

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“CALIDAD DE VIDA, FUNCIONAMIENTO SOCIAL Y ACEPTABILIDAD
DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE DEPÓSITO EN ESQUIZOFRENIA Y
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
META-ANÁLISIS”**

Por

DR. FARID CARRANZA NAVARRO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

DICIEMBRE, 2024

**“CALIDAD DE VIDA, FUNCIONAMIENTO SOCIAL Y ACEPTABILIDAD
DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE DEPÓSITO EN ESQUIZOFRENIA Y
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
META-ANÁLISIS”**

Aprobación de la tesis:



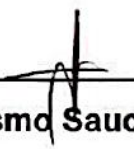
Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe

Director de Tesis



Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza

Coordinador de Enseñanza



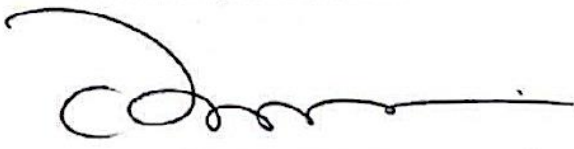
Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe

Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano

Jefe del Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Para mi familia y mis compañeros de generación, quienes indudablemente han sido pilares en mi formación profesional y crecimiento personal durante estos cuatro años.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	5
Resumen	5
Capítulo II	8
Introducción	8
Capítulo III	12
Hipótesis	12
Capítulo IV	12
Objetivos	12
Objetivo Primario.....	12
Objetivos Secundarios.....	12
Capítulo V	13
Material y Métodos	13
PICO.....	13
Criterios de Elegibilidad.....	14
Criterios de Exclusión.....	15
Estrategia de Búsqueda.....	15
Selección de Estudios.....	17
Desenlaces a Evaluar.....	17
Extracción de Datos.....	18
Evaluación de la Calidad de los Estudios y Riesgo de Sesgo.....	18
Análisis Estadístico.....	19
Sesgo de publicación.....	19
Registro en PROSPERO.....	20
Capítulo VI	20
Resultados	20
Calidad de vida.....	20
Funcionamiento Social.....	21
Aceptabilidad.....	21
Capítulo VII	22
Discusión	22
Capítulo VIII	24
Conclusión	24
Capítulo X	25
Bibliografía	25

Capítulo I

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta a más de 21 millones de individuos a nivel mundial. Los antipsicóticos o antagonistas de los receptores de dopamina son la base del tratamiento, favoreciendo una rápida reducción de los síntomas psicóticos para una reinserción social y laboral que pueda mejorar la calidad de vida. Además de contar con presentaciones orales, se encuentran también en forma inyectable de larga duración, mejor conocidos como antipsicóticos de depósito. Originalmente fueron introducidos para prescribirse en pacientes con pobre adherencia a tratamiento con múltiples recaídas y hospitalizaciones. Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que los antipsicóticos de depósito, en comparación con sus contrapartes orales, son más eficaces para reducir la tasa de hospitalizaciones y recaídas en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia. Sin embargo, aún no ha sido dilucidado del todo el por qué estos medicamentos continúan siendo prescritos en una proporción significativamente menor respecto a sus contrapartes orales. Combinado con la renuencia de los pacientes y familiares a utilizar los antipsicóticos inyectables de forma periódica es un tema que hasta el momento, la calidad de vida y funcionamiento social no han sido evaluados en comparación con fármacos antipsicóticos orales desde una perspectiva meta analítica. El objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis consiste en evaluar el impacto de los antipsicóticos de depósito en la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad comparada con placebo y los antipsicóticos orales en el manejo de mantenimiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Se realizó una búsqueda sistemática y comprensiva en diversas bibliotecas electrónicas desde su inceptión hasta el 31 de mayo de 2024 para identificar estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Se consideraron todos los ensayos clínicos controlados, doble ciego, simple ciego, o abiertos, de

al menos 12 semanas de duración, que evalúen la calidad de vida, funcionamiento social y/o aceptabilidad de los antipsicóticos de depósito en comparación con placebo y/o antipsicóticos orales en adultos con edad mayor o igual a 18 años con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su cuarta edición, cuarta edición revisada, quinta edición, o de acuerdo con los criterios clínicos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición. Adicionalmente, se incluyeron únicamente para la revisión sistemática aquellos estudios observacionales, prospectivos y analíticos (cohortes), pero no serán incluidos para el meta-análisis. La selección de los artículos llevó a cabo en DistillerSR, en el que participaron cuatro revisores trabajando individualmente y por duplicado en dos fases, una de tamizaje para título y resumen, y la segunda de texto completo. Culminada la fase de selección se procedió a la extracción de la información pertinente de los estudios incluidos a una tabla de extracción en Microsoft Excel 365. El análisis del riesgo de sesgo se realizó mediante la herramienta RoB2 de Cochrane en caso de ensayos clínicos controlados, mientras que para estudios observacionales se utilizó la herramienta de Newcastle-Ottawa (NOS). La síntesis de información involucró una tabla de representación de todos los estudios incluidos, criterios de inclusión, población con características sociodemográficas, intervención y comparador, así como los desenlaces en calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad. Para datos continuos se calculó la diferencia promedio estandarizada o la d de Cohen con desviación estándar como medida del tamaño de efecto. Para datos dicotómicos se calculó el riesgo relativo. Se consideró un valor de p significativo < 0.05 , reportándose asimismo con un intervalo de confianza del 95%. Para la heterogeneidad se consideró un valor $> 50\%$ de I^2 como indicativo de elevada heterogeneidad no explicada por el azar. Se realizó el análisis estadístico en la plataforma Revman de Cochrane. Se obtuvieron un total de 7,244 artículos en la búsqueda inicial, de los cuales mediante la fase de selección de tamizaje y de texto completo fueron incluidos 11 ensayos clínicos con 6,134 participantes. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los antipsicóticos

de depósito y orales en los rubros de calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad medido por clinimetría, abandonos por cualquier causa o efectos adversos. La mayoría de los estudios presentaban algunas preocupaciones respecto al riesgo de sesgo. No se identificaron posibles sesgos de publicación que pudieran explicar los resultados de los análisis. La falta de replicación de la efectividad de los antipsicóticos de depósito en el rubro de calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad comparados con sus contrapartes orales, a diferencia de lo hallado en otros estudios respecto a hospitalizaciones, recaídas y mortalidad, puede ser un indicador sobre el impacto limitado que tienen los fármacos más prescritos e indispensables en esquizofrenia en estos rubros. Otras variables como los síntomas cognitivos, negativos y alteraciones de la ipseidad pueden explicar en gran medida las deficiencias en la calidad de vida y el funcionamiento social en este grupo de pacientes, en los cuales los antipsicóticos históricamente han tenido poca eficacia, en este caso independientemente de su perfil farmacocinético. Se requieren de estudios comparativos que evalúen intervenciones con evidencia de un impacto significativo positivo sobre la calidad de vida y el funcionamiento social.

Capítulo II

Introducción

El tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo representa un reto complejo debido a un gran número de variables. Como se ha expuesto previamente, desafortunadamente una de las más comunes es la pobre adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes, alcanzando tasas de abandono hasta el 81% en el primer año. La introducción de los antipsicóticos inyectables de larga duración (depósito) al mercado buscó ofrecer una solución en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes que mostraban pobre adherencia. En la actualidad, numerosos meta-análisis de ensayos clínicos doble ciego, abiertos, cuasiexperimentales y observacionales han demostrado que el uso de antipsicóticos de depósito disminuye las tasas de rehospitalización y recaídas en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (Kishimoto et al., 2021; Yaegashi et al., 2021; Kishi et al., 2021; Kishimoto et al., 2018; Kishimoto et al., 2013; Kirson et al., 2013). Desafortunadamente, aún con la disponibilidad de diversos antipsicóticos de depósito tanto en países industrializados como en vías de desarrollo, la falta de adherencia y desenlaces desfavorables continúa afectando a una gran proporción de pacientes. Existen diversas posibilidades que se han postulado como factores que pudieran contribuir a este fenómeno, entre los cuales se encuentran el efecto de los antipsicóticos de depósito sobre otros desenlaces de interés que han recibido menos atención en investigación clínica. Estos incluyen la magnitud del efecto sobre la calidad de vida, el funcionamiento social, y la aceptabilidad del tratamiento con este tipo de medicamentos. A pesar de que se han realizado diversos estudios experimentales y no experimentales que evalúan la eficacia comparativa entre antipsicóticos orales y de depósito, la evidencia disponible que los compara en términos de estos tres desenlaces (calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad) es más escasa. Asimismo, hasta el momento los meta-análisis y revisiones sistemáticas se han enfocado

principalmente en variables de eficacia, hospitalización, recaídas, mortalidad y eventos adversos.

La evidencia comparativa de los beneficios entre antipsicóticos inyectables de larga duración y sus contrapartes orales es muchas veces inconsistente entre diversos diseños de estudios clínicos. Sin embargo, existen numerosas revisiones sistemáticas y meta-análisis que han buscado analizar y sintetizar los datos relevantes a la eficacia y seguridad comparativa entre ambas formulaciones. En su mayoría estos se enfocan en desenlaces relacionados con la clínica y costo, incluyendo las tasas de recaídas y rehospitalizaciones. Los estudios más recientes que han sido publicados en las revistas de Psiquiatría de más alto impacto han demostrado que existen más beneficios con el uso de fármacos de depósito en comparación de fármacos orales. Kishimoto y colaboradores (2021) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de estudios experimentales, cuasiexperimentales y cohortes. En este estudio que incluyó a más de 150 estudios con 400,000 pacientes, se encontró que el riesgo de recaídas y hospitalización es significativamente menor con antipsicóticos de depósito comparado con los antipsicóticos orales (Kishimoto et al., 2021). Estos hallazgos, a pesar de posibles limitaciones, son de mucha utilizada para la toma de decisiones informadas por el clínico que trata con pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. En este mismo año, otro meta-análisis comparativo en el riesgo de retiro del consentimiento para recibir tratamiento con antipsicóticos de depósito u orales encontró que el riesgo de discontinuar el tratamiento era similar (Yaegashi et al., 2021). Inclusive los autores del estudio remarcan que este hallazgo es inesperado y sugiere que los mismos pacientes no tendrían una mayor probabilidad de retirar su consentimiento para el tratamiento con antipsicóticos de depósito comparado con fármacos orales. Los resultados obtenidos en ambos estudios refuerzan las recomendaciones estipuladas en múltiples guías de práctica clínica, en las que se señala que el tratamiento con antipsicóticos de depósito debe considerarse como una opción de primera línea para el manejo de mantenimiento a largo plazo. Ambos estudios

se añaden a la evidencia acumulativa que se ha publicado con relación a este tema en los últimos años.

A pesar del advenimiento de esta evidencia, los patrones de prescripción de antipsicóticos de depósito en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo se mantiene por debajo de lo esperado. En un estudio transversal en el 2011, Heres y colaboradores expusieron múltiples razones por las cuales psiquiatras europeos se reservaban la alternativa de utilizar fármacos de depósito en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se identificó que de doce factores conocidos, la limitada disponibilidad de antipsicóticos de depósito de segunda generación, el rechazo de los pacientes al ser ofrecido el medicamento, y el escepticismo de los mismos pacientes al no haber experimentado aún una recaída fueron las principales razones por las que los clínicos desestimaron su uso (Heres et al., 2011). Hamman y colaboradores (2010) exponen que la mayoría de los psiquiatras únicamente consideran prescribir un antipsicótico de depósito cuando consideran que la eficacia de estos es claramente superior comparado con los fármacos orales. A pesar de que esta información es de hace más de 10 años, aún con la publicación de más de cinco revisiones sistemáticas y meta-análisis que demuestran las claras ventajas de los antipsicóticos de depósito sobre los fármacos orales en el manejo de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, las razones para su prescripción por psiquiatras no ha cambiado. Barbui y colaboradores (2020) identificaron en el estudio STAR (observacional y multicéntrico) que la razón principal para la prescripción de estos medicamentos es para mejorar la adherencia al tratamiento, a pesar de toda la evidencia publicada acerca de las ventajas en las tasas de recaídas, hospitalizaciones, seguridad y psicopatología, más allá de un tema de adherencia (Barbui et al., 2020).

Una de las posibles incógnitas que pudiera influir en la decisión clínica de la prescripción o elección de antipsicóticos de depósito es la influencia en la calidad

de vida y funcionamiento social, que se encuentran severamente interferidos en los trastornos psicóticos de origen no afectivo. Comparado con la relativamente amplia evidencia comparativa de eficacia y seguridad, una menor proporción de estudios se han concentrado en el conocimiento del impacto de ambas formulaciones de antipsicóticos en estas dos variables. Representa un área de oportunidad para solidificar con mayor medida la información disponible y respaldar con más firmeza las decisiones clínicas y recomendaciones en las guías de práctica clínica con respecto a los antipsicóticos de depósito. Asimismo, el conocimiento más amplio acerca de las diversas variables de aceptabilidad del tratamiento puede favorecer la actitud del clínico hacia el uso poco común de antipsicóticos inyectables de larga duración. Debido a que una gran proporción de pacientes con esquizofrenia exhiben una pobre adherencia al tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos orales, el uso de medicamentos inyectables de larga duración representa la estrategia de primera línea para este grupo de pacientes. A pesar de que se ha demostrado en revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos controlados, estudios cuasiexperimentales y estudios naturalísticos la eficacia superior de los antipsicóticos de depósito en términos de reducir la tasa de rehospitalizaciones y recaídas, se desconoce el efecto comparativo sobre otras variables fundamentales en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo. El conocimiento acerca del impacto de los antipsicóticos de depósito sobre la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad en comparación con las formulaciones orales más comúnmente empleadas ayudarán a ampliar el panorama terapéutico para el clínico, enriqueciendo la calidad de la información disponible que facilite el proceso de toma de decisiones informadas y la atención al paciente con esquizofrenia. Este grupo de variables corresponden al crecimiento extendido del concepto de eficacia en el tratamiento de la psicosis no afectiva, que va más allá de una reducción sintomática, recaídas u hospitalizaciones.

Capítulo III

Hipótesis

La calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad de los antipsicóticos de depósito es igual a la observada en los antipsicóticos orales en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia. Los antipsicóticos de depósito, en comparación con placebo, tienen un impacto positivo mayor sobre la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia.

Capítulo IV

Objetivos

Objetivo Primario

Definir el impacto de los antipsicóticos de depósito sobre la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad, en comparación con antipsicóticos orales y/o placebo, en el tratamiento a largo plazo (mantenimiento) de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Objetivos Secundarios

Los objetivos secundarios planteados para la presente revisión sistemática y meta-análisis sobre la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad son:

- Comparación entre los antipsicóticos de depósito y orales de primera generación.

- Comparación entre los antipsicóticos de depósito y orales de segunda generación.
- Comparación entre los antipsicóticos de depósito de primera generación y placebo.
- Comparación entre los antipsicóticos de depósito de segunda generación y placebo.
- Comparación entre los antipsicóticos de depósito de primera generación y antipsicóticos orales de segunda generación.
- Comparación entre los antipsicóticos de depósito de segunda generación y antipsicóticos orales de primera generación.

Capítulo V

Material y Métodos

Se trata de una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales, longitudinales, prospectivos o retrospectivos, del impacto de antipsicóticos de depósito (larga duración) en comparación con formulaciones orales y/o placebo sobre la calidad de vida, funcionamiento social, y aceptabilidad en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. El estudio se adhiere a las normas establecidas en la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) (Liberati et al., 2009).

PICO

P: Adultos con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, de acuerdo con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, Tercera Edición (DSM-III), Cuarta Edición (DSM-IV), Cuarta Edición Revisada (DSM-IV-TR), Quinta Edición (DSM-V) o la Clasificación

Internacional de Enfermedades, Décima Edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

I: Antipsicóticos inyectables de larga duración administrados durante al menos 12 semanas.

C: Antipsicóticos orales y/o placebo administrados durante al menos 12 semanas.

O: Calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad.

Criterios de Elegibilidad

Los criterios de elegibilidad o inclusión de los estudios seleccionados son:

- Ensayos clínicos, controlados, aleatorizados y comparativos.
- Estudios observacionales, longitudinales, prospectivos o retrospectivos, analíticos.
- Adultos con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de acuerdo a los criterios anteriormente especificados (DSM-III, DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-V o CIE-10).
- Tratamiento farmacológico con antipsicóticos de depósito comparado con las formulaciones orales y/o placebo.
- Duración del tratamiento por al menos 12 semanas.
- Evaluación de alguno de los siguientes tres desenlaces:
 - Calidad de vida a través de instrumentos clinimétricos validados (p. ej., SWLS, WHOQOL, etc.)
 - Funcionamiento social a través de instrumentos clinimétricos validados (p. ej., GAF, PSP, etc.)
 - Aceptabilidad por medio de la proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por cualquier causa, por eventos adversos, por reportes subjetivos de la preferencia del paciente

acerca de las formulaciones inyectables de larga duración u orales, o por instrumentos clinimétricos (p. ej., TSQM-9) o reportes subjetivos de la satisfacción con el medicamento.

Criterios de Exclusión

Los siguientes se consideraron como criterios de exclusión de la presente revisión sistemática:

- Estudios transversales, series de caso o reportes de caso.
- Estudios que incluyan exclusivamente pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de un trastorno psicótico diferente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
- Pacientes con comorbilidad de abuso de sustancias u otro padecimiento psiquiátrico que pueda confundir el diagnóstico.
- Ausencia de un diseño comparativo entre dos o más antipsicóticos y de diferente presentación (depósito y oral).
- Estudios con duración menor a 12 semanas.
- Estudios que no evalúen alguno de los desenlaces de interés (calidad de vida, funcionamiento social o aceptabilidad).

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática y comprensiva en diversas bibliotecas electrónicas: Pubmed, EMBASE, Ovid, MEDLINE, PsycINFO, base de datos de la FDA, ClinicalTrials.gov y la página de registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud, desde su inception hasta el 31 de mayo de 2024 para identificar estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad/inclusión. Se emplearon términos dentro del vocabulario de Encabezados de Temas Médicos (*Medical Subject Headings*) dentro de la estrategia de búsqueda:

Población: Adults AND Schizophrenia OR Schizophrenia, catatonic OR Schizophrenia, Paranoid OR Schizophrenia Disorganized OR Shared Paranoid Disorder OR Schizoaffective disorder

Intervención: Controlled Release Formulation OR Controlled-Release Formulation OR Controlled OR Release Formulations OR Controlled-Release Preparation OR Controlled-Release Preparations OR Delayed-Action Preparation OR Depot Preparation OR Depot Preparations OR Extended Release Formulation OR Extended Release Formulations OR Extended Release Preparation OR Extended Release Preparations OR Prolonged-Action Preparation OR Prolonged-Action Preparations OR Slow Release Formulation OR Sustained Release Formulation OR Sustained Release Formulations OR Sustained-Release Preparation OR Sustained-Release Preparations OR Timed-Release Preparation OR Timed-Release Preparations AND Antipsychotic OR Antipsychotic Agent OR Antipsychotic Drug OR Antipsychotic Drugs OR Antipsychotic Effect OR Antipsychotic Effects OR Antipsychotics OR Major Tranquilizer OR Major Tranquilizers OR Neuroleptic OR Neuroleptic Agent OR Neuroleptic Agents OR Neuroleptic Drug OR Neuroleptic Drugs OR Neuroleptics OR Tranquilizing Agents, Major OR Tranquillizing Agents, Major

Comparadores: Antipsychotic OR Antipsychotic Agent OR Antipsychotic Drug OR Antipsychotic Drugs OR Antipsychotic Effect OR Antipsychotic Effects OR Antipsychotics OR Major Tranquilizer OR Major Tranquilizers OR Neuroleptic OR Neuroleptic Agent OR Neuroleptic Agents OR Neuroleptic Drug OR Neuroleptic Drugs OR Neuroleptics OR Tranquilizing Agents, Major OR Tranquillizing Agents, Major OR Placebo OR Haloperidol OR Bromperidol OR Zuclopenthixol OR Fluphenazine OR Flupenthixol OR Fluspirilene OR Perphenazine OR Pipothiazine OR Risperidone OR Paliperidone OR Olanzapine OR Aripiprazole OR Amisulpride OR Zotepine OR Asenapine OR Brexpiprazole OR Cariprazine OR Clopenthixol OR Chlorpromazine OR Iloperidone OR Loxapine OR

Levomepromazine OR Lorasidone OR Molindone OR Quetiapine OR Penfluridone OR Perazine OR Pimozide OR Sertindole OR Sulpiride OR Thioridazine OR Thiotixene OR Trifluoperazine OR Ziprasidone OR Zotepine

Desenlaces: Quality of Life OR HRQOL OR Health-Related Quality of Life OR Life Quality OR Social Interaction OR Social Functioning OR Patient Dropouts OR Acceptability OR Tolerability OR Patient Preference OR Patient Satisfaction

Selección de Estudios

Cuatro revisores de forma independiente y por duplicado revisaron en dos fases los estudios que se obtuvieron de la estrategia de búsqueda: Fase de Tamizaje (título y resumen) y Fase de Selección (texto completo) para su elegibilidad. Antes de la selección formal de resúmenes, se realizó un piloto, entre los revisores, para aclarar cualquier malentendido y garantizar una comprensión adecuada. El acuerdo entre evaluadores ajustado por probabilidad para la selección del título / resumen y el texto completo se calculó utilizando la estadística Kappa de Fleiss, obteniendo un valor de 0.85 y 0.80 para las fases de Tamizaje y Selección, respectivamente. Todo el proceso se realizará en la plataforma de DistillerSR (Evidence Partners, 2016).

Desenlaces a Evaluar

Los desenlaces a evaluar incluyen el rubro del impacto comparativo de los antipsicóticos de depósito y orales en la diferencia promedio estandarizada de los instrumentos clinimétricos empleados para la evaluación de calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad. En cuanto a la aceptabilidad, también se evaluó el riesgo relativo comparativo por el abandono del tratamiento por cualquier causa y por eventos adversos.

Extracción de Datos

Cuatro revisores de forma independiente y por duplicado extrajeron los datos generales de los estudios incluidos (autores, año, país, diseño, ciego, brazos de tratamiento), intervención, comparador con dosis en caso de aplicar, población (aleatorizados, abandonos por cualquier causa y por eventos adversos, edad promedio y sexo) y los cambios en los instrumentos de evaluación por clinimetría de la calidad de vida y funcionamiento social. Se utilizó un formulario de extracción estructurado para garantizar la coherencia de la información y la evaluación para cada estudio en el programa de Microsoft Excel 365. En casos de discrepancias, se resolvió por consenso. Dos revisores determinaron que los datos se ingresan correctamente en el conjunto de datos final.

Evaluación de la Calidad de los Estudios y Riesgo de Sesgo

Dos autores de forma independiente y por duplicado utilizaron la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo ROB2 (Sterne et al., 2019) descrita en el Manual de Colaboración Cochrane como guía de referencia (Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, 2019). En casos de discrepancia sobre la evaluación, se generó un consenso entre los dos revisores responsables. La calidad de los ensayos clínicos controlados se basó en los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento del personal del estudio y los participantes, cegamiento del evaluador de resultados, incluido el sesgo de patrocinio (sesgo de rendimiento y sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) e informes selectivos (sesgo de informe). Para los estudios observacionales se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (Wells et al., 2012).

Análisis Estadístico

Se sintetizó la información extraída utilizando métodos descriptivos. Para las variables dicotómicas se emplearon frecuencias y porcentajes para su descripción, así como la media aritmética y medidas de dispersión (p. ej., desviación estándar, intervalo de confianza, rango, etc.) para las variables cuantitativas. Para las variables categóricas se calculó la razón de riesgo (RR) con un intervalo de confianza del 95%. Para las variables continuas se calculó la diferencia promedio estandarizada o d de Cohen (SMD) y error estándar (SE). En caso de que no poder calcular el error estándar, se calculó a partir de otras medidas de dispersión disponibles del artículo (p. ej., desviación estándar, intervalo de confianza, etc.) o se imputó a partir de una estimación generada de todos los estudios incluidos. La heterogeneidad se evaluó con la prueba de Chi cuadrada e I^2 , considerando un valor > 0.10 y > 0.50 como indicativos de elevada heterogeneidad no explicada por azar. En casos de heterogeneidad limitada o nula, se empleó un modelo de efectos fijos para el meta-análisis. Por el contrario, en caso de heterogeneidad significativa, se empleó un modelo de efectos aleatorios, de acuerdo con las recomendaciones del Manual de Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, 2019). El análisis estadístico se realizó en el programa Review Manager (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, 2014).

Sesgo de publicación

El sesgo de publicación se evaluó por gráficos de embudo (Egger et al., 1997), empleando el método de recorte y llenado (Shi et al., 2019) para identificar asimetrías indicativas del sesgo de publicación.

Registro en PROSPERO

El presente protocolo de investigación se encuentra registrado en la plataforma de PROSPERO del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) desde el 26 de junio de 2021, con el número de registro CRD42021248233.

Capítulo VI

Resultados

El resultado de la búsqueda y proceso de selección se describe en la Figura 1. Se identificaron 7,086 registros mediante la estrategia de búsqueda en las bibliotecas digitales previamente mencionadas, además de 158 registros adicionales mediante una revisión sistemática previa (Saucedo et al., 2020). Posterior a la fase de tamizaje y de texto completo se incluyeron 11 estudios que cumplieran los criterios de inclusión para la revisión sistemática y meta-análisis.

Calidad de vida

Los resultados del meta-análisis de calidad de vida pueden visualizarse en la Figura 2. Cuatro estudios que evaluaron a 1,206 participantes reportaron lo pertinente para realizar el análisis cuantitativo de calidad de vida, de acuerdo con los resultados de la clinimetría aplicada. La diferencia de promedio estandarizada fue de -0.12 , con un intervalo de confianza de -0.63 a 0.39 , indicando una superioridad baja no estadísticamente significativa de los antipsicóticos orales en este rubro. Se identificó una heterogeneidad elevada, no obstante, medido con el índice de I^2 de 68%. No se identificó sesgo de publicación de acuerdo con el diagrama de embudo.

Funcionamiento Social

Los resultados del meta-análisis de funcionamiento social pueden visualizarse en la Figura 3. Siete estudios que evaluaron a 1,593 participantes reportaron lo pertinente para realizar el análisis cuantitativo del funcionamiento social, de acuerdo con los resultados de la clinimetría aplicada. La diferencia de promedio estandarizada fue de 0.07, con un intervalo de confianza de -0.06 a 0.20 , indicando una superioridad baja no estadísticamente significativa de los antipsicóticos de depósito en este rubro. Se identificó una heterogeneidad prácticamente nula ($I^2 = 4\%$). No se identificó sesgo de publicación de acuerdo con el diagrama de embudo.

Aceptabilidad

La aceptabilidad del tratamiento fue evaluada mediante tres desenlaces reportados en los estudios clínicos: a través de los reportes de clinimetría, el abandono por cualquier causa y por eventos adversos de cualquiera de los tratamientos, también reportados en los estudios incluidos. En la figura 4 se puede observar la aceptabilidad reportada mediante clinimetría. Seis estudios con 1,400 participantes muestran una diferencia de promedio estandarizada de 0.79, con un intervalo de confianza del 95% amplio (-0.54 a 2.11), lo cual implica que, a pesar de un tamaño del efecto grande en favor de los antipsicóticos de depósito, no es estadísticamente significativo. No obstante, se identifica una elevada heterogeneidad ($I^2 = 98\%$). No se identificó sesgo de publicación de acuerdo con el diagrama de embudo.

En la figura 5 se pueden observar los resultados del análisis cuantitativo respecto de los abandonos por cualquier causa reportados en los estudios clínicos. Siete estudios con 3,232 participantes reportaron una razón de riesgo de 1.06 (intervalo de confianza del 95% de 0.82 a 1.36), siendo un resultado no estadísticamente significativo, nuevamente con una elevada heterogeneidad ($I = 81\%$). En la figura

6 se muestran los resultados del análisis cuantitativo respecto de los abandonos por eventos adversos, de los mismos estudios incluidos. La razón de riesgo de 1.32 a favor de los antipsicóticos de depósito no es estadísticamente significativa, debido al amplio intervalo de confianza del 95% (0.75 a 2.30), a pesar de contar con una heterogeneidad baja ($I^2 = 21\%$). En ambos no se identificaron sesgos de publicación de acuerdo con el diagrama de embudo.

Capítulo VII

Discusión

Este presente estudio realizó un análisis cuantitativo (meta-análisis) comparativo entre los antipsicóticos de depósito y orales en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, buscando evaluar su desempeño/impacto en la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad del tratamiento. A diferencia del estudio de Kishimoto et al., 2019, en este estudio se identifican una menor proporción de estudios clínicos que evaluaron los desenlaces de interés. En el estudio previamente mencionado las recaídas y reingresos demostraron ser menores con el uso de los antipsicóticos de depósito a comparación de los antipsicóticos orales, con independencia del tipo de estudios evaluados (ensayo clínico controlado, cohortes o cuasiexperimentales). No obstante, en este estudio no se identificaron diferencias significativas entre las formulaciones inyectables de larga duración y sus contrapartes orales en torno a la calidad de vida, funcionamiento social y aceptabilidad del tratamiento.

Uno de los principales hallazgos en este estudio es la paucidad importante en estudios de investigación clínicos que hayan evaluado los desenlaces de interés. Es frecuente que los ensayos clínicos controlados con antipsicóticos en los trastornos psicóticos evalúen históricamente el impacto que éstos tienen sobre los rubros de síntomas positivos (p. ej., delirios y alucinaciones), medidos por clinimetría (p. ej., Escala del Síndrome Positivo y Negativo [PANSS]), reingresos,

recaídas mediante clinimetría o el criterio clínico, entre otros. Con significativa menor frecuencia se han encontrado estudios con enfoques en otras esferas sintomáticas, como los síntomas negativos y cognitivos, así como de marcadores de bienestar igual de pertinentes al tratamiento. A pesar de que intervenciones como psicoterapia y rehabilitación social pueden tener un impacto positivo en el funcionamiento interpersonal de los pacientes con esquizofrenia (Dziwota et al., 2018), no parecen dirigirse los mismos recursos de investigación para evaluarse en la misma proporción a comparación de los desenlaces históricamente más importantes. La menor proporción de estudios enfocados en el tratamiento de los síntomas negativos, cognitivos y de los trastornos de la ipseidad pueden estar relacionados asimismo con la escasez de los estudios relacionados a intervenciones para la calidad de vida y funcionamiento social. Norman y colaboradores identificaron que los síntomas negativos y el nivel de funcionamiento están relacionados con las mediciones de la calidad de vida (Norman et al., 2000).

La efectividad equitativa de los antipsicóticos de depósito respecto de los antipsicóticos orales en los rubros evaluados resulta sorprendente si se compara con sus beneficios superiores demostrados en otros estudios de investigación. Posiblemente los factores relacionados con la adherencia al tratamiento puedan explicar los motivos del por qué en los estudios de Kishimoto y colaboradores (Kishimoto et al., 2019) y Aymerich y colaboradores (Aymerich et al., 2024) sí existen diferencias estadística y clínicamente significativas favoreciendo al uso de antipsicóticos de depósito. En estos estudios, los reingresos, recaídas y mortalidad se redujeron de forma importante cuando los participantes fueron aleatorizados a recibir un antipsicótico inyectable de larga duración, a comparación de aquellos quienes continuaron o fueron aleatorizados a recibir un antipsicótico oral o placebo. Dada la eficacia de los antipsicóticos desde su introducción en el tratamiento de la esquizofrenia, puede resultar esperado que aquellas intervenciones enfocadas en mejorar la adherencia a estos medicamentos tenderá a mejorar el pronóstico de los pacientes. No obstante, a

pesar de que los antipsicóticos de depósito son más efectivos para mejorar la adherencia que los antipsicóticos orales, esto último parece no tener un impacto significativo en los dominios evaluados en este estudio. Uno de los motivos que podrían explicar esto es la complejidad de los desenlaces evaluados. La calidad de vida y el funcionamiento social en los pacientes con esquizofrenia resultan más complejos y difícilmente se pueden reducir a variables medidas como la presencia o ausencia, como se mide en cuanto a los síntomas positivos. Asimismo, es posible que otras dimensiones sintomáticas, como se mencionó previamente, estén relacionadas con la calidad de vida y el funcionamiento social. Los síntomas cognitivos, negativos y los trastornos de la ipseidad son puntos cardinales en la psicopatología de la esquizofrenia (Henriksen et al., 2021). El impacto limitado de los antipsicóticos, invariablemente de su farmacocinética, puede explicar el por qué no se encontraron diferencias significativas en los resultados de este estudio.

No obstante, los resultados de este estudio presentan limitaciones significativas. El escaso número de estudios clínicos limita la generalización de estos resultados. Asimismo, la metodología del estudio a una comparación entre ambas clases dependiendo de su método de administración no permite explicar si las diferencias pueden ser diferentes si se evalúa un antipsicótico de depósito y oral de forma individual, por lo que un meta-análisis en red podría ofrecer resultados diferentes o con mayor detalle. Por ende, los resultados de este estudio deben ser tomados con cautela.

Capítulo VIII

Conclusión

Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis demuestran que no existe una inferioridad de los antipsicóticos de depósito respecto de sus contrapartes orales respecto al impacto que tienen en la calidad de vida,

funcionamiento social y aceptabilidad del tratamiento en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo en la fase de mantenimiento. Estos resultados contrastan con las ventajas significativas reportadas en otros estudios de la literatura, particularmente respecto a la reducción significativa de recaídas, hospitalizaciones y mortalidad con el uso de las formulaciones inyectables de larga duración. No obstante, la información obtenida de este estudio puede apoyar la postura de apoyar la prescripción más oportuna y temprana de antipsicóticos de depósito, al identificarse que pueden presentar el mismo impacto en la calidad de vida y el funcionamiento interpersonal. De la misma manera, no existen diferencias significativas en las preferencias del tratamiento. Estos resultados pueden indicar que, a diferencia de otros rubros en los que la adherencia al tratamiento puede ser clave (recaídas, hospitalizaciones, mortalidad), los beneficios o efectos que puedan mostrar los antipsicóticos sobre la calidad de vida y el funcionamiento en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo es independiente de si se administran de forma oral o inyectable de larga duración. Es posible que esto se deba a que estos desenlaces son más complejos e involucran una serie de variables que pueden no medirse de manera adecuada en los estudios de investigación, así como la participación de otros síntomas en los que los antipsicóticos tienen eficacia limitada (p. ej., síntomas negativos, síntomas cognitivos y trastornos de la ipseidad).

Capítulo X

Bibliografía

Ayano, G. (2016). Schizophrenia: a concise overview on etiology epidemiology diagnosis and management: review on literature. *Journal of Schizophrenia Research*, 3(2), 2–7.

Aymerich, C., Salazar de Pablo, G., Pacho, M., Pérez-Rodríguez, V., Bilbao, A., Andrés, L., Pedruzo, B., Castillo-Sintes, I., Aranguren, N., Fusar-Poli, P., Zorrilla,

I., González-Pinto, A., González-Torres, M. Á., & Catalán, A. (2024). All-cause mortality risk in long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 10.1038/s41380-024-02694-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02694-3>

Cardno, A.G., Gottesman, I.I., 2000. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.* doi:10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<12::AIDAJMG3>3.0.CO;2-U

Citrome, L. (2017). Long-acting injectable antipsychotics update: lengthening the dosing interval and expanding the diagnostic indications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(10), 1029–1043.

Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, T. C. C. (2014). Review Manager (RevMan).

Dziwota E., Stepulak M.Z., Wloszczak-Szubzda A., & Olajosy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2018, Vol 25, No 1, 50–55

Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7129.469>

Evidence Partners. (2016). DistillerSR. Evidence Partners. <https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>

Henriksen, M. G., Raballo, A., & Nordgaard, J. (2021). Self-disorders and psychopathology: a systematic review. *The lancet. Psychiatry*, 8(11), 1001–1012. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00097-3)

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, W. V. (2019). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook.

Hollis, C., & Palaniyappan, L. (2015). Schizophrenia and psychosis. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry: Sixth Edition*, 26(2), 774–792.

Hosak, L., & Hosakova, J. (2015). The complex etiology of schizophrenia-general state of the art. *Neuroendocrinology Letters*, 36(7), 631-637.

James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., ... & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. Nov, 12(1), 15067.

Kapur S, McClelland RA, VanderSpek SC, et al. Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport* 2002;13:831-5

Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., ... & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15067.

Kirson N.Y., Weiden P.J., Yermakov S., Huang W., Samuelson T., Offord S.J., Greenberg P.E., & Wong B.J.O. Efficacy and effectiveness of depot versus oral

antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jun;74(6):568-75.

Kishimoto T., Hagi K., Kurokawa S., Kane J.M., & Correll C.U. 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 May;8(5):387-404.

Kishimoto T., Hagi K., Nitta M., Leucht S., Olfson M., Kane J.M., & Correll C.U. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies. *Schizophr Bull*. 2018 Apr 6;44(3):603-619.

Kishimoto T., Nitta N., Borenstein M., Kane J.M., & Correll C.U. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013 Oct;74(10):957-65.

Kishi T., Sakuma T., Okuya M., & Iwata N. Association between discontinuation due to withdrawal of consent and use of long-acting injectable antipsychotics: A meta-analysis of randomized trials for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2021 Jan;132:144-150.

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

Margariti, M., Ploumpidis, D., Economou, M., Christodoulou, G. N., & Papadimitriou, G. N. (2015). Quality of life in schizophrenia spectrum disorders: associations with insight and psychopathology. *Psychiatry research*, 225(3), 695–701.

Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99: Suppl:S18-S27

Norman RM, Malla AK, McLean T, Voruganti LP, Cortese L, McIntosh E, Cheng S, Rickwood A. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102:303–309. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.102004303.x.

Port, J. D., & Agarwal, N. (2011). MR spectroscopy in schizophrenia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 34(6), 1251-1261

Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1228.

Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Wolters Kluwer. 2017. Tenth Edition. P.p. 7816-7872.

Saucedo Uribe, E., Carranza Navarro, F., Guerrero Medrano, A. F., García Cervantes, K. I., Álvarez Villalobos, N. A., Acuña Rocha, V. D., Méndez Hernández, M., Millán Alanís, J. M., Hinojosa Cavada, C. M., Zúñiga Hernández, J. A., & Fernández Zambrano, S. M. (2020). Preliminary efficacy and tolerability profiles of first versus second-generation Long-Acting Injectable Antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 129, 222–233. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.013>

Schünemann, H., Brozek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.

Shi, L., Lin, L., & Omboni, S. (2019). The trim-and-fill method for publication bias: Practical guidelines and recommendations based on a large database of meta-analyses. *Medicine (United States)*, 98(23). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015987>

Sidani S, Epstein DR, Bootzin RR, Moritz P, Miranda J. Assessment of preferences for treatment: validation of a measure. *Res Nurs Health*. 2009;32(4):419

Staniszewska S, Crowe S, Badenoch D, Edwards C, Savage J, Norman W. The PRIME project: developing a patient evidence-base. *Health Expect*. 2010;13(3):312–22.

Sterne, J., Savovic, J., Page, M., Elbers, R., Blencowe, N., Boutron, I., Cates, C., Cheng, Y.-H., Corbett, M., Eldridge, S., & Hernán, M. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366.

Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2012). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp

World Health Organization. (n.d.). Schizophrenia. WHO.

Yaegashi H., Misawa F., Noda H., Fuji Y., & Takeuchi H. Risk of withdrawal of consent for treatment with long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 2021 Mar; 229:94-101.

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diagrama del flujo PRISMA.....	32
2. Calidad de vida.....	33
3. Funcionamiento social.....	34
4. Aceptabilidad.....	35
5. Abandonos por cualquier causa.....	36
5. Abandonos por eventos adversos.....	37

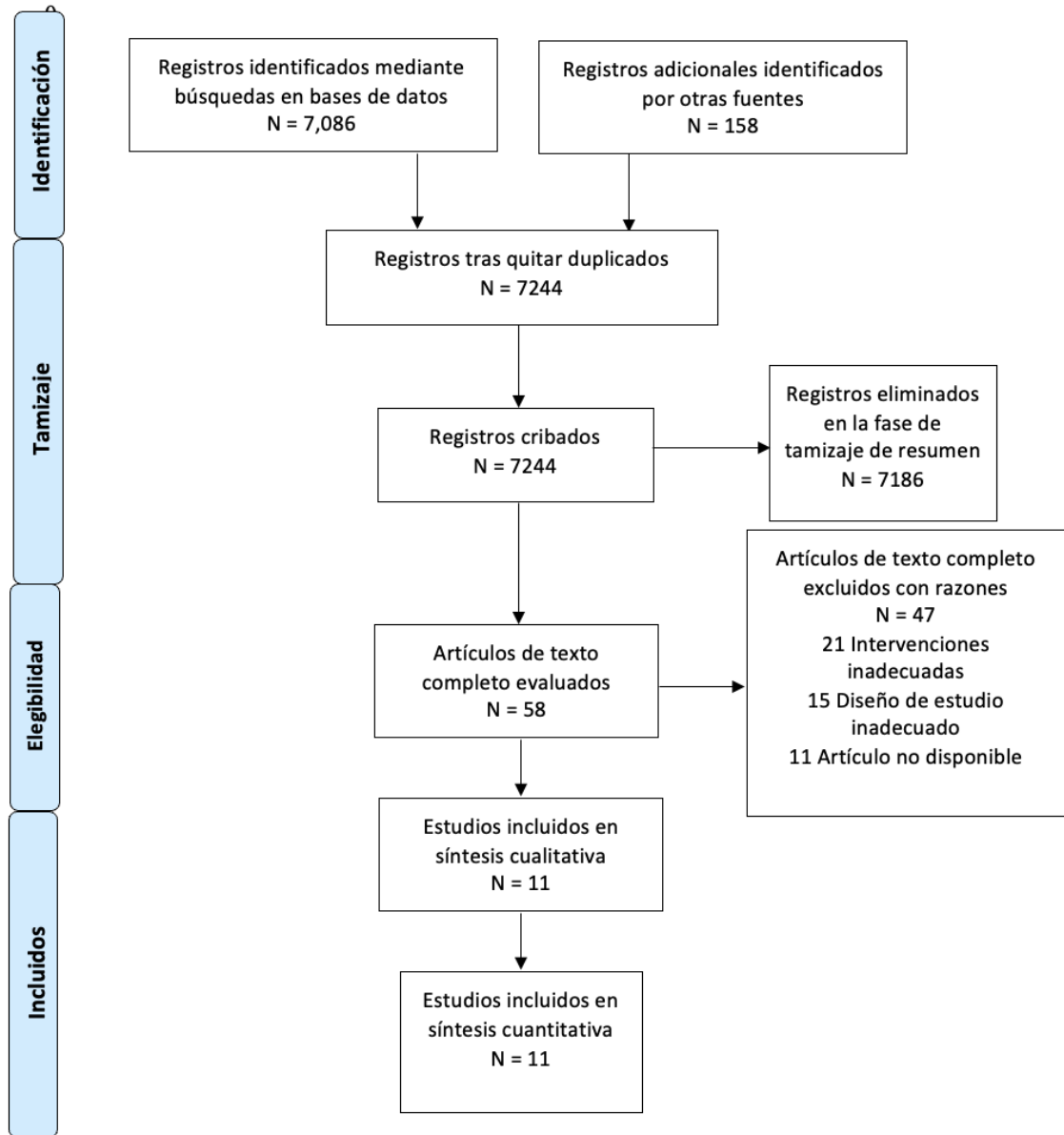


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

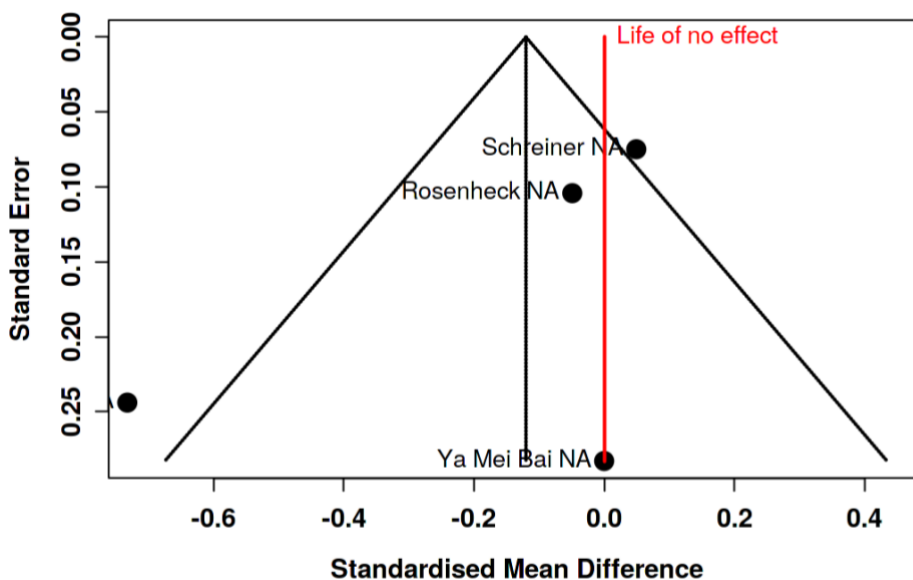
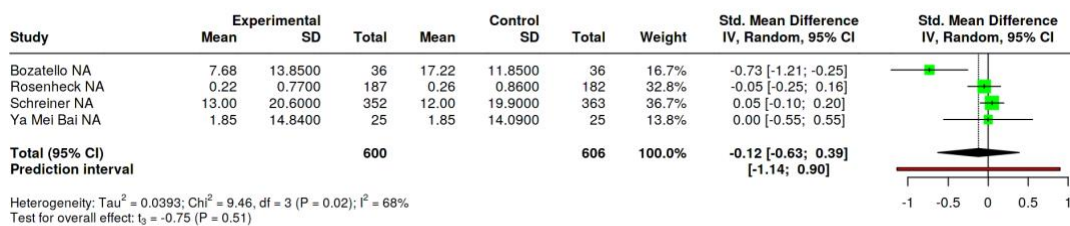


Figura 2. Meta-análisis de la calidad de vida de los antipsicóticos de depósito y orales en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Se incluyeron 4 estudios con 1,206 participantes. El tamaño del efecto se mide por medio de la diferencia de promedio estandarizada en la parte superior de la figura, mostrando el diagrama de bosque. En la parte inferior de la figura se muestra el diagrama de embudo, en el que no se identifica sesgo de publicación graficándose el tamaño del efecto con el error estándar.

Study	Experimental		Total	Control		Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD		Mean	SD			
Bozatello NA	12.29	8.8000	36	14.91	16.5300	36	4.9%	-0.20 [-0.66; 0.27]
Rosenheck NA	7.15	12.5800	187	5.25	12.6800	182	23.4%	0.15 [-0.05; 0.35]
Schreiner NA	9.70	13.5300	352	8.70	13.2700	363	42.6%	0.07 [-0.07; 0.22]
Bell Lynam NA	-0.50	10.5900	62	-3.50	11.3300	57	7.9%	0.27 [-0.09; 0.63]
Jun Soo NA	3.50	13.1200	67	3.40	13.4900	67	9.0%	0.01 [-0.33; 0.35]
Ya Mei Bai NA	-16.40	16.0600	25	-9.20	17.7000	25	3.3%	-0.42 [-0.98; 0.14]
Jun Soo NA	3.50	13.1200	67	3.40	13.4900	67	9.0%	0.01 [-0.33; 0.35]
Total (95% CI)			796			797	100.0%	0.07 [-0.06; 0.20]
Prediction interval								[-0.09; 0.22]

Heterogeneity: Tau² = 0.0009; Chi² = 6.25, df = 6 (P = 0.40); I² = 4%
 Test for overall effect: z₀ = 1.25 (P = 0.26)

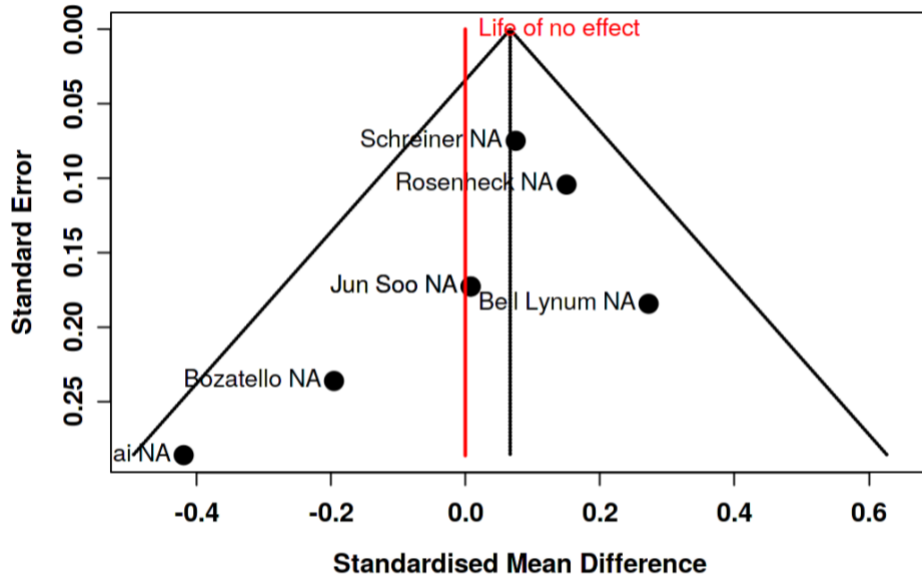


Figura 3. Meta-análisis del funcionamiento social de los antipsicóticos de depósito y orales en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Se incluyeron 7 estudios con 1,593 participantes. El tamaño del efecto se mide por medio de la diferencia de promedio estandarizada en la parte superior de la figura, mostrando el diagrama de bosque. En la parte inferior de la figura se muestra el diagrama de embudo, en el que no se identifica sesgo de publicación graficándose el tamaño del efecto con el error estándar.

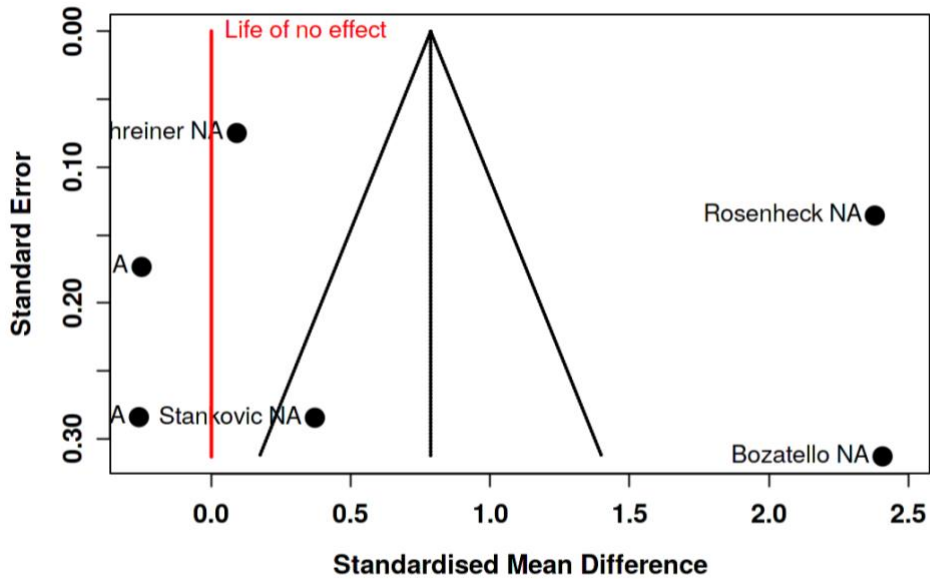
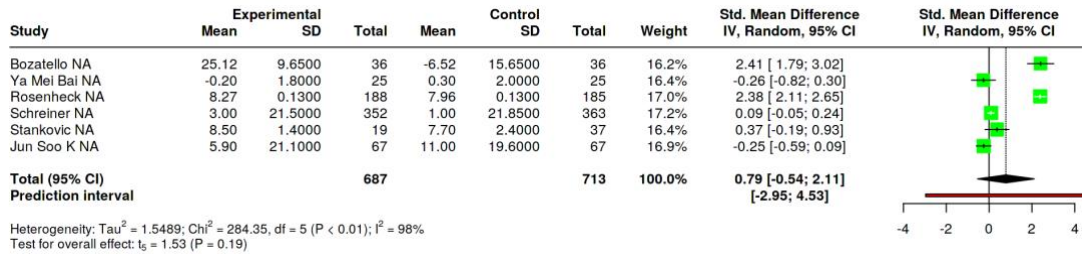


Figura 4. Meta-análisis de la aceptabilidad de los antipsicóticos de depósito y orales en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Se incluyeron 6 estudios con 1,400 participantes. El tamaño del efecto se mide por medio de la diferencia de promedio estandarizada en la parte superior de la figura, mostrando el diagrama de bosque. En la parte inferior de la figura se muestra el diagrama de embudo, en el que no se identifica sesgo de publicación graficándose el tamaño del efecto con el error estándar.

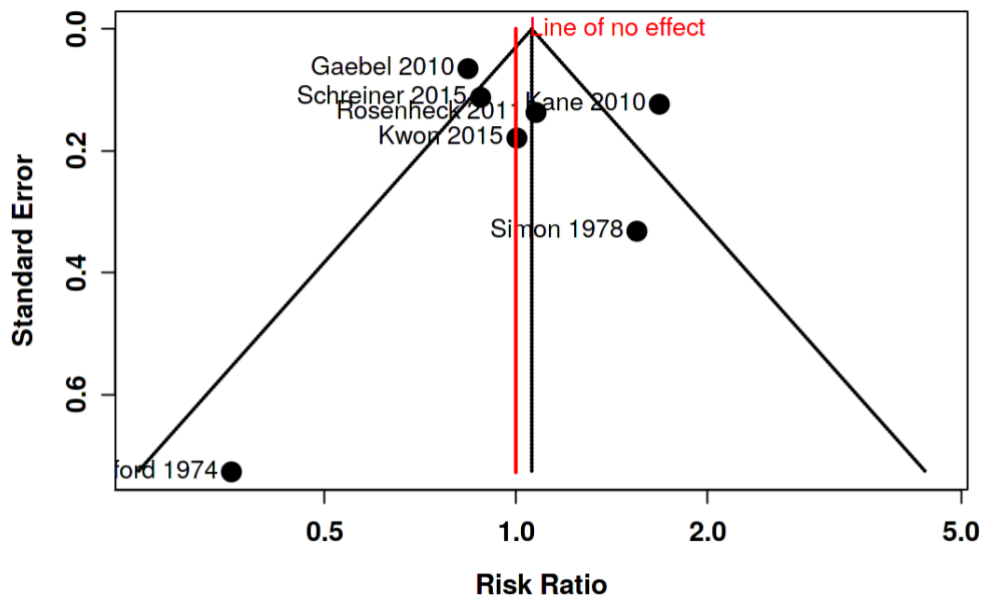
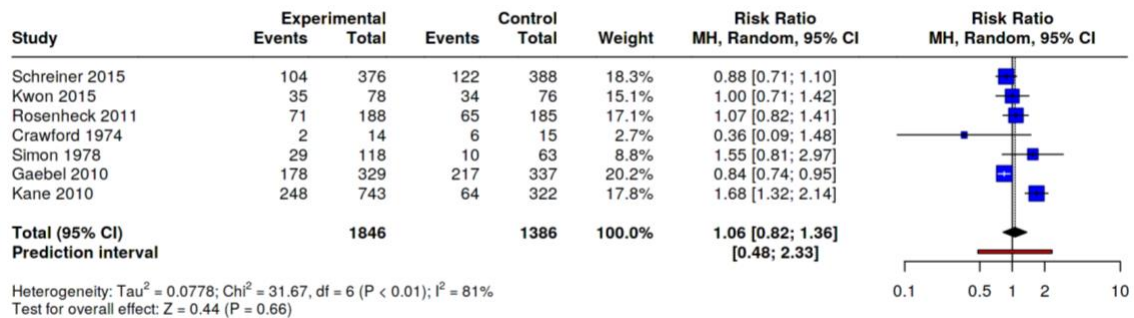


Figura 5. Meta-análisis de los abandonos por cualquier causa de los antipsicóticos de depósito y orales en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Se incluyeron 7 estudios con 3,232 participantes. El tamaño del efecto se mide por medio de la razón de riesgo en la parte superior de la figura, mostrando el diagrama de bosque. En la parte inferior de la figura se muestra el diagrama de embudo, en el que no se identifica sesgo de publicación graficándose la razón de riesgo con el error estándar.

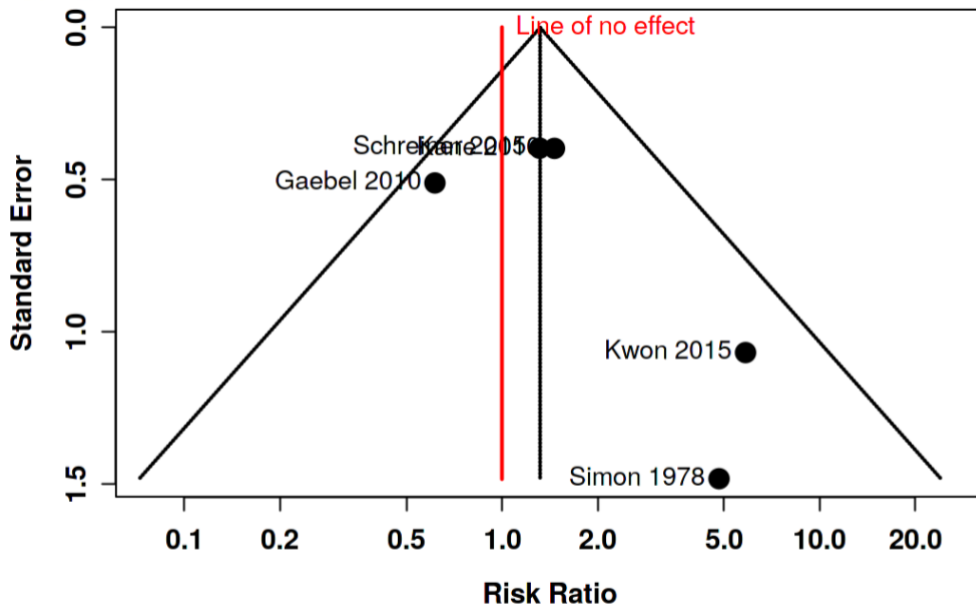
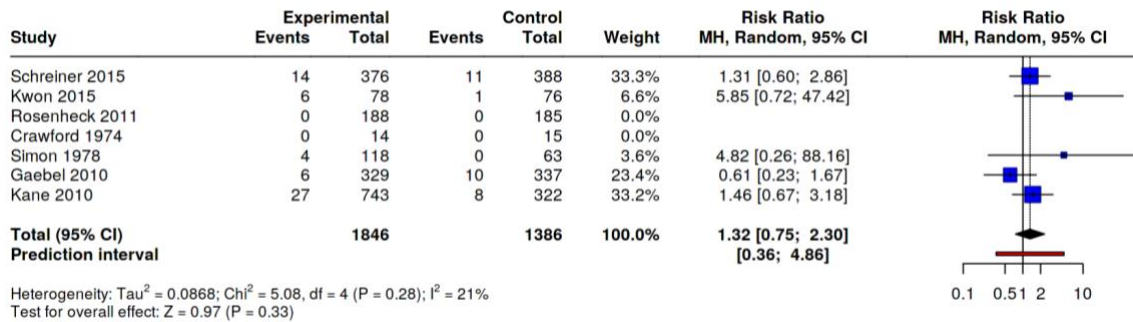


Figura 6. Meta-análisis de los abandonos por eventos adversos de los antipsicóticos de depósito y orales en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Se incluyeron 7 estudios con 3,232 participantes. El tamaño del efecto se mide por medio de la razón de riesgo en la parte superior de la figura, mostrando el diagrama de bosque. En la parte inferior de la figura se muestra el diagrama de embudo, en el que no se identifica sesgo de publicación graficándose la razón de riesgo con el error estándar.