la seguridad.

Bibliografía

1. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):94-103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp130>
2. American Psychiatric Association. *The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. Third Edition. American Psychiatric Association Publishing; 2020. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>
3. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X)
4. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
6. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
7. FDA Guidance for Industry ICH E14. E14 Clinical Evaluation of QT / QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non Antiarrhythmic Drugs Questions and Answers (R1). 2017;(June):1-15. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/E14-Clinical-Evaluation-of-QT-QTc-Interval-Prolongation-and-Proarrhythmic-Potential-for-Non-Antiarrhythmic-Drugs.pdf>
8. Jibson M. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. UpToDate. Waltham, MA: Post TW (Ed), UpToDate. Accessed March 26, 2023. [https://www.uptodate.com/na-cdib.a17.csinet.es/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects/print?search=antipsic\[\"o\"\]&source=search_result&selectedTitle=3\\$sim\\$143&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/na-cdib.a17.csinet.es/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects/print?search=antipsic[\)
9. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014;5:43-62. <https://doi.org/10.2147/PROM.S42735>
10. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):200-218. <https://doi.org/10.1177/2045125312474019>
11. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1542-1550. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1008>
12. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13:50. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-50>
13. Bernardo M, Cañas F, Herrera B, García Dorado M. Adherence predicts symptomatic and psychosocial remission in schizophrenia: Naturalistic study of patient integration in the community. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10(3):149-159. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.04.001>
14. Excellence NI for C. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. *NICE guidelines*. Published online 2014.



15. García-Herrera J, Hurtado Lara M, Quemada González C, et al. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. *Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental Plan Integral de Salud Mental Servicio Andaluz de Salud*. Published online 2019.
16. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th edition. Wiley; 2019.
17. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):387-404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0)
18. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
19. Ministerio de Sanidad, España. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia). Nomenclátor de Facturación de MARZO -2023. Published March 2023. Accessed March 26, 2023. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do>
20. Comisión de Farmacia de Salud Mental. *Uso Racional de Medicamentos En La Red de Salud Mental de Navarra: Utilización de Antipsicóticos Inyectables de Acción Prolongada (AIAP)*. Gerencia de Salud Mental de Navarra; 2013:17. Accessed March 26, 2023. <https://gcsalud.admon-cfnavarra.es/Salud02/SaludMental/Red/ServiciosRed/ServicioFarmacia/Documents/USO%20RACIONAL%20DE%20ANTIPSICOTICOS%20INYECTABLES%20DE%20LARGA%20DURACION.pdf>
21. Arango C, Baeza I, Bernardo M, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019;12(2):92-105. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.03.006>
22. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fichas Técnicas. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
23. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofía de Córdoba. Aripiprazol en esquizofrenia y episodios maníacos en trastorno bipolar. Accessed June 7, 2023. https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/aripiprazol.pdf
24. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(01/02):9-62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
25. Raoufinia A, Peters-Strickland T, Nylander AG, et al. Aripiprazole Once-Monthly 400 mg: Comparison of Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Deltoid Versus Gluteal Administration. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(4):295-304. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw116>
26. Walthan, MA. Alkermes, INC. ARISTADA(r) (aripiprazol lauroxil) extended-release injectable suspensio, for intramuscular use [prescribing information]. Published online 2020.
27. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Olanzapine Long-Acting Injection in Acutely Ill Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):790-799. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0512>
28. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine Long-Acting Injection: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia. *AJP*. 2010;167(2):181-189. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.07081221>
29. Rojo, Amaya. Guía de utilización de antipsicóticos. Accessed March 19, 2023. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/guiaantipsicoticos/GUIAUTILIZACIONANTIPSICOTICOS.pdf?ts=20210620172034>
30. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021;35(1):39-59. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00779-5>
31. Gopal S, Hough DW, Xu H, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *International Clinical Psychopharmacology*. 2010;25(5):247-256. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32833948fa>
32. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A Controlled, Evidence-Based Trial of Paliperidone Palmitate, A Long-Acting Injectable Antipsychotic, in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 2010;35(10):2072-2082. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.79>
33. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(3):235-244. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dd3103>
34. Kramer M, Litman R, Hough D, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharm*. 2010;13(05):635-647. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990988>
35. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2010;116(2-3):107-117. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.026>
36. Mathews M, Pei H, Savitz A, et al. Paliperidone Palmitate 3-Monthly Versus 1-Monthly Injectable in Patients With Schizophrenia With or Without Prior Exposure to Oral Risperidone or Paliperidone: A Post Hoc, Subgroup Analysis. *Clin Drug Investig*. 2018;38(8):695-702. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0647-z>
37. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0241>
38. Najarian D, Sanga P, Wang S, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Study Comparing Paliperidone Palmitate 6-Month Versus the 3-Month Long-Acting Injectable in Patients With Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(3):238-251. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab071>



39. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD008296. Published 2012 Jun 13. doi:10.1002/14651858.CD008296.pub2
40. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud y Familia, Junta de Andalucía. *Guía de Práctica Clínica Para El Tratamiento de La Psicosis y Esquizofrenia. Manejo En Atención Primaria y En Salud Mental.*; 2019.
41. Helland A, Syrstad VEG, Spigset O. Prolonged Elimination of Paliperidone After Administration of Paliperidone Palmitate Depot Injections. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(1):95-96. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000240>
42. EMA. Byanli(R) EPAR Assesment report variation. Accessed March 17, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/byanli-h-c-5486-x-02-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
43. Sedo, Kurt. 2021. Global Drug Delivery & Formulation Report. Part 2: Notable Drug Delivery and Formulation Product Approvals and Technologies of 2021. Accessed March 17, 2023. <https://drug-dev.com/wp-content/uploads/2022/05/2021-Global-Report-Part-2.pdf>
44. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(3):330-339. <https://doi.org/10.1002/jcph.597>
45. Correll CU, Litman RE, Filts Y, et al. Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM® in schizophrenic patients with an acute exacerbation. *npj Schizophr.* 2020;6(1):37. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-00127-y>
46. Lee LHN, Choi C, Collier AC, Barr AM, Honer WG, Procyshyn RM. The Pharmacokinetics of Second-Generation Long-Acting Injectable Antipsychotics: Limitations of Monograph Values. *CNS Drugs.* 2015;29(12):975-983. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0295-2>
47. Toja-Camba FJ, Gesto-Antelo N, Maroñas O, et al. Review of Pharmacokinetics and Pharmacogenetics in Atypical Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):935. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070935>
48. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. *Neuropharmacology.* 2020;168:107656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.033>
49. Dutch Pharmacogenetics Working Group. Annotation of DPWG Guideline for risperidone and CYP2D6. Accessed March 17, 2023. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451257/guidelineAnnotation/PA166104943>
50. Beloqui JJ et al. Caracterización farmacogenética integral mediante secuenciación de exoma completo en pacientes con enfermedad intestinal. In: *Libro de Comunicaciones. 65 Congreso SEFH. Barcelona.*; 2020.
51. The Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group. DPWG guidelines May 2020 update. https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/DPWG_May_2020.pdf
52. Usall, Judith, Rubio, Elena, Santos, Ángeles. Guía práctica de actuación farmacéutica en pacientes con trastorno mental y uso de fármacos antipsicóticos. Accessed April 30, 2023. <https://www.cacof.es/wp-content/uploads/2019/07/GUIA-PRACTICA-PARA-FARMACEUTICOS-Andalucia.pdf>
53. Bobes, Julio. Tratamiento antipsicótico. Accessed April 30, 2023. <https://areapsiquiatria.unioviado.es/wp-content/uploads/2019/03/Tratamiento-antipsico%CC%81tico-1.pdf>
54. Consejo General de Colegio de Farmacéuticos. Bot Plus Navarra. Accessed March 16, 2023. <http://botplus.admoncfnavarra.es/botplus.aspx>





Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

sinfomed@navarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

M^a Teresa Acín Gericó

Paula Aldave Cobos

Natalia Alzueta Istúriz

M^a Jose Ariz Arnedo

Gabriela Elizondo Rivas

Patricia García González

Ruth González Santo Tomás

Oihane Goñi Zamarbide

Miguel Ángel Imizcoz Zubicaray

Leire Leache Alegria

Marta Marín Marín

Yolanda Martínez Cámara

Iván Méndez Lopez

Andrea Rodríguez Esquíroz

Luis Carlos Saiz Fernandez

Lorea Sanz Álvarez

Bianka Tirapu Nicolás

EDITOR

Javier Garjón Parra