



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ARIPRAZOL_IM_DEPOT/V1/17032015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de aripiprazol IM depot (Abilify Maintena[®])

Fecha de publicación: 17 de marzo de 2015

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que se expresa en forma de funciones mentales anormales y comportamiento disruptivo. Según los criterios DSM-5 (última edición de Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder) (1) los síntomas más característicos son ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y presencia de síntomas negativos. Su diagnóstico exige que algunos de estos síntomas sean persistentes (duración mínima superior a 1 mes), con signos de perturbación ya sea en forma activa, residual o prodrómica durante al menos 6 meses y que exista una disfunción social/ocupacional durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración. Otros síntomas clínicos que también pueden estar presentes son, entre otros, el déficit de funcionamiento cognitivo y las alteraciones del estado de ánimo.

Su prevalencia es del orden del 0,45%, con escasas variaciones entre países. La incidencia anual de esquizofrenia es alrededor de 15 por 100.000, y el riesgo de desarrollar la enfermedad durante la vida es del 0,7% (2). En estudios realizados en España, se estima una prevalencia de 3,0 por 1.000 habitantes/año en varones y 2,86 en mujeres (3). Los síntomas de esta alteración suelen comenzar entre los 18 y 25 años en los hombres y entre los 25 y 35 años en las mujeres. Las formas de comienzo tardío, por encima de los 40 años, son muy poco frecuentes. Según la Organización Mundial de la Salud existen entre 24 y 25 millones de personas con esquizofrenia (4).

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia mueren 12-15 años antes que la media de la población, diferencia que se ha incrementado en décadas recientes (5). Aunque algunas muertes son por suicidio, la razón principal de este incremento en la mortalidad se ha atribuido al estilo de vida, al desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares y a la mayor incidencia de trastornos metabólicos.

La esquizofrenia es un trastorno complejo de curso variable en el que la remisión completa es muy difícil. Existen formas recurrentes, caracterizadas por múltiples episodios psicóticos con presencia de periodos de relativa estabilidad durante los que suelen evidenciarse diferentes niveles de deterioro (síntomas negativos, deterioro cognitivo, deterioro funcional); en algunos casos, se puede alcanzar la remisión clínica entre episodios. En otras ocasiones, el curso es continuo de forma que siempre existen síntomas con una intensidad clínicamente relevante (DSM-5). El índice de recaídas anuales (definido como el empeoramiento de los síntomas o la rehospitalización) puede llegar al 40-50%; su prevención representa uno de los principales objetivos terapéuticos.

Los fármacos antipsicóticos constituyen el eje central del tratamiento de la esquizofrenia. Han demostrado su eficacia sobre los síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, trastornos formales del pensamiento) y la reducción de la tasa de recaídas. Sin embargo,

carecen de eficacia demostrada sobre otros síntomas, como los síntomas negativos primarios y los síntomas cognitivos (6).

La cuestión de qué antipsicótico debería ser el preferido para el tratamiento de la esquizofrenia es controvertida. Desde su aparición, los antipsicóticos de segunda generación (risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, ziprasidona, aripiprazol) han ido desplazando a los de primera generación (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, zuclopentixol, pipotiazina, clotiapina, entre otros) aunque ambos grupos están recomendados en el tratamiento de esta enfermedad. En general, se considera que los antipsicóticos de segunda generación son más eficaces en algunos síntomas y producen menos efectos secundarios extrapiramidales, pero más de tipo metabólico. Sin embargo, los resultados de varios estudios han demostrado que cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente (7-9). Estudios recientes demuestran que a pesar de la utilización preferente de los antipsicóticos de segunda generación, las tasas de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia continúan incrementándose en relación con su perfil de efectos adversos (10). De hecho, tanto los fármacos de primera como de segunda generación están recomendados en el tratamiento de la esquizofrenia.

Entre los principales factores de riesgo de recaída en la esquizofrenia está la falta de adherencia al tratamiento. Los efectos adversos y la falta de conciencia tanto de la enfermedad como de la necesidad de tratamiento condicionan el bajo cumplimiento de estos pacientes.

La introducción de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada o antipsicóticos depot generó ciertas expectativas de cara a mejorar el cumplimiento de la prescripción. Sin embargo, hay evidencias contradictorias de que la utilización de antipsicóticos depot represente una ventaja en relación con antipsicóticos orales en el nivel de adherencia al tratamiento a largo plazo (11, 12) o en la prevención de recaídas (13). En algunos estudios sólo se demuestra una mejora de la adherencia a corto plazo, no objetivándose diferencias entre preparados orales y depot a partir de la 12ª semana. Únicamente administrados en el contexto de programas específicos de adherencia al tratamiento mejoran el grado de cumplimiento. El tratamiento con antipsicóticos inyectables depot debe ser considerado como una alternativa cuando sea una opción terapéutica preferida por el paciente respecto al tratamiento oral y cuando existan dificultades de adherencia al tratamiento (11, 14).

Actualmente los antipsicóticos inyectables de larga duración disponibles en España son: flufenazina decanoato, olanzapina pamoato, paliperidona palmitato, pipotiazina palmitato, risperidona de liberación prolongada y zuclopentixol decanoato. No se dispone de evidencia que permita recomendar la utilización de un determinado antipsicótico depot frente a otro en cuanto a su eficacia clínica ni en las tasas de discontinuación (15). Por otro lado, y dado que generalmente se administran a los pacientes una vez estabilizados con la formulación oral correspondiente, la elección del antipsicótico oral de inicio será determinante y deberá seguir las recomendaciones de las guías clínicas (11, 14, 16).

Finalmente, respecto al uso cada vez más frecuente de las formulaciones depot en asociación a antipsicóticos orales (politerapia antipsicótica) debe señalarse la falta de evidencia que sustente su utilidad junto con los riesgos derivados de su empleo, asociados a un mayor grado de incumplimiento y riesgo de interacciones, al incremento de efectos adversos, de disfunción cognitiva y mortalidad.

ARIPIPRAZOL IM DEPOT (ABILIFY MAINTENA®)

Abilify Maintena contiene aripiprazol en una formulación depot que libera 300 mg ó 400 mg por vial tras su administración intramuscular (IM) en el glúteo. Está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos estabilizados con aripiprazol oral (17-19).

Se recomienda administrar 400 mg en el glúteo en una sola dosis mensual. La primera dosis debe complementarse con aripiprazol oral (10-20 mg) durante 14 días. En función de la tolerabilidad individual puede reducirse la dosis a 300 mg mensuales. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y con insuficiencia renal no requieren ajustes de dosis. No se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes \geq de 65 años. Es necesario ajuste de dosis en pacientes que estén tomando de forma concomitante (por más de 14 días) inhibidores potentes CYP3A4 o CYP2D6 y/o inductores de CYP3A4.

Farmacología

El mecanismo de acción del aripiprazol se considera mediado por la combinación de un agonismo parcial (agonismo/antagonismo) de los receptores de dopamina (D2) y serotonina (5-HT1A) y antagonismo en los receptores 5-HT2A.

Tras la administración IM de la formulación depot, aripiprazol se libera lentamente a la circulación sistémica debido a la baja solubilidad de sus partículas. La concentración máxima en estado estacionario se alcanza entre los 5-7 días. Su semivida de absorción es de 28 días y su semivida de eliminación es de 46,5 días para la dosis de 400 mg y 29,9 días para la de 300 mg.

Eficacia

La eficacia de esta formulación está sustentada en el estudio 31-07-247, un ensayo de no inferioridad en el que se evaluó la eficacia y seguridad de aripiprazol IM depot frente a la administración de aripiprazol oral en pacientes previamente estabilizados con aripiprazol oral. De forma complementaria se evaluó la eficacia de la formulación IM depot frente a placebo (estudio 31-07-246).

La elección de la dosis estuvo determinada por los resultados de los estudios farmacocinéticos, en los que la administración de 400 mg IM depot alcanzó concentraciones plasmáticas valle equivalentes a las que se obtuvieron tras la administración oral de 10 mg (la menor dosis eficaz en esquizofrenia). La dosis de 300 mg alcanzó concentraciones de aripiprazol demasiado bajas para poder considerarla una dosis de inicio adecuada, aunque se incluyó en el ensayo clínico pivotal en el que se evaluó un régimen de dosis flexible.

Tanto el estudio 31-07-247 como el 31-07-246 incluyeron pacientes de 18-60 años con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del DSM-IV-TR, historia de enfermedad de al menos 3 años antes del cribado y antecedentes de exacerbación sintomática con la interrupción o retirada del tratamiento antipsicótico, que estuvieran tratados en el momento del ensayo con uno o más antipsicóticos (salvo clozapina), que en opinión del investigador requirieran tratamiento antipsicótico crónico y pudieran beneficiarse de aripiprazol IM depot.

Se excluyeron entre otros, a los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos (trastorno esquizoafectivo, depresión, trastorno bipolar, delirio, demencia u otros trastornos cognitivos), pacientes con un riesgo significativo de suicidio o comportamiento violento, aquellos en tratamiento con un medicamento que interfiriera con los citocromos CYP3A4 y CYP2D6; en tratamiento concomitante con antidepresivos, otros antipsicóticos o estabilizadores del ánimo más allá de la fase de cribado, a los que recibieron terapia electroconvulsiva en los 6 meses previos y aquellos que no pudieron estabilizarse con aripiprazol oral.

El estudio pivotal consistió en una fase de selección y 2 fases de tratamiento previas a la aleatorización: fase de conversión (de 4 a 6 semanas) en la que los pacientes cambiaron su antipsicótico previo por aripiprazol oral y fase de estabilización (de 8 a 28 semanas). Se consideraron estabilizados los pacientes ambulatorios que durante 8 semanas consecutivas mantuvieran una puntuación en la escala PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) total ≤ 80 ; ausencia (PANSS ≤ 4) de los síntomas psicóticos desorganización conceptual, suspicacia, conducta alucinatoria, contenido inusual del pensamiento; una calificación de “moderadamente enfermo” en la impresión clínica global de gravedad (CGI-S ≤ 4), y puntuación “leve” en la escala de impresión clínica global de la gravedad de suicidio (CGI-SS).

A partir de ahí, los pacientes se aleatorizaron siguiendo un diseño doble ciego a uno de los tres grupos de tratamiento: 1) aripiprazol IM depot 400 mg cada 4 semanas (con opción a bajar a 300 mg); 2) aripiprazol IM depot 50 mg cada 4 semanas (con opción a reducir la dosis a 25 mg), brazo incluido como placebo (pseudoplacebo) para evaluar la sensibilidad del diseño de no inferioridad y 3) aripiprazol oral 10-30 mg. La duración de esta fase fue de 38 semanas. Los pacientes asignados a la formulación IM recibieron tratamiento complementario con aripiprazol oral las dos primeras semanas.

El estudio incluyó un total de 662 pacientes (265 en el brazo de aripiprazol IM depot 400 mg, 266 en aripiprazol oral 10-30 mg y 131 en aripiprazol IM depot 50 mg), con una media de edad de 41,2 años, en su mayoría varones (61,3%; 43% > 45 años) y de raza caucásica (58,5%). En el momento de la aleatorización (fase de mantenimiento), todos estaban en régimen ambulatorio y la puntuación de la escala global PANSS era 57,1 puntos; la puntuación media en la escala CGI Severity fue de 3,1 puntos y de la CGI-SS, de 1,0 puntos.

La evaluación primaria de la eficacia se realizó a las 26 semanas de la aleatorización y la medida principal fue la proporción de sujetos con recaída inminente en la fase de mantenimiento. Se definió recaída inminente por la presencia de alguno de los siguientes criterios: 1) Impresión Clínica Global (CGI-I) ≥ 5 (mínimamente peor), con incremento (> 4) en alguno de los siguientes síntomas psicóticos de la escala PANNS: desorganización conceptual, suspicacia, conducta alucinatoria o contenido inusual del pensamiento, o una puntuación ≥ 4 en la combinación de los 4 síntomas desde el momento de la aleatorización; 2) hospitalización (incluso parcial) por empeoramiento de los síntomas psicóticos; 3) Puntuación de 4 ó 5 en parte 1 de la escala de gravedad del suicidio de la Impresión Clínica Global y/o 6 ó 7 en la Parte 2 y 4) Conducta violenta.

La comparación fundamental se estableció entre el aripiprazol 400/300 mg IM depot y oral 10-30 mg, de acuerdo a una hipótesis de no inferioridad (estimando una proporción de recaídas inminentes del 18% en el brazo control y un margen de no inferioridad de 11,5%). Asimismo se estableció una comparación de superioridad con respecto a la dosis baja de la formulación IM depot (que actuó como pseudoplacebo), asumiendo una diferencia del 17% entre ambos brazos.

A las 26 semanas 7,12% de los pacientes tratados con 400/300 mg IM depot cumplieron criterios de recaída frente a 7,76% de los tratados con aripiprazol oral (diferencia -0,64; IC95% -5,26; 3,99) y 21,80% de los tratados con 50 mg IM depot (diferencia -14,68%; IC 95% -23,09;-6,27).

No se observaron diferencias en el tiempo hasta la recaída entre las dos formulaciones activas, siendo superior al alcanzado por la dosis de 50/25 mg IM depot.

Además del riesgo de recaída, en el estudio pivotal se evaluaron otros aspectos:

- la proporción de respondedores fue del 89,8% (400/300 mg IM depot), 89,4% (aripiprazol oral) y 75,2% (50/25 mg IM depot). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos primeros grupos, pero sí entre aripiprazol IM depot 400/300 mg y 50/25 mg.
- porcentajes de pacientes que alcanzaron la remisión 48,8% (400/300 mg IM depot), 53,2% (aripiprazol oral) y 59,7% (50/25 mg IM depot) respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos.
- la tasa de abandonos fue de 25,3% (400/300 mg IM depot), el 32,7% (aripiprazol oral) y 53,4% del (50/25 mg IM depot).
- escala PANNS:
 - la diferencia en la puntuación total con respecto al valor basal fue de -1,66; 0,58 y 3,08 para 400/300 mg IM depot, aripiprazol oral y 50/25 mg IM depot respectivamente ($p < 0,05$ respecto al tratamiento oral y la dosis baja).
 - las diferencias en la escala de síntomas positivos fueron -0,12; 0,52 y 1,46 (diferencias significativas con respecto a la dosis baja).
 - en la escala de síntomas negativos las diferencias fueron de -0,74; -0,15 y -0,19 (diferencias no significativas).
- se observaron diferencias significativas en la CGI-I (Impresión Clínica Global de Mejoría) y en la CGI-S con respecto a la formulación oral y la dosis baja.

En el estudio 31-07-246 además de la fase de cribado, la fase de conversión del antipsicótico que estuviera recibiendo previamente el paciente a aripiprazol oral (de 4 a 6 semanas) y la fase de estabilización oral (10-30 mg/d, duración de 4 a 12 semanas), hubo una fase posterior de estabilización con aripiprazol IM depot de 12 a 36 semanas de duración con 400 mg cada 4 semanas (con opción a 300 mg en caso necesario). Una vez finalizada esta fase, los pacientes fueron aleatorizados a recibir aripiprazol IM depot o placebo durante 52 semanas.

Se incluyeron 403 pacientes, 269 en el brazo de aripiprazol IM depot, 134 en el de placebo. El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar y la variable principal consistió en el tiempo hasta la recaída inminente durante el periodo de doble ciego que fue significativamente más corto para los pacientes del grupo placebo ($p < 0,0001$). Asimismo, a lo largo del estudio, se observó que la tasa de recaídas fue menor con aripiprazol IM que con placebo. Los resultados finales indicaron que los pacientes con placebo tenían un riesgo 5,03 (IC95% 3,158; 8,018) veces superior de experimentar una recaída inminente.

Seguridad

Durante el desarrollo clínico de esta nueva formulación un total de 1624 sujetos recibieron aripiprazol IM depot, de los cuales 1539 recibieron 400/300 mg, 995 recibieron tratamiento durante 6 meses (7 inyecciones), 784 fueron tratados durante 1 año (13 inyecciones) y 244 durante 2 años (26 inyecciones).

El perfil de seguridad de la formulación depot ha demostrado ser inferior al de la formulación oral en la incidencia de síntomas extrapiramidales, leucopenia y en los acontecimientos relacionados con el lugar de inyección (dolor, eritema, induración, hinchazón). En los ensayos doble ciego se comunicó una mayor frecuencia de síntomas extrapiramidales con la formulación IM depot (300-400 mg) en pacientes en mantenimiento que con aripiprazol oral (18,4% vs 11,7%), siendo acatisia (8,2%) y parkinsonismo (6,9%) los más frecuentes. La incidencia de leucopenia fue casi tres veces superior

en los pacientes que recibieron aripiprazol IM depot 300-400 mg (2,3%) que con la formulación oral 10-30 mg (0,8%).

En el resto de efectos adversos el perfil de seguridad de ambas formulaciones fue comparable. No se observaron diferencias relevantes en el riesgo de suicidio, convulsiones, ortostasis (mareo, hipotensión ortostática, síncope) o parámetros de laboratorio, a excepción de la mencionada leucopenia. Entre los efectos adversos más frecuentes ($>5\%$) se detectaron aumento de peso, acatisia, insomnio y dolor en el lugar de inyección. Asimismo son frecuentes ($\geq 1\%$) agitación, ansiedad, trastornos extrapiramidales, temblor, discinesia, sedación, somnolencia, mareo, cefalea, sequedad de boca, rigidez musculoesquelética, disfunción eréctil, induración en el punto de inyección, fatiga, incremento de la CPK, diabetes mellitus, disminución de peso. La incidencia de los efectos adversos aumentó con la duración de la exposición.

Entre los acontecimientos más graves se notificaron un caso de síndrome neuroléptico maligno durante el desarrollo en un sujeto que recibió aripiprazol IM depot 50 mg/25 mg y un caso de priapismo en el grupo de aripiprazol 400/300 mg que necesitó hospitalización. Por todo ello, se llevará a cabo un seguimiento post comercialización de la leucopenia, de los efectos extrapiramidales y el síndrome neuroléptico.

DISCUSIÓN

Aripiprazol IM depot está destinado al tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia cuando se ha alcanzado la estabilización de los síntomas con aripiprazol oral. La eficacia y seguridad de este producto están en parte sustentadas por los datos de las formulaciones de liberación inmediata autorizadas desde el año 2004.

El desarrollo clínico del medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia muestra una eficacia equivalente a la observada con la formulación oral a las dosis autorizadas. En el período de seguimiento de 6 meses, alrededor del 7% de los pacientes tratados con ambos tratamientos tuvieron una recaída, con una diferencia entre ambos grupos de -0,6% a favor de la formulación IM depot (IC95% -5,26; 3,99%). No hubo diferencias en el momento de la aparición de las recaídas. Cabe decir que durante el estudio se produjeron menos recaídas de las estimadas a priori, hecho atribuido a la edad de los pacientes (algo mayor de la esperada) y al largo tiempo de estabilización oral. No obstante, el hecho de que ambos tratamientos activos fueran superiores a la dosis subterapéutica de aripiprazol IM depot apoya los resultados obtenidos. Asimismo, las medidas secundarias de eficacia relacionadas con la tasa de respuesta, estabilización así como la mejoría de las escalas PANSS y medidas globales de eficacia, fueron consistentes con los resultados de la variable primaria.

El aripiprazol IM depot no ha sido evaluado frente a otros antipsicóticos depot por lo que se desconoce si podría aportar algún beneficio respecto a las demás opciones ya establecidas. Se desaconseja su uso como parte de un régimen combinado de antipsicóticos, salvo en formas de esquizofrenia resistentes en las que se podría asociar a clozapina siempre y cuando la primera opción recomendada, clozapina en monoterapia, no haya logrado una respuesta satisfactoria (20, 21).

Aripiprazol IM depot está indicado en aquellos pacientes previamente estabilizados con aripiprazol oral, por lo que su utilización estará condicionada al antipsicótico seleccionado al inicio del tratamiento. En este sentido, es fundamental tener en cuenta las recomendaciones de las principales guías terapéuticas (11, 14, 16, 22), así como que, de manera general, aripiprazol oral no se considera tratamiento de elección en este tipo de pacientes.

El paso de la formulación oral a la depot quedará limitado a los pacientes en los que debido a la falta de cumplimiento terapéutico y al riesgo potencial de recaída, el aripiprazol por vía oral no es una opción idónea, siempre que se administre en el contexto de un programa específico de adherencia terapéutica.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos relacionados con el lugar de inyección representan un inconveniente respecto a la administración oral. El incremento tanto de los síntomas extrapiramidales como de los casos de leucopenia observados con la formulación depot podría representar un riesgo potencial añadido, por lo que se monitorizarán a largo plazo. Asimismo, también se realizará seguimiento de los acontecimientos adversos menos frecuentes ya que, debido al número limitado de pacientes estudiados, es posible que efectos adversos de baja incidencia no hayan sido detectados.

CONCLUSIÓN

Aripiprazol IM depot, al igual que otras formulaciones depot, está destinado a pacientes con esquizofrenia en los que el tratamiento crónico con la forma oral no es una opción idónea por la falta de cumplimiento terapéutico y riesgo potencial de recaída, siempre que se administre en el contexto de un programa específico de adherencia terapéutica. La valoración del aripiprazol como tratamiento oral deberá considerar las posibles alternativas de acuerdo a las recomendaciones de las guías terapéuticas, si bien, de manera general, aripiprazol oral no es tratamiento de elección en la esquizofrenia.

Aripiprazol depot ha demostrado una eficacia similar a la observada con la formulación oral a las dosis autorizadas. No se dispone de comparaciones directas frente a otros antipsicóticos depot.

Los efectos adversos en el lugar de administración y algunas incertidumbres respecto a su seguridad representan sus principales limitaciones respecto a la formulación oral.

Debe señalarse la falta de evidencia que sustenta el uso de asociaciones antipsicóticas, junto con los riesgos derivados de dichas asociaciones (mayor grado de incumplimiento, riesgo de interacciones, incremento de efectos adversos, disfunción cognitiva y mortalidad).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

El coste de aripiprazol depot es el doble o el triple, dependiendo de la dosis utilizada, que el del aripiprazol oral. En comparación con otros depot, aripiprazol tiene un coste muy superior a flufenazina depot y a zuclopentixol depot y menor que risperidona y paliperidona, salvo cuando estos últimos se utilizan a dosis bajas.

REFERENCIAS

1. Tandon R, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophr Res 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
2. Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology." Schizophr Res 2008; 102(1-3): 1-18
3. Ayuso-Mateos, J.L. et al. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. Schizophrenia Research. 2006; 86, 194-201

4. Julio C. Martín García-Sancho (coordinador) Guia Práctica Clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Subdirección de Salud Mental. Servicio Murciano de Salud. Junio, 2009. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_443_Esquizofrenia_Murcia.pdf
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 2007; 64(10): 1123-31.
6. Davis JM1, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60 (6) 553-64.
7. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatment meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951.62.
8. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22; 353 (12): 1209-23.
9. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry. 2006; 63: 1079-1087.
10. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68:899-907.
11. Kreyenbuhl J, Buchanan R, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull 2010;36:94-103.
12. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. J Clin Epidemiol. 2013; 66(8 Suppl):S37-41.
13. Kishimoto T1, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. Schizophr Bull. 2014; 40 (1): 192-213.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
15. Olfson M1, Marcus SC, Ascher-Svanum H Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone. Schizophr Bull. 2007;33(6):1379-87.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), National Clinical Practice Guideline Number 82. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg82>
17. Clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. CHMP/40072/2010 Rev. 1 October 2012. Disponible en:



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf

18. Ficha Técnica de Abilify Maintena, disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf

19. EPAR de Abilify Maintena, disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002755/WC500156105.pdf

20. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, et al. Advantages and disadvantages of combinatio treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. Eur Neuropsychopharmacol. 2009 Jul;19 (7): 520-32.

21. Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic. Therapy in Patients with Schizophrenia: Systematic Review. CADTH Technol Overv. 2012; 2(3): e2301.

22. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Eva Sánchez Morla

Psiquiatra. Hospital Universitario de Guadalajara. Castilla-La Mancha

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y la Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.