

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud



**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA
GRAVE EN UN PROGRAMA COMUNITARIO MULTICOMPONENTE CON
GESTIÓN DE CASOS**

Doctoranda:

Silvia Díaz Fernández

Directores:

Francisco López Muñoz

Juan José Fernández Miranda

Tutor:

Francisco López Muñoz.

Madrid, 2022

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Francisco López Muñoz, por la confianza depositada en mí, así como por su sabia dirección y orientación para la realización de esta investigación.

Al Dr. Juan José Fernández Miranda, por su constante estímulo, apoyo y disponibilidad. Y por su supervisión, certeras aportaciones y dirección.

A D. José Ángel Arbesú Prieto, ex-Responsable de la Unidad de Coordinación del Programa Marco de Salud Mental de Asturias, porque siempre creyó en mí y en mis proyectos.

A mi pareja, Juanjo, por su apoyo, paciencia y comprensión y el tiempo que me ha dedicado a lo largo de estos años. Sin su estímulo permanente este trabajo nunca se habría realizado. Por eso, este trabajo en gran medida también es suyo.

A mis padres y a mi hermano, que siempre han estado ahí.

A la Gerencia del Área Sanitaria V y a la Dirección del AGC de Salud Mental, por las facilidades prestadas para llevar adelante este trabajo.

A mis compañeras del Área de Salud Mental V del SESPA, por su paciencia con mis momentos de estrés.

A los pacientes, porque sin ellos y su disponibilidad no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Pues si se quiere definir la verdadera locura, ¿en qué consiste sino en estar simple y llanamente loco? Polonio.

¿Acaso no puedes atender a una mente enferma? Macbeth

W. Shakespeare

La enfermedad sagrada no me parece que sea ni más divina ni más sagrada que el resto de las enfermedades, sino que tiene, como todas las demás aflicciones, una causa natural de la que se origina. Los hombres juzgan su naturaleza y su causa como divinas por ignorancia y asombro pues no se parece a ninguna otra enfermedad.

Hipócrates (c.460-357 a.C)

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	13
1. Los trastornos mentales graves y su abordaje.	15
1.1. Concepto de trastorno mental grave.	15
1.2. Abordaje de los trastornos mentales graves.	17
1.3. Concepto de rehabilitación psiquiátrica.	19
1.4. Tratamiento clínico y rehabilitador de las personas con trastornos mentales graves.	21
1.4.1. Objetivos de la intervención.	22
1.4.2. El Plan de tratamiento individualizado.	24
1.4.3. El equipo multidisciplinar.	25
1.4.4. Intervenciones efectivas en pacientes con trastornos mentales graves.	26
2. Programas multicomponentes y de continuidad de cuidados.	27
2.1. Programas multicomponentes para personas con trastornos mentales graves.	27
2.1.1. Tratamiento farmacológico.	27
2.1.2. Tratamiento psicoterapéutico.	29
2.1.3. Rehabilitación cognitiva.	30

2.1.4.	Intervenciones rehabilitadoras.	31
2.1.5.	Intervención en comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias.	32
2.1.6.	Psicoeducación e intervenciones familiares.	34
2.2.	Programas comunitarios de continuidad de cuidados para personas con trastornos mentales graves.	35
2.2.1.	Modelos de programas de seguimiento, apoyo comunitario o “gestión de casos”.	35
2.2.2.	Clasificación de los modelos de gestión de casos.	37
2.2.3.	Principios, objetivos, funciones e indicaciones de la gestión de casos.	41
2.3.	Adherencia terapéutica en trastornos mentales graves.	44
2.3.1.	Adherencia y cumplimiento en los tratamientos de personas con trastornos mentales graves.	44
2.3.2.	Intervenciones para mejorar la adherencia.	45
3.	Evaluación de la efectividad de intervenciones en trastornos mentales graves.	48
3.1.	Evaluación de los programas de apoyo y seguimiento comunitario.	48
3.2.	Evaluación de los programas específicos para trastornos mentales graves.	49
3.3.	Resultados de los diferentes modelos de gestión de casos en salud mental para personas con trastornos mentales graves.	50
4.	Programa para personas con trastornos mentales graves del Área de Gestión Clínica V- Servicio de Salud del Principado de Asturias.	52
4.1.	Características generales.	52
4.2.	Objetivos.	53

4.3. Formas de atención y plan de tratamiento.	54
4.4. Intervenciones.	56
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
1. Hipótesis.	61
2. Objetivos.	62
2.1. Objetivos generales.	62
2.2. Objetivos específicos.	62
METODOLOGÍA	63
1. Diseño general.	65
2. Método.	65
3. Variables estudiadas.	66
4. Muestra.	66
5. Procesamiento estadístico.	67
RESULTADOS	69
1. Artículo 1.	75
2. Artículo 2.	93
3. Artículo 3.	109
4. Artículo 4.	127
DISCUSIÓN	161
1. Adherencia al tratamiento.	163
2. Recaídas e ingresos en unidad hospitalaria de psiquiatría.	165
3. Tentativas de suicidio.	167
4. Tratamiento antipsicótico oral vs. inyectable de larga duración.	169
5. Efectividad del programa vs. el tratamiento estándar.	170

6. Limitaciones y fortalezas.	172
CONCLUSIONES	175
BIBLIOGRAFÍA	179
ANEXOS	203

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Comorbilidad psiquiátrica	33
Figura 2. Tipos de intervenciones	40
Figura 3. Intervenciones para mejorar la adherencia	45
Tabla 1. Diferencias entre los modelos de cuidados comunitarios	41
Tabla 2. Indicaciones y nivel de evidencia de la gestión de casos	44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AGCSM	Área de Gestión Clínica de Salud Mental.
AP	Antipsicóticos.
APILD	Antipsicóticos inyectables de larga duración.
APO	Antipsicóticos orales.
ASG	Antipsicóticos de segunda generación.
AVD	Actividades básicas de la vida diaria.
CE	Cuidado estándar.
CEIm	Comité de Ética de la Investigación del medicamento del Principado de Asturias.
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades.
CSM	Centro de salud mental.
CTI	Centro de tratamiento integral.
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
GC	Gestión de casos.
GCC	Gestión de casos clínico.
GCI	Gestión de casos intensiva.
HD	Hospital de día.
ICG-G	Escala de Impresión Clínica Global de gravedad.
ICM	Case management intensivo.
ILD	Inyectables de larga duración.
NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos.
PTMG	Programa de trastornos mentales graves.

PTI	Plan de tratamiento individual.
SESPA	Servicio de Salud del Principado de Asturias.
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences.</i>
TAC	Tratamiento asertivo comunitario.
TCAE	Técnico en cuidados auxiliares de enfermería.
TCC	Terapia cognitivo-conductual
TMG	Trastorno mental grave
UHP	Unidad Hospitalaria de Psiquiatría.

RESUMEN

Introducción

Para las personas con Trastorno Mental Grave (TMG) se han diseñado programas de continuidad de cuidados para favorecer la adherencia al tratamiento y la disminución de recaídas y suicidios, como los basados en la gestión de casos. No obstante, el debate sobre su mayor efectividad que el tratamiento estándar sigue abierto. Por otra parte, los nuevos antipsicóticos inyectables de larga duración (APILD) parecen disminuir las recaídas y las (re)hospitalizaciones en mayor medida que sus homólogos orales, y conseguir una mayor adherencia.

Hipótesis

La adherencia al tratamiento de pacientes con esquizofrenia en un Programa multicomponente y con gestión de casos para personas con TMG, será alta, sirviendo para conseguir notable disminución de recaídas e intentos autolíticos. Y el uso de APILD lo favorecerá. Tanto el cumplimiento como los resultados de tratamiento serán superiores a los conseguidos previamente en el tratamiento estándar en los centros de salud mental (CSM).

Objetivos

Conocer la adherencia y los resultados de tratamiento (hospitalizaciones, tentativas suicidas) de pacientes con esquizofrenia grave en un programa comunitario con gestión de casos e intervención integrada; y el papel del género y del tratamiento antipsicótico en ellos. Además, comparar dicha adherencia y resultados con el tratamiento estándar previo en los CSM.

Método

Estudio observacional, longitudinal, en espejo, de diez años de seguimiento y diez años retrospectivos, de pacientes a tratamiento en un Programa para TMG de un Área Sanitaria (n = 344). El estudio consta de dos partes: análisis prospectivo, observacional, no aleatorizado, desde comienzo de tratamiento en el PTMG y durante 10 años de seguimiento; y análisis retrospectivo, de 10 años de tratamiento previo al PTMG. Las variables estudiadas fueron: variables sociodemográficas, abandonos del tratamiento, ingresos hospitalarios, tentativas suicidas y tipo de antipsicótico.

Resultados

La adherencia al PTMG fue muy alta, y significativamente mayor que la del tratamiento estándar ($p < 0,0001$). Los abandonos de tratamiento fueron mayores entre los pacientes con antipsicóticos orales que entre los tratados con inyectables de larga duración ($p < 0,001$). Los ingresos hospitalarios por descompensaciones psicopatológicas fueron escasos a lo largo del contacto con el PTMG, y mucho menos numerosos que los habidos en el tratamiento estándar previo ($p < 0,001$). Lo mismo puede decirse de los que fueron involuntarios. Las tentativas suicidas durante el Programa fueron pocas, produciéndose un descenso en comparación con las realizadas durante el tratamiento en los CSM ($p < 0,001$). El uso de APILD se asoció a reducciones en las admisiones hospitalarias e intentos de suicidio en comparación con los agentes orales ($p < 0,001$). El género no influyó en estos resultados.

Conclusiones

El programa comunitario multicomponente integrado con gestión de casos para personas con esquizofrenia grave, y la utilización de APILD, incrementaron la adherencia y disminuyeron las recaídas y los intentos autolíticos. Las diferencias significativas entre el tratamiento estándar y el Programa, en términos de adherencia al tratamiento, ingresos hospitalarios y tentativas suicidas, permiten considerarlo como más efectivo que el recibido en los CSM. El uso de APILD debe considerarse con mucha más frecuencia en estos programas, dada su relación con los resultados obtenidos.

ABSTRACT

Introduction

Continuity of care programs have been designed for people with Severe Mental Illness (SMI) to promote adherence to treatment and decrease relapses and suicides, such as those based on case management. However, the debate about its greater effectiveness than standard treatment remains open. On the other hand, the new long-acting injectable antipsychotics (LAIAP) appear to reduce relapses and (re) hospitalizations to a greater extent than their oral counterparts, and to achieve greater adherence.

Hypothesis

The adherence to the treatment of patients with severe schizophrenia in a multicomponent program, with case management approach, for people with SMI will be high, being useful to achieve a remarkable reduction in relapses and autolytic attempts. And using LAIAP will help to reach those outcomes. Both compliance and treatment results will be superior to those previously achieved in standard treatment in mental health units (MHUs).

Objectives

To know the adherence and the treatment outcomes (relapses, suicide attempts) of patients with severe schizophrenia in a multicomponent, case managed program; and the role of gender and of antipsychotic treatment. And to compare those adherence and results with the achieved in previous standard treatment in the MHUs.

Method

Observational, longitudinal, mirror-image study, of patients with schizophrenia undergoing treatment in a SMI Program of a Healthcare Area (n = 344). The study consists of two phases: prospective, observational, and non-randomized analysis, from the beginning of treatment in the SMIP and during 10 years of follow-up; and retrospective analysis, 10 years treatment prior to SMIP beginning (standard treatment in MHUs). The variables studied were sociodemographic, treatment dropouts, hospital admissions and suicide attempts; and type of antipsychotic (oral vs. injectable).

Results

Adherence to the SMIP was very high, and greater than that of standard treatment in MHUs ($p < 0.0001$). Treatment dropouts were significantly higher among patients on

oral antipsychotics than in those treated with long-acting injectables ($p < 0.001$). Hospital admissions for psychopathological decompensations were scarce throughout the contact with the SMIP, and less numerous than those obtained in the previous standard treatment ($p < 0.001$); the same can be said of involuntary hospitalizations. Suicide attempts throughout the SMIP were few, showing a decrease compared to those during treatment in MHUs ($p < 0.001$). The use of LAIAP was associated with remarkable reductions in hospital admissions and suicide attempts compared with oral ones ($p < 0.001$). Gender did not influence in these outcomes.

Conclusions

A multicomponent integrated treatment community program, with case management approach, and the use of long-acting AP, increased adherence and decreased relapses and suicidal behavior in people with severe schizophrenia. The significant differences between the standard treatment and the Program, in terms of treatment compliance, hospital admissions and suicide attempts, allow to consider it more effective than standard treatment in the MHUs. The use of LAIAP should be considered much more frequently in these programs, taking into account their relationship with the outcomes.

INTRODUCCIÓN

1. LOS TRASTORNOS MENTALES GRAVES Y SU ABORDAJE

1.1. Concepto de trastorno mental grave

En el concepto de Trastornos Mentales Graves (TMG) se incluye a un grupo de entidades con criterios tanto de gravedad clínica como de mantenimiento temporal sin mejoría o con deterioro a pesar de los tratamientos habituales. Y en las que, además, existe una afectación notable de las relaciones personales y sociales (Bachrach, 1988; Goldman et al., 1981; National Institute of Mental Health, 1987). En definitiva, se considera TMG al trastorno mental con clínica grave y prolongada, y que además presenta discapacidad y deterioro del funcionamiento social (Goldman et al., 1981; Ruggeri & Tansella, 2008; Thornicroft, 1991). No obstante, aún no existen criterios consistentes y homogéneos para definirlo y que sean útiles para conocer tanto su morbilidad como su prevalencia; y para planificar y adecuar los servicios asistenciales (Gisbert et al., 2002; Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Schinnar et al., 1990; Servicio de evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

El concepto de TMG se aplica a un grupo de pacientes, preferentemente, aunque no de forma exclusiva psicóticos, que presenta trastornos de larga duración y evolución discapacitante (Grupo de trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ruggeri & Tansella, 2008). La enfermedad supone en estos casos un gran impacto en la calidad de vida del enfermo y la de su familia, así como un deterioro de su funcionamiento social y laboral, y un riesgo de marginación. Los TMG hacen referencia no solo al diagnóstico clínico y a su duración, sino también al desempeño familiar y sociolaboral de la persona que lo sufre (Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011).

Aunque se han dado múltiples definiciones de lo que significa TMG, quizás la más representativa es la que realizó el Instituto Nacional de Salud en EEUU. ya en 1988, y que incluye tres dimensiones: el diagnóstico, principalmente personas con algún tipo de psicosis no orgánica; la duración de tratamiento (no de la enfermedad) de al menos dos años; y la existencia de una disfunción moderada/grave del funcionamiento general (laboral, familiar y social) (Gisbert et al., 2002; National Institute of Mental Health, 1987).

Se trata, en resumen, de los casos que cumplen criterios nosológicos, de gravedad psicopatológica, de importante disfuncionalidad, persistencia temporal y mala evolución. Y se aplica a pacientes preferentemente con psicosis, en los que el trastorno mental supone un gran impacto en su calidad de vida, un deterioro de su funcionamiento social y laboral, y un riesgo de marginación (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

Incluye a los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de, al menos, una de los siguientes trastornos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-CIE 10 (Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad, 2018): T. esquizofrénicos (F20.x), T. esquizotípico (F21), T. delirantes persistentes (F22) e inducidos (F24), T. esquizoafectivos (F25), Otros trastornos psicóticos no orgánicos (F28 y F29), T. bipolar (F31.x), Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3), T. depresivos graves recurrentes (F33) o T. obsesivo compulsivo (F42) (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

En cuanto a la duración de la enfermedad, se utiliza como criterio general para establecer la existencia de un TMG una evolución del trastorno de 2 o más años, o un deterioro progresivo y marcado en el funcionamiento (abandono de roles sociales y riesgo de cronificación) en los últimos seis meses, aunque remitan los síntomas (Bachrach, 1988; Thornicroft, 1991; Wittman & Lerner, 1990). Se han definido como alternativa otros criterios, como son el haber tenido tratamiento psiquiátrico más intenso que el ambulatorio más de una vez o haber recibido apoyo para la vivienda prolongado, por un tiempo suficiente como para haber interrumpido de forma significativa el recorrido vital (Gisbert et al., 2002; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

Un último criterio es la presencia de afectación moderada/grave del funcionamiento personal, familiar, y sociolaboral, y que ha de producir limitaciones funcionales en actividades vitales importantes, incluyendo por lo menos dos de los siguientes criterios: desempleo o empleo protegido, habilidades sociales notoriamente limitadas, o historia laboral pobre; también necesidad de apoyo económico, o apoyo para

procurárselo; dificultades para establecer o mantener un apoyo social sistematizado; necesidad de ayuda en habilidades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales (higiene, alimentación o gestión económica); y comportamiento social inapropiado (Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

1.2. Abordaje de los trastornos mentales graves

Estos trastornos requieren una intervención biopsicosocial proporcionada por equipos multidisciplinares que cubran las necesidades de tratamientos biológicos, psicoterapéuticos, de apoyo social, y desarrollen una función clínica y rehabilitadora en el entorno natural del paciente. La propia Estrategia Nacional de Salud Mental incluye entre sus recomendaciones respecto a los TMG “el desarrollo de sistemas organizativos que garanticen la inclusión precoz en programas de rehabilitación y gestionen el proceso asistencial, minimizando la variabilidad de las intervenciones”, proponiendo para ello tanto el denominado “Tratamiento Asertivo Comunitario” y como los llamados Programas de Continuidad de Cuidados, entre los que se encontraría la “Gestión de casos” (Aberg-Wistedt et al., 1995; Dieterich et al., 2010; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

Señala además la necesidad de elaborar un plan de atención individualizado o “Plan Integrado de Atención”. Y recomienda que se desarrollen formas de organización orientadas a mejorar la continuidad asistencial de las personas con TMG, con el objeto de reducir los ingresos hospitalarios y mejorar su funcionamiento social y su calidad de vida” (Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Crespo-Facorro et al., 2017; Jääskeläinen et al., 2013; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Shrivastava et al., 2010).

El posible curso y desarrollo del TMG depende en gran medida de la precocidad de las intervenciones que se realicen, y su efectividad, por lo que su organización e implementación con racionalidad son fundamentales (Burns, Catty, Becker, et al., 2007).

Los objetivos de los programas específicos para personas con estos trastornos son el favorecer el contacto mantenido con los servicios y la adherencia al tratamiento; el proporcionar un tratamiento integral, comunitario y multidisciplinar; garantizar la continuidad de cuidados, mediante la coordinación de todos los dispositivos sociales y sanitarios implicados; y, por último, asegurar la intervención rápida en crisis (Grupo de

Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011). Hay que recordar que la adherencia al tratamiento es fundamental para conseguir los objetivos clínicos y rehabilitadores en personas con TMG, en general con escasa conciencia de enfermedad y abandono del contacto con los dispositivos asistenciales (Acosta et al., 2012; Bernardo et al., 2017; Bitter et al., 2015; Brown et al., 2013; Higashi et al., 2013).

La atención la lleva adelante un equipo multidisciplinar, compuesto al menos por psiquiatras y enfermeras, que son habitualmente las gestoras de casos. Todos los profesionales participan en la toma de decisiones (Crespo-Facorro et al., 2017; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Shrivastava et al., 2010).

Y ello porque la atención clínica y la rehabilitación psicosocial de las personas con un TMG es un campo interdisciplinar en el que participan gran cantidad de profesionales, tanto de psiquiatría como de enfermería, TCAEs, de psicología, de trabajo social, de terapia ocupacional, etc. Su trabajo en equipo es crítico para lograr resultados tanto terapéuticos como rehabilitadores con estos pacientes (Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Marshall et al., 2011; Yildiz, 2021; Ziguras & Stuart, 2000).

Cualquier estrategia de intervención ha de seguir un procedimiento estructurado y sistematizado, interrelacionando las acciones farmacológicas, psicológicas y sociales, siempre encaminadas hacia fines concretos: la estabilización psicopatológica, la psicoeducación, el entrenamiento y la recuperación de habilidades y capacidades, el manejo y solución de problemas, y la promoción del uso normalizado de recursos y de la red de apoyo social (Yoram Barak & Aizenberg, 2012; Yildiz, 2021; Ziguras & Stuart, 2000). Cada uno de los miembros del equipo es responsable de las distintas estrategias de intervención, ya sean individuales y grupales. El formato grupal parece ser el óptimo para conseguir las intervenciones más rentables y eficaces, siendo en muchas ocasiones desde donde mejor puede desarrollarse el dar instrucciones, ofrecer información, aplicar prescripciones y realizar ensayos y entrenamientos (Dieterich et al., 2010; Figueira & Brissos, 2011; Marshall et al., 2011; Yildiz, 2021).

En definitiva, un modelo de atención integrada y multicomponente para personas con TMG debe basarse en dos principios básicos: el enfoque multidisciplinar y la continuidad de cuidados (Burns, 2008; Dieterich et al., 2010; Gorey et al., 1998;

Parabiaghi et al., 2006; Ruggeri & Tansella, 2008; Salyers & Tsemberis, 2007; Ziguras & Stuart, 2000). También ha de contemplar la existencia siempre de un Plan de tratamiento individualizado, que se fundamenta en una evaluación integral de la persona y su contexto, y en un buen trabajo coordinado del equipo interdisciplinar. (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Hudon et al., 2017; Kanter, 1989; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Rapp, 1993).

Los elementos de una programación adecuada son: objetivos, temporalización, intervenciones y evaluación. Han de ser acordados entre el usuario, las personas importantes de su entorno, y el propio equipo. Y han de ser relevantes, funcionales, asequibles y evaluables (Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Thornicroft, 1991; Ziguras & Stuart, 2000). Y debe existir una priorización, pudiéndose usar diversos criterios para ella: urgencia de cambio, motivación, facilidad y viabilidad, etc.

Es fundamental una intervención precoz y efectiva, con estrategias de mostrada eficacia y basadas en las evidencias científicas y en las prácticas habituales rigurosamente evaluadas. La evolución y el pronóstico dependen en gran medida de ambos factores, y el grado de recuperación puede ser muy diferente según las fases de la enfermedad.

1.3. Concepto de rehabilitación psiquiátrica

El abordaje de estas personas con TMG se hace desde la llamada salud mental comunitaria, y se basa en la rehabilitación psicosocial, que se ha definido como un proceso cuya meta es ayudar a las personas con enfermedades mentales a (re)integrarse en la comunidad y a mejorar su funcionamiento psicológico y social para vivir en su medio habitual en las condiciones más normalizadas y autónomas posibles (Figueira & Brissos, 2011; Kern et al., 2009). (Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Kanter, 1989; Max Marshall et al., 2011; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Thornicroft, 1991). Sus principios se basan en (Morin & Franck, 2017; Solomon, 1992; Yildiz, 2021):

- El funcionamiento: Se pretende resaltar la importancia de trabajar las competencias o actuaciones del paciente en las actividades cotidianas.

- El entorno: hace énfasis en la idea de enfocar el trabajo en el contexto real de la persona (rol familiar, social, laboral...).

-La implicación de la persona: en todas las etapas del proceso de rehabilitación (elección de las propias metas, metodología de trabajo, etc.).

-El apoyo: que les ayuden a desarrollar mejor sus actividades en las diferentes áreas de la vida. Intentará incrementar los apoyos naturales y reducir lentamente la cantidad de apoyos profesionales.

-El trabajo individualizado: intenta conseguir una descripción específica de cada persona. Se tendrá en cuenta las peculiaridades y competencias necesarias para una óptima adaptación a un entorno real inmediato.

Es decir, tiene como principal objetivo ayudar a pacientes con TMG a desarrollar las habilidades cognitivas, sociales y psicoemocionales que necesiten para vivir en la comunidad con la menor necesidad de apoyo profesional posible (Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Jääskeläinen et al., 2013; Marshall et al., 2011).

A pesar de que el concepto de “recuperación” del TMG se ha convertido en dominante en el sistema sociosanitario, no tiene una definición precisa y consistente. Se refiere en general más al proceso de superación de la enfermedad que al mero control de los síntomas psicopatológicos; yendo más allá del trastorno, persigue conseguir una vida significativa y satisfactoria para el paciente. En cualquier caso, no solo se refiere al alivio sintomático, sino también a la competencia personal y social en ámbitos que la persona vive como prioritarias (Andreasen et al., 2005; Hunt et al., 2019; Morin & Franck, 2017; Solomon, 1992). En definitiva, la recuperación es un proceso en el que finalmente las personas con TMG viven, trabajan y participan plenamente en su comunidad. Las actividades dirigidas a la recuperación pasan necesariamente por reconocer que las personas con TMG tienen iguales deseos y necesidades que cualquier otra sin ella (Andreasen et al., 2005; Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Yildiz, 2021).

Este concepto de recuperación asume que es necesario replantear las expectativas vitales, superando los cambios fruto del TMG mediante diferentes intervenciones (Andreasen et al., 2005; Bellani et al., 2019; Chien et al., 2015; Nijman et al., 2020; Xia et al., 2011), que han de orientarse a retomar el sentido que el vivir tiene para la persona. Es por ello una concepción integradora de las intervenciones, que considera los intereses y los motivos del paciente más allá de su efectividad parcial (Mueser et al., 2010; Rössler, 2006; Solomon, 1992; Yildiz, 2021). La reintegración en la sociedad se alcanza a través

de la utilización de los servicios de salud mental, pero también desde la promoción de la solidaridad y respecto a las personas que sufren TMG (Andreasen et al., 2005; Yoram Barak & Aizenberg, 2012; Jääskeläinen et al., 2013; Morin & Franck, 2017). Para conseguir la recuperación de personas con TMG es necesario garantizar una continuidad en los diversos cuidados que precisan.

1.4. Tratamiento clínico y rehabilitador de las personas con TMG

Últimamente han sido desarrolladas en nuestro país intervenciones metodológicamente rigurosas, y se han evaluado. Además, se han detectado y concretado necesidades de las personas con TMG. En cuanto al diagnóstico: accesibilidad al circuito asistencial y mejorar la conciencia de enfermedad (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental., 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011). Respecto a la intervención farmacológica: considerar siempre y mejorar la eficacia/tolerabilidad de las medicaciones En el área psicológica: prestar atención familiar, atención en crisis, psicoterapias efectivas y psicoeducación a pacientes y familiares (Gisbert et al., 2002; Hunt et al., 2019; Marshall & Lockwood, 2000; McFarlane, 2016; Morin & Franck, 2017; Nijman et al., 2020; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018; Zapata Ospina et al., 2015).

Los objetivos de la intervención en personas con TMG serían, en términos generales, la “normalización” y la competencia para el funcionamiento social, con desempeño de roles sociales valiosos y normalizados (“Rehabilitación psicosocial” y “(Re)inserción académico-laboral”), todo ello en su contexto social. Específicamente, se concretarían en (Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Morin & Franck, 2017; Rössler, 2006; Yildiz, 2021):

- Estabilización clínica.
- Autocuidados/Autonomía personal.
- Rendimiento cognitivo.
- Relaciones interpersonales.
- Ocio y tiempo libre.
- Formación laboral.
- Alojamiento.
- Disminución en general de las necesidades y discapacidades.

1.4.1. Objetivos de la intervención

Los objetivos generales de toda intervención con personas con TMG son (Gisbert et al., 2002; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018):

- Adquisición de medios y capacidades personales, sobre todo de tipo relacional y social.
- Aprendizaje de habilidades que permitan un mayor número de desempeño de roles (capacidades instrumentales, etc.).
- Desarrollo de habilidades de resolución de problemas, autocontrol y manejo de situaciones.
- Promoción de soportes sociales: se favorecerá la creación o ampliación de la red de apoyo social.
- Apoyo en el área residencial y de ocupacional-laboral.
- Programación del tiempo libre y actividades coordinadas con recursos de la comunidad.

Las estrategias de intervención pasan, en cuanto a su metodología general, por una evaluación clínica y funcional (habilidades/discapacidades), una planificación individualizada de la intervención, multidisciplinar, integral e integrada en la comunidad, siempre implicando al sujeto y su grupo de apoyo. Se debe incorporar recursos específicos y psicosociales, coordinadamente (Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental., 2005; Marshall et al., 2011; Yildiz, 2021). La evaluación y el ajuste de las intervenciones son fundamentales. Existen dos modelos generales para dichas intervenciones: el “Tratamiento asertivo comunitario (TAC)” y la “Gestión de casos o *case management*”. Los recursos implicados son: CSM, UHP, Hospital/Centro de día, recursos de media y larga estancia, residenciales, de reintegración laboral, asociaciones y otros recursos normalizados (Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Dieterich et al., 2010; Marshall & Lockwood, 2000; Marshall et al., 2011; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Ziguras & Stuart, 2000).

Las estrategias terapéuticas específicas basadas en la evidencia son (Dieterich et al., 2010; Gisbert et al., 2002; Max Marshall et al., 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018):

- Uso racional de psicofármacos (dosificación efectiva y tolerabilidad).
- Entrenamiento en habilidades sociales (HH.SS.).
- Psicoeducación.
- Terapia cognitivo-conductual.
- Entrenamiento en actividades de la vida diaria (AVD).
- Habilidades laborales-ocupacionales.
- Rehabilitación cognitiva.
- Intervención en comorbilidad por uso de drogas.
- Programas de integración social y de alojamiento.

Los objetivos de estas intervenciones son mejorar la calidad de vida de los pacientes con TMG y el grado de satisfacción del paciente y su familia, reducir y mantener estable su estado psicopatológico y optimizar su integración familiar y social. Además, se trataría de mejorar la atención y su continuidad, y el uso adecuado de los recursos y procedimientos (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011).

La evaluación global pasaría por la evaluación psicopatológica y del funcionamiento (individual, familiar, social, ocupacional y laboral). Por ello, el Plan de Tratamiento Individualizado (PTI) debería definir (Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005):

- Evaluación.
- Tratamiento psicoterapéutico reglado.
- Atención psicofarmacológica.
- Atención a la urgencia.
- Acompañamiento de pacientes.
- Información y apoyo para la gestión de recursos sociales.
- Entrenamiento en AVD.
- Atención familiar: intervención en crisis; psicoeducación.
- Programas de apoyo a la red social.
- Programas de ayuda a domicilio.
- Atención grupal: Rehabilitación cognitiva, psicoeducación, afrontamiento y resolución de problemas, entrenamiento en HHSS., y psicomotricidad y relajación.

- Actividades ocupacionales: organizadas por los servicios de salud mental o en colaboración con otros colectivos sociales.
- Acciones formativas y laborales.

En definitiva, se trata de (Gisbert et al., 2002; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018):

- Facilitar que el paciente maneje sus síntomas.
- Permitirle cubrir sus necesidades básicas y mejorar su calidad de vida.
- Estimularle a participar en la vida de la comunidad.
- Apoyar su máxima integración en la comunidad, siendo la estabilidad sintomática el requisito previo para ello.
- Garantizar la integración de los servicios de tratamiento, de rehabilitación y de soporte social, manteniendo la continuidad de cuidados.
- Evitar la hospitalización prolongada y prevenir las recaídas, siendo fundamental la intervención en crisis para ello.
- Favorecer el que adquiera un papel significativo y productivo en la sociedad, entre otras cosas mediante la rehabilitación profesional.

1.4.2. Plan de tratamiento individualizado (PTI).

El PTI es el eje central a partir del cual se articula todo el proceso de rehabilitación a nivel de funcionamiento psicosocial. Define el proceso donde se deben enmarcar todas las actuaciones profesionales a través de las que se pretende que las personas alcancen el mejor nivel posible de funcionamiento. Sus áreas de intervención son (Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

- Psicopatología y su tratamiento.
- Actividad y habilidades de la vida diaria.
- Psicoeducación de pacientes y de familiares.
- Uso del tiempo libre.
- Relaciones personales. Habilidades sociales.
- Orientación vocacional.
- Alternativas residenciales.
- Prestaciones socioeconómicas y sanitarias.

El PTI es el documento que recoge la evaluación global, los objetivos y las estrategias terapéuticas adecuadas para la atención integral de cada paciente, incluyendo la planificación de las intervenciones apropiadas según los déficits observados, realizada por los profesionales responsables del paciente. La evaluación debe ser global, incluyendo necesariamente diagnóstico psicopatológico, estado general de salud y necesidades de cuidados, nivel de gravedad clínica, nivel de autonomía, grado de discapacidad, grado de conciencia de enfermedad, situación y condiciones del entorno familiar y socioeconómico y necesidades de cuidados (Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental., 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011) En definitiva, se evalúa:

- Objetivos y estrategias de tratamiento.
- Intervenciones y actividades.
- Necesidades fuera de la red de salud mental.
- Prestaciones terapéuticas.

El Plan Terapéutico debe contemplar la evaluación y revisión de los objetivos. Serán aspectos de necesaria evaluación respecto de la efectividad del tratamiento (Gisbert et al., 2002; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018):

1. El estado clínico.
2. La efectividad y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos.
3. El grado general de funcionamiento y de dependencia o autonomía.
4. La presencia y gravedad de síntomas disfuncionales.
5. La red social del paciente y sus habilidades sociales.
6. La calidad de vida del paciente y sus allegados.

1.4.3. Equipo multidisciplinar

Las personas con TMG requieren una intervención biopsicosocial proporcionada por equipos multidisciplinarios que provean los tratamientos biológicos, psicoterapéuticos, y de apoyo social necesarios; y que desarrollen una función clínica y rehabilitadora en el entorno natural del paciente. La intervención está siempre enfocada desde un equipo compuesto por médico psiquiatra, psicóloga clínica, enfermera

especialista en salud mental, terapeuta ocupacional, trabajadora social y TCAE. Las funciones del equipo son (Gisbert et al., 2002; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental, 2005; Ministry of Health Social Services and Equality of Spain, 2011):

- Evaluación clínica y funcional.
- Planificación de todo el proceso.
- Implicación y participación activas, y coordinadas dentro del tratamiento.
- Seguimiento y evaluación de los resultados y ajuste consecuente de objetivos e intervenciones.
- Coordinación y colaboración con otros equipos y servicios.

1.4.4. Intervenciones efectivas en pacientes con TMG

Se han evaluado desde hace décadas aquellas intervenciones en personas con TMG, y han mostrado eficacia y efectividad, aunque con diferente nivel de evidencia (Allott et al., 2020; Barak & Aizenberg, 2012; Bernardo et al., 2018; Crespo-Facorro et al., 2017; Figueira & Brissos, 2011; Gisbert et al., 2002; Morin & Franck, 2017; Nasrallah et al., 2005; Nijman et al., 2020; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018; Tiihonen et al., 2017; Xia et al., 2011; Yanagida et al., 2017):

- El tratamiento antipsicótico (tanto más cuanto más tolerable y favorecedor de la adherencia).
- El tratamiento psicológico (individual y grupal), en concreto cognitivo-conductual.
- La rehabilitación cognitiva.
- El entrenamiento en habilidades de la vida diaria (instrumentales y de autocuidado, ocio activo).
- La psicoeducación (de pacientes y allegados).
- Las intervenciones en la comorbilidad con los trastornos por consumo de sustancias.
- La rehabilitación vocacional.
- El soporte a la integración social y el alojamiento autónomo.

En general, para personas con TMG, los programas comunitarios, multicomponentes e integrados, con gestión de casos, comparados con el tratamiento

estándar, se han mostrado más efectivos en cuanto a mayor adherencia, menor gravedad clínica, menos ingresos hospitalarios y tentativas suicidas, y más autonomía personal (Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Dieterich et al., 2010; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Hudon et al., 2017; Roy & Pompili, 2009; Ziguras & Stuart, 2000). Por otro lado, el empleo de antipsicóticos inyectables de larga duración (APILD) favorece la consecución de estos resultados (Brissos et al., 2014; Correll et al., 2016; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2014; Leucht et al., 2011; Miyamoto & Wolfgang Fleischhacker, 2017).

2. PROGRAMAS MULTICOMPONENTES Y DE CONTINUIDAD DE CUIDADOS

2.1. Programas multicomponentes para personas con TMG

Las diferentes intervenciones terapéuticas que se llevan adelante en los por ello denominados programas multicomponentes, se pueden agrupar en varios bloques:

2.1.1. Tratamiento farmacológico

Los denominados TMG se caracterizan en general por presentar síntomas psicóticos en algún momento de su evolución, siendo este uno de los criterios para su consideración como tales. Y es la esquizofrenia el diagnóstico más habitual en estos pacientes. Por ello, su tratamiento farmacológico principal pasa por la utilización de antipsicóticos (AP), que han mostrado su eficacia y efectividad en esos síntomas (Yoram Barak & Aizenberg, 2012; De Hert et al., 2010; López-Muñoz et al., 2014; Marcus et al., 2015; Swartz et al., 2007; Tiihonen et al., 2017). La terapia farmacológica es un elemento indispensable en el tratamiento de los pacientes con TMG (De Hert et al., 2010; López-Muñoz et al., 2015; Marcus et al., 2015; Swartz et al., 2007; Tiihonen et al., 2017).

Los antipsicóticos tienen una efectividad demostrada en los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero muy limitada sobre los síntomas negativos y cognitivos (Crespo-Facorro et al., 2017; Jäger et al., 2010; Swartz et al., 2007). Efectivamente, los AP actualmente disponibles son en su mayoría efectivos para tratar sintomatología positiva (alucinaciones, delirios, desorganización, comportamiento extraño...), pero son poco eficaces en la sintomatología negativa (falta de motivación e iniciativa, disfrute, interacciones sociales...) y cognitiva (memoria, atención, funcionamiento ejecutivo,

comprensión de la situaciones sociales...) (Novick et al., 2010; Swartz et al., 2007). No obstante, la estabilización clínica conseguida con ellos hace posible otras intervenciones de tipo psicosocial.

Además, las personas que no tienen tratamiento antipsicótico pueden incluso empeorar debido al estrés que puede producir la intervención psicosocial. El control de la sintomatología psicótica es generalmente el primer paso para poder realizar intervenciones psicosociales y rehabilitadoras (Novick et al., 2010). En términos generales, se considera que el objetivo principal de la medicación antipsicótica es la estabilidad clínica suficiente como para propiciar otras intervenciones y favorecer así un estilo de vida satisfactorio y con calidad, y como mínimo evitar las recaídas y hospitalizaciones, dado el devastador impacto que tienen (Hasan et al., 2012; Kane et al., 2013; Marcus et al., 2015; Swartz et al., 2007).

El tratamiento de la psicosis ha avanzado por la introducción de antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG) debido a su baja propensión a efectos secundarios (y diferentes, menos graves en general, que los de la primera) y una mejora aparente de síntomas negativos y cognitivos. Y brindan un beneficio adicional al reducir el riesgo de suicidio y la mortalidad por todas las causas (Barak et al., 2004; Corigliano et al., 2018; De Hert et al., 2010; Hor & Taylor, 2010; Pompili et al., 2017). No obstante, algunos tienen importantes efectos secundarios cardiovasculares y metabólicos. La frecuencia y gravedad de estos efectos adversos y de su manejo es importante para orientar la selección del tratamiento antipsicótico, equilibrar los riesgos y beneficios del tratamiento, y reconocer y tratar de inmediato las complicaciones si surgen (Barak & Aizenberg, 2012; Bitter et al., 2015; Swartz et al., 2007).

Hay que recordar que es fundamental lograr su efectividad para conseguir una estabilidad clínica que permita las intervenciones rehabilitadoras anteriormente comentadas. El tratamiento combinado psicofarmacológico y psicosocial obtiene los mejores resultados.

El tratamiento farmacológico es similar al que se prescribe a los pacientes con trastorno mental sin elevada gravedad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la necesidad de dosis altas en ocasiones, y también especialmente los efectos secundarios, las interacciones y alto nivel de incumplimiento. Además, hay que considerar la patología somática y las repercusiones del tratamiento AP sobre ella. Cada vez más se recomiendan los antipsicóticos de 2ª generación (ASG) por su mayor seguridad y tolerabilidad. Y en concreto, sus formulaciones inyectables de liberación prolongada por favorecer la

adherencia y la prevención de descompensaciones. La prescripción farmacológica ha de valorarse conjuntamente con el paciente y combinarse con estrategias favorecedoras de la adherencia. En este sentido, los antipsicóticos inyectables de acción prolongada, especialmente los de segunda generación, resultan de gran utilidad y deben ser tenidos en cuenta para pacientes que presentan un pobre cumplimiento. También ofrecen más ventajas en cuanto a estabilidad de niveles plasmáticos y menos efectos secundarios, comodidad y menor impacto en la vida diaria del paciente, imposibilidad de sobredosificación accidental o intencionada, etc.

Teniendo en cuenta que el incumplimiento terapéutico es la primera causa de ineficacia de estos tratamientos, deben usarse aquellos que sean mejor tolerados, de fácil administración y que favorezcan la adherencia (Brissos et al., 2014; Correll et al., 2016; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2021; Lin et al., 2021). Por esto, en la actualidad se consideran cada vez más de primera elección los antipsicóticos “atípicos” o ASG. Por otra parte, los nuevos AP inyectables de larga duración o de acción prolongada (ILD) parece que disminuyen las recaídas y las hospitalizaciones en mayor medida que sus homólogos orales, y cada vez es más evidente la relación entre el uso de antipsicóticos ILD frente a tratamientos orales respecto a consecución de mayor adherencia y disminución de las recaídas y de los ingresos hospitalarios (Kishimoto et al., 2014; Leucht et al., 2011; Novick et al., 2010; Tiihonen et al., 2017). La clozapina, a pesar de su mostrada eficacia, tiene limitado su uso debido a la presencia de efectos adversos y a la obligación de controles hemáticos. Pero es el fármaco de elección en casos resistentes (López-Muñoz et al., 2015; Siskind et al., 2016).

2.1.2. Tratamiento psicoterapéutico

No son muchas las intervenciones psicológicas que han mostrado ser efectivas en personas con TMG. Las que más, son (Franck, 2016; Gisbert & others, 2002; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Hunt et al., 2019; Kern et al., 2009; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018; Zapata Ospina et al., 2015) :

- *La terapia cognitivo-conductual (TCC)*. Existen evidencias de que es eficaz para reducir las alucinaciones y los delirios. Su efectividad en cuanto al funcionamiento social, las recaídas y especialmente los síntomas negativos, precisa de un mayor nivel de evidencia (Allott et al., 2020; Hesse & Klingberg, 2018; Moritz et al., 2019).

-El entrenamiento en habilidades sociales. Necesita más sólidas evidencias en cuanto a la parcialmente demostrada efectividad en adquirir un manejo de la enfermedad y suficientes habilidades de vida independiente como para mejorar su funcionamiento en la comunidad (Haracz & Ashby, 2019; Turner et al., 2018).

-La terapia de resolución de problemas. No hay evidencia suficiente como para recomendar con grado alto la terapia de resolución de problemas para pacientes con TMG (Vaskinn et al., 2009; Xia & Li, 2007).

En función de las evidencias encontradas, se recomienda utilizar la TCC combinada con el tratamiento estándar para los TMG con objeto de disminuir la sintomatología positiva. Incorporarla a las estrategias dirigidas a prevenir las recaídas. Cuando el objetivo principal de la intervención es mejorar el funcionamiento social, se aconseja incorporar en concreto el entrenamiento en HH.SS.

-La psicoterapia de apoyo. Es una intervención que aúna una gran variedad de estrategias terapéuticas, siendo la técnica psicológica no directiva y centrada en la propia relación terapéutica (Buckley et al., 2015).

-La entrevista motivacional. Su objetivo es explorar y resolver ambivalencias acerca de factores que no son beneficiosos para promover un cambio conductual. Ha mostrado que facilita que se oriente hacia el deseo de cambiar, y que ayuda a reconocer y resolver los problemas potenciando la percepción de autoeficacia (Barkhof et al., 2013; Chien et al., 2015; Harmanci & Budak, 2021; Vanderwaal, 2015).

2.1.3. Rehabilitación cognitiva

En la esquizofrenia, y en otros TMG, se ha constatado un deterioro de las funciones cognitivas; y un importante número de personas que la sufren muestran un bajo nivel de rendimiento en el procesamiento cognitivo. Estas alteraciones cognitivas limitan, además, la efectividad de intervenciones psicosociales y programas de rehabilitación, así como del rendimiento sociolaboral. Se sabe que tanto la sintomatología positiva como la negativa se relacionan con el nivel de funcionamiento cognitivo (Allott et al., 2020; Moritz et al., 2019; Nijman et al., 2020).

La rehabilitación cognitiva es una intervención que se focaliza en los aspectos más básicos de las funciones cognitivas para mejorar su rendimiento. Consiste en la aplicación repetida de tareas cognitivas o del entrenamiento en habilidades para compensar los déficits cognitivos (Hunt et al., 2019; Mueser et al., 2010; Nijman et al., 2020). Se han

desarrollado diferentes tipos de entrenamiento cognitivo para paliar los déficits cognitivos en pacientes con TMG, y con esquizofrenia especialmente (Allott et al., 2020; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009) .

2.1.4. Intervenciones rehabilitadoras

Las intervenciones rehabilitadoras de tipo psicosocial tienen por objeto la superación o al menos la compensación de las dificultades psicológicas y de reintegración social que sufren los pacientes con esquizofrenia, favoreciendo el mantener una vida cotidiana en su medio lo más autónoma posible, además de un buen desempeño de los diversos roles que demanda su entorno. Son parte fundamental de la atención integral a las personas con TMG y se centran en mejorar las capacidades personales y sociales. En última instancia, pretenden mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y de sus familias, apoyando su participación en la comunidad de una manera lo más activa, normalizada e independiente posible (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Mueser et al., 2010; Pahwa et al., 2014; Rössler, 2006).

Se organizan de forma individualizada, combinando el entrenamiento y desarrollo de habilidades y competencias para funcionar eficazmente en la comunidad con intervenciones sobre el ambiente. Estas intervenciones comprenden desde la psicoeducación a las familias hasta el desarrollo de apoyos sociales para mejorar el nivel de rendimiento psicosocial (Gisbert et al., 2002; Morin & Franck, 2017; Zapata Ospina et al., 2015).

Las intervenciones psicosociales en rehabilitación han mejorado en operatividad y efectividad al incorporar diferentes estrategias, e incluyen el entrenamiento y desarrollo de habilidades interpersonales y relacionales, las acciones psicoeducativas con familias y usuarios, y el desarrollo y ampliación de la red social de apoyo. Este conjunto de estrategias psicosociales ha mostrado su eficacia en la mejora del rendimiento psicológico y social de personas con esquizofrenia y en su adecuación al funcionamiento en la comunidad (Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave., 2009; Mueser et al., 2013; Pahwa et al., 2014; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018).

Las técnicas de entrenamiento en las habilidades de la vida diaria tienen como objetivo mejorar las habilidades básicas e instrumentales como el autocuidado, el manejo

del dinero, la organización doméstica, además de las habilidades para las relaciones personales, pues todo ello favorece la rehabilitación y la adaptación de los pacientes con esquizofrenia a su entorno habitual, y el que lleven un estilo de vida lo más autónomo posible (Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Kern et al., 2009; Mueser et al., 2010; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018; Yildiz, 2021).

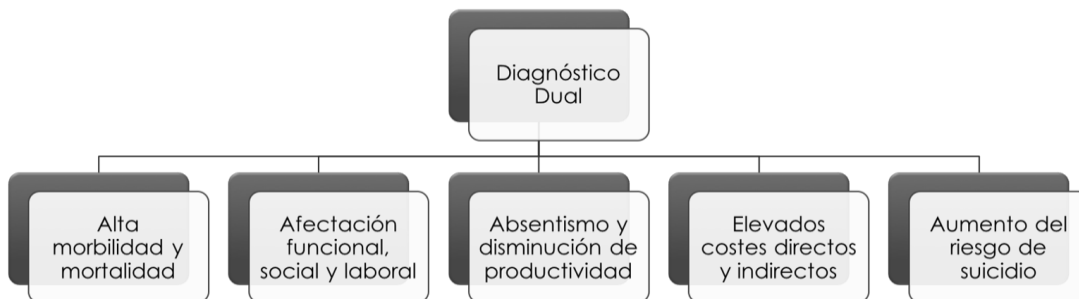
Los planes y programas orientados al empleo de los pacientes con esquizofrenia forman parte de los objetivos prioritarios de la rehabilitación y son considerados como estratégicos. Y es que la inserción laboral es un medio para lograr la integración social plena, con autonomía personal y activa y productiva participación en la sociedad. También es un modo de luchar contra la persistente exclusión del mercado laboral de las personas con esquizofrenia.

Por último, para estas personas si además tienen necesidad de apoyo para el alojamiento, es importante que la oferta residencial esté incluida dentro de los programas rehabilitadores (Gisbert et al., 2002; Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave, 2009; Morin & Franck, 2017; Zapata-Ospina et al., 2015).

2.1.5. Intervención en comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias

La comorbilidad psiquiátrica o trastorno dual hace referencia a la concurrencia en una misma persona de un trastorno mental, en bastantes ocasiones grave, y de un trastorno por uso/consumo de sustancias. Su abordaje es uno de los retos planteados a los profesionales implicados, pues esta comorbilidad agrava la evolución y el pronóstico; y además también complica el proceso terapéutico de ambos trastornos. Los pacientes con esta comorbilidad muestran mayor gravedad clínica y psicosocial, mayor número de recaídas, menor cumplimiento terapéutico, más complejidad en el modo de consumir, mayor riesgo de conducta suicida y peores condiciones físicas (Abdullah-Koolmees et al., 2021; Crespo-Facorro et al., 2017; Fuller-Thomson & Hollister, 2016; Kane et al., 2013; Kasckow et al., 2011; Novick et al., 2010; Roy & Pompili, 2009; Saiz Ruiz et al., 2008). Utilizan más los servicios sociosanitarios y a nivel laboral su situación es en general precaria, lo que influye en un peor pronóstico. Hay un relativo acuerdo sobre la mayor efectividad para estas personas de los tratamientos integrados, que pasan porque se lleven a cabo dentro de un mismo equipo interdisciplinar que atienda las necesidades psicológicas, médicas y sociales del paciente y su medio (Dieterich et al., 2010).

Figura 1. Comorbilidad psiquiátrica



Numerosos estudios han mostrado que un tercio de la población general que tiene un trastorno por uso de sustancias (TUS) tiene al menos otro trastorno mental (OTM), porcentaje que se incrementa en pacientes en tratamiento por su adicción. Por otro lado, un 80% de las personas con esquizofrenia, más del 60% con trastorno bipolar, más del 70% con trastorno de personalidad grave y casi el 30% de los trastornos ansioso depresivos pueden tener un TUS (Pascual-Pastor et al., 2017). Ciertamente, hay grandes diferencias en las cifras debido a dificultades metodológicas, aunque los principales datos epidemiológicos provienen de población general.

El diagnóstico doble dificulta el tratamiento y empeora el pronóstico para los dos trastornos, en especial si alguno de ellos no se diagnostica o trata adecuadamente. Por eso, estos pacientes requieren una respuesta asistencial integrada, como ya se ha comentado, pues la existencia de dos redes de tratamiento diferentes y en paralelo dificulta enormemente su correcta atención. En este sentido, hay datos y sobre todo consenso entre los profesionales sobre la mayor efectividad del tratamiento integrado, con un seguimiento por un equipo compuesto por diferentes profesionales que atienda integrada e integralmente todos los ámbitos afectados tanto del paciente como de su entorno.

No obstante, la falta de consenso en cuanto a las intervenciones más pertinentes tanto farmacológicas y psicosociales, como del lugar donde debe realizarse el tratamiento, aún persiste. Lo que es evidente es que estas personas se benefician con el tratamiento habitual para los trastornos adictivos y con el de los otros trastornos mentales, aunque en general se obtienen con ellos tienen peores resultados.

En el momento actual, en demasiados casos aún hay una separación funcional entre los dispositivos de salud mental y de adicciones. El modelo integrado, en el que un

mismo recurso asistencial oferta un tratamiento integral al paciente, aún no está generalizado. Y ello a pesar del consenso tanto sobre los elementos como sobre los recursos necesarios para un tratamiento adecuado de esta concurrencia diagnóstica (Pascual et al., 2017).

2.1.6. Psicoeducación e intervenciones familiares

El término psicoeducación hace referencia a un tipo de intervención cuyo objetivo es educar sobre la enfermedad, dar herramientas para resolver conflictos, el entrenamiento de habilidades de comunicación y la mejora de la autoestima (Cid & Cavieres, 2013). Existe poca información en la población general acerca de las causas, síntomas y tratamiento de los trastornos psicóticos. A menudo hay una sobrecarga familiar, lo cual hace referencia a las consecuencias emocionales, físicas, sociales y económicas que tiene para los familiares la convivencia con una persona con TMG (Cassidy et al., 2002).

Los objetivos de las intervenciones familiares son no solo informar y acompañar a los allegados, sino además proporcionar técnicas para manejar situaciones conflictivas. También propiciar relaciones intrafamiliares adecuadas y modificar creencias y conductas que aumenten el estrés y afecten por ello al curso del trastorno (Alhadidi et al., 2020; McFarlane, 2016; Xia et al., 2011; Yanagida et al., 2017). Existen diferentes tipos de intervenciones, la mayoría basadas en la terapia cognitivo-conductual, y que incluyen habilidades de comunicación y técnicas de resolución de problemas.

Las intervenciones familiares son eficaces para reducir las recaídas y las hospitalizaciones, para mejorar la adherencia terapéutica, para disminuir la carga y la sintomatología depresiva que pueda estar asociada. Además, mejoran el funcionamiento emocional y fomentan la visión más positiva de los familiares con esquizofrenia. En la mayoría de los estudios se asocia la psicoeducación con la intervención familiar (McFarlane, 2016; Ran et al., 2015; Yanagida et al., 2017).

El objetivo principal de cualquier intervención psicoeducativa debe ser disminuir las recaídas y la mejora de la calidad de vida percibida de forma que se mejore la conciencia de enfermedad. Además, gracias a esto último habrá un aumento del conocimiento acerca de las dificultades que puede encontrar así como un reconocimiento sobre los síntomas personales de su enfermedad (Pharoah et al., 2010; Yanagida et al., 2017). En general, los programas de psicoeducación mejoran de forma importante los niveles de comunicación con el simple hecho de aumentar el conocimiento sobre la

enfermedad entre los miembros sanos de la familia. Además, reducen el número de crisis, mejoran el funcionamiento social de la persona afectada y existe una adecuación de las actitudes y expectativas de la familia al paciente. Por otra parte, existe una mejora de la relación profesional-paciente y profesional-familia (McFarlane, 1994, 2016).

Hay diferentes tipos de programas, como el Modelo psicoeducativo de Anderson, la terapia cognitivo-conductual de Tarier o la terapia familiar conductual de Faloon, el programa ProFamille de Cormier o la intervención multifamiliar de McFarlane, con buenos resultados (Cid & Cavieres, 2013; McFarlane, 1994, 2016; Pharoah et al., 2010). Este tipo de grupos están diseñados para trabajar la reducción de algunos factores de riesgo del paciente y mejoran las habilidades de manejo del familiar. Incluye cuatro componentes fundamentales: colaboración con la familia; información acerca del TMG; información a la familia y aprendizaje acerca de cómo manejar las propias necesidades e información acerca de los recursos comunitarios disponibles y cómo utilizarlos; y, por último, mejorar las habilidades comunicativas y la resolución de conflictos (Leal et al., 2008; McFarlane, 1994, 2016; Pharoah et al., 2010).

Un estudio liderado por Cassidy (Cassidy et al., 2002) demuestra que los programas psicoeducativos son eficaces en cuanto a la transmisión de conocimiento y reducen el tiempo de estancia en el hospital en los doce meses siguientes a la terminación del estudio. Otro estudio (Leal et al., 2008) señala que existe una mejoría considerable en la calidad de vida de los cuidadores y mejora la eficacia en el proceso rehabilitador del paciente. Otros estudios indican que la psicoeducación mejora la relación terapéutica, la adherencia y la demanda de ayuda en situaciones de crisis (Cassidy et al., 2002; Leal et al., 2008).

2.2. Programas comunitarios de continuidad de cuidados para personas con TMG

2.2.1. Modelos de programas de seguimiento, apoyo comunitario o “gestión de casos”

Cualquier programa de orientación comunitaria debe servir para ayudar al paciente con TMG, vulnerable al estrés, no solo a adquirir los recursos básicos que pueda necesitar, sino también a elaborar estrategias para afrontar la vida cotidiana en la comunidad. Esta atención es realizada por equipos interdisciplinarios, al menos compuestos por psiquiatras y enfermeras (que en general son las gestoras de casos). Todos los profesionales han de participar en la toma de decisiones. Es prioritario en estas

intervenciones el dar soporte a la vida cotidiana de los pacientes (Dieterich et al., 2010; Gorey et al., 1998; Kanter, 1989; Max Marshall et al., 2011; Schinnar et al., 1990).

Con el nombre de “gestión de casos” (GC) se engloban diferentes sistemas de intervención que pretenden garantizar la atención de las personas con TMG. Aunque se utiliza este término para referirse casi a cualquier modalidad de programa de soporte comunitario o de fomento del seguimiento, en los últimos veinte años se han implementado distintos modelos entre los que hay importantes diferencias (Chamberlain & Rapp, 1991; Dieterich et al., 2010; Marshall et al., 2011; Mueser et al., 1998).

En este sentido, la gestión de casos ha sido definida como un modo de coordinar e integrar una atención individualizada a través del contacto mantenido con uno o varios profesionales clave. La GC ha mostrado parciales logros en la reducción de la gravedad, de la duración y el número de los ingresos hospitalarios, y de los abandonos del tratamiento (Burns et al., 2007; Coles, 2018; Gorey et al., 1998; Marshall et al., 2011; Ziguras & Stuart, 2000). Por ello, la discusión sobre su efectividad y sobre su superioridad sobre otros modelos y sobre el tratamiento estándar sigue aún presente.

La gestión de casos no es reciente, sino que sus inicios se remontan a la reforma de la atención psiquiátrica comenzada a mediados de los ‘50 en EEUU. Se produce el cierre de hospitales monográficos psiquiátricos y los recursos alternativos que se crean no son suficientes y no cubren las necesidades generadas, llegando a producirse un abandono de los pacientes más graves (Dieterich et al., 2017; Gorey et al., 1998; Kanter, 1989; Lamb, 1980; Solomon, 1992; Thornicroft, 1991).

Es en respuesta a esta necesidad cuando surgen los llamados “programas de continuidad de cuidados”. Aparece la gestión de casos, dando lugar con ella a un nuevo rol profesional en salud mental: el denominado *case manager* o coordinador de cuidados, lo que hoy llamaríamos “gestor de caso”. Torrey (Torrey, 1986) definió este modelo como “un programa en salud mental donde la persona o el equipo que lo lleva adelante es quien debe ofertar al paciente la ayuda que precise para poder optar, con una información suficiente sobre los servicios y opciones que se le ofrecen, a la asistencia que pueda necesitar, siempre garantizándole el acceso a la misma, y apoyando las actividades de autoayuda, además de coordinarse con todos los servicios necesarios para satisfacer los objetivos del enfermo”. Kanter (Kanter, 1989) concreta los principios sobre los que se basa la gestión de cuidados y específicamente en salud mental: continuidad de cuidados, asignando un solo gestor (“manager”) de caso a lo largo de todo el proceso; utilización de la relación terapéutica como eje fundamental del tratamiento; concreción del nivel de

apoyo necesario; y flexibilidad tanto en la frecuencia y duración como del lugar de los contactos con el paciente.

2.2.2. Clasificación de los modelos de gestión de casos

Hay diferentes formas de clasificar los modelos de gestión de casos, especialmente en cuanto a la frecuencia de contacto, tipo de intervención e intensidad de la misma. Así, por ejemplo, Thornicroft (Thornicroft, 1991) divide la GC en 12 ejes y clasifica los programas de GC en función de su posición en cada uno de estos: atención por un solo profesional o por un equipo; cuidados directos o delegados en otros servicios; nivel de intensidad de las intervenciones; grado de limitación económica; adscripción a redes sociales o a sanitarias; rol del coordinador de caso; nivel de especialización del gestor; ratio entre profesional-gestor y paciente; grado de participación del enfermo; lugar en el que se realizan los contactos; intervención a nivel individual, en red o en sistema); y población diana. Por su parte, Solomon (Solomon, 1992) define cuatro tipos de GC: Tratamiento asertivo comunitario, de fortalecimiento, de rehabilitación y generalista. Y Mueser et al (Mueser et al., 1998) proponen seis modelos: Agencia de servicios, gestión de casos clínica (GCC), gestión de casos intensiva (GCI), TAC, modelo basado en competencias y modelo de rehabilitación. McGrew et al. (McGrew et al., 2003) sugieren cuatro modelos: gestión de casos estándar o agencia de servicios, GCC, TAC y tratamiento asertivo comunitario familiar (FACT). Para ellos, cualquier modelo de GC busca el reconstruir el tejido social de sus usuarios.

A.- Modelo agencia de servicios (bróker o brokerage, broker case management)

Es el primer modelo y nació como un intento de asegurar que los pacientes accediesen a los recursos y tratamientos adecuados, y de fomentar la continuidad y eficiencia de los cuidados. Las primeras descripciones de lo que hoy se llamaría coordinador de cuidados (*“case manager”*) provienen de este modelo (Thornicroft, 1991). Se trataba de un profesional, que en general no era clínico, responsable de coordinar los cuidados, pero que no los prestaba de forma directa. Se encargaba de evaluar las necesidades, planificar las intervenciones, realizar las derivaciones precisadas y coordinar los recursos implicados en la atención de una misma persona. Los contactos se caracterizaban por ser a demanda, cuando el paciente los requería y generalmente iniciados por él; no había regularidad ni frecuencia intensa. (Mueser et al., 1998).

Este es el modelo más sencillo y, como se ha comentado, el primero en desarrollarse tras el comienzo de la desinstitucionalización en Estados Unidos. El papel del gestor de casos era, en definitiva, evaluar las necesidades del paciente, desarrollar un plan de cuidados individualizado, facilitar el contacto del paciente con los servicios que debieran prestársele según sus necesidades, supervisar la atención que era recibida, mantener el contacto y asesorarle en general (Mueser et al., 1998; Thornicroft, 1991). Los estudios que lo comparaban con un modelo hospitalocéntrico demostraron al principio que había mejoras en la reducción de las hospitalizaciones, en la calidad de vida y en la satisfacción tanto de los pacientes como de sus familiares (Marshall & Lockwood, 2000). Sin embargo, aún existe un debate en lo relacionado con sus resultados y algunos estudios (Burns & Perkins, 2000; Mueser et al., 1998) encuentran que lejos de reducir la hospitalización la aumentan, o que sus resultados son prácticamente similares al modelo hospitalario o al modelo asertivo comunitario, éste con un coste mucho menor (Burns et al., 2007; Byford et al., 2000).

B.- Modelo de gestión de casos (case management) clínico

Se desarrolla a partir del modelo anterior, tras reconocer que el tutor a menudo debía de actuar como clínico y ofrecer directamente el servicio que el paciente necesitaba. Kanter (Kanter, 1989) plantea cuatro áreas de intervención: inicial, en el ambiente, directas sobre el paciente, y por último aquellas tanto con el paciente como sobre su ambiente (intervención en crisis, seguimiento, etc.). Este modelo recalca la relación entre paciente y tutor como elemento terapéutico fundamental (Lamb, 1980).

C.- Modelo de fuerzas o capacidades, o de competencias (strengths model)

Mantiene una visión de las personas con TMG como poseedoras, además de déficits, también de suficientes competencias como para mejorar. Añade además el que la comunidad en general, y el entorno cercano al paciente en particular, son un apoyo y no un obstáculo para su integración (Rapp, 1993). Este modelo está focalizado en las capacidades del paciente más que en su patología.

D.- Modelo rehabilitador

Descrito en los años 90 (Mueser et al., 1998; Solomon, 1992), como el anterior hace hincapié en prestar servicios centrados en las metas de cada persona, más que en objetivos definidos por el propio servicio de salud mental. Hace énfasis en la evaluación

y mejora de habilidades instrumentales y en la vinculación con el entorno. Diversos estudios han mostrado la efectividad de este modelo en, por ejemplo, la mejora de la situación laboral.

E.- Modelo de tratamiento asertivo comunitario (TAC)

Desarrollado por Stein y Test (Stein & Test, 1980) a fines de los años sesenta en respuesta a las necesidades de los pacientes con psicosis graves o con un patrón de intensa frecuentación de servicios. Las líneas de actuación que el TAC considera imprescindibles son actuar sobre las dependencias patológicas que el paciente suele haber creado con su familia y las instituciones asistenciales para incrementar su autonomía; y apoyar y orientar a los miembros de la comunidad más relacionados con los pacientes. Deben dar soporte e información al entorno comunitario para ayudar al establecimiento de relaciones aceptables para ellos y beneficiosas para el paciente. El sistema de apoyo debe ser asertivo, pues los pacientes con discapacidad crónica tienden a ser pasivos en las relaciones interpersonales (Marshall & Lockwood, 2000). Debe asegurar proactivamente la continuidad de cuidados entre los distintos dispositivos más que asumir que el paciente es capaz de pasar de unos a otros por sus propios medios. El TAC lo realiza un equipo multidisciplinar y la responsabilidad es colectiva (Bond et al., 2001).

F.- Modelo de gestión de casos intensiva

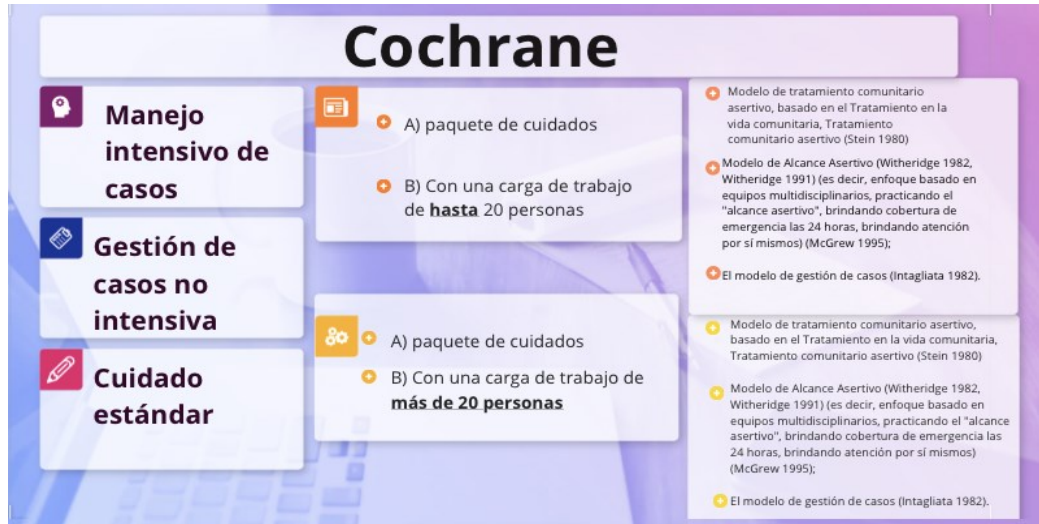
La GC ha sido definida como una manera de coordinar e integrar una atención personalizada a través del contacto mantenido con uno o más profesionales de salud mental claves. La gestión de casos intensiva (GCI) plantea un acercamiento intensivo y a largo plazo para el paciente en su medio, proporcionando una gama completa no solo de tratamientos, sino de apoyo y cuidados generales (Kanter, 1989; Lamb, 1980). Hace hincapié tanto en el número de casos a llevar (menos de 20 por gestora) como en la intensidad (Dieterich et al., 2010; Kanter, 1989; Schinnar et al., 1990).

Surge en respuesta a las necesidades de aquellos pacientes para los que a gestión de casos clínica no era suficiente. Además de las funciones y actividades del modelo de GCC, la GC intensiva añade otras características (Dieterich et al., 2010):

1. Ratio paciente-gestora pequeña (máximo 20:1).
2. Actitud asertiva y mantenimiento de contacto con los pacientes, intentando evitar al máximo su pérdida.
3. Hincapié en la intervención en el entorno comunitario.

4. Apoyo para la resolución práctica de problemas de la vida diaria.

Figura 2. Tipos de intervenciones



(Tomado de Dieterich et al., 2017)

La gestión de casos en personas con TMG ha tenido importantes cambios en las últimas décadas, pues los modelos tradicionales estaban anticuados y no se utilizaban mucho en la práctica, habiendo una expansión de otros modelos (Dieterich et al., 2010; Max Marshall et al., 2011; Ziguras & Stuart, 2000). Por otra parte, el estudio de la efectividad de la GC tradicional se ha reducido sobre todo a estudios muy parciales y escasamente homogéneos. No obstante, las investigaciones más actuales proponen que variables como la adherencia a los programas podrían estar asociadas a la efectividad de la propia GC (Dieterich et al., 2010; Ziguras & Stuart, 2000). Por ello, la GC ha tenido que adaptarse con el tiempo y ha evolucionado desde los modelos tradicionales a otros más novedosos, con diferentes tipos de enfoques para trabajar en equipos comunitarios en salud mental.

Estos enfoques se dividen en dos categorías principales: servicios con objetivos bien delimitados (resolución de crisis, tratamientos domiciliarios, rehabilitación, intervención temprana) y servicios dirigidos a satisfacer un amplio abanico de necesidades de los pacientes (GC y TAC) (Hudon et al., 2017; M Marshall & Lockwood, 2000; Ruggeri & Tansella, 2008). Ambos son modelos de atención concebidos inicialmente para coordinar la atención de las personas con TMG y pronto se ampliaron

como medio de atención a pacientes que no requerían un ingreso inmediato. Respecto a las nuevas categorizaciones, estas diferencian entre gestión de casos intensiva (GCI) y no intensiva (GC)(Dieterich et al., 2010).

En la Tabla 1 están resumidas las características de los diferentes modelos:

Tabla 1. Diferencias entre los modelos de cuidados comunitarios.

Características del programa.	Broker CM	CM Clínico	M. Competencias	M. Rehabilitador	TAC	CM Intensivo
Ratio Paciente-profesional	1:50	1:30+	1:20-1:50	1:20-1:50	1:10	1:10
Enganche y seguimiento.	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Alto	Alto
Responsabilidad de los pacientes compartida	No	No	No	No	Si	No
Cobertura 24 h.	No	No	No	No	A menudo	A menudo
Decisión y participación del paciente.	No	Bajo	Alta	Alta	Bajo	Bajo
Énfasis en el entrenamiento en habilidades	No	Baja	Moderada	Alto	Moderado (?)	Moderado (?)
Frecuencia de contactos	Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Alta	Alta
Lugar de los contactos.	Cínico	Clínica	Comunidad	Clínica/Comunidad	Comunidad	Comunidad
Tratamiento integrado	Bajo	Moderado	Bajo (?)	Bajo (?)	Alto	Alto (?)
Provisión directa de cuidados y servicios.	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado	Alto	Alto
Población diana.	EMS	EMS	EMS	EMS	EMS con elevado uso de servicios	EMS con elevado uso de servicios

(Adaptado de: Alonso Suárez et al., 2004)

2.2.3. Principios, objetivos, funciones e indicaciones de la gestión de casos

A- Principios

1. Continuidad de cuidados: por asignación a un solo gestor de caso a pesar de que las indicaciones varían en el transcurso del tiempo.
2. Utilización de la relación con la gestora como elemento primario del aprendizaje y del tratamiento.
3. Concreción del grado de apoyo y de las estructuras que son necesarias.
4. Flexibilidad en la frecuencia, la duración y el lugar de los contactos con el paciente.
5. Facilitación del desarrollo de recursos personales del propio paciente.

B- Objetivos

Generales

- Fomentar un desarrollo y crecimiento personal.
- Aumentar la participación de los pacientes.
- Recuperarse o adaptarse a la enfermedad en la mayor medida posible.
- Mejorar la calidad de vida.

Específicos

- Mejorar la calidad asistencial y la satisfacción de pacientes y familiares.
- Ayudar al paciente a tomar decisiones y a responsabilizarse de ellas, y a lograr su máxima independencia y autonomía.
- Lograr que se responsabilice de su enfermedad y de la continuidad de su tratamiento.
- Optimizar la utilización de los recursos sociosanitarios, ayudando al paciente a usarlos adecuadamente.
- Facilitar su acceso a los recursos existentes en igualdad de condiciones que el resto de la población.
- Tener en cuenta el apoyo necesario, potenciando las capacidades conservadas y el desarrollo de sus recursos personales.
- Ayudarle a mejorar habilidades básicas e instrumentales de la vida diaria.
- Fomentar la participación comunitaria y el asociacionismo.
- Proporcionar una ayuda práctica para la vida cotidiana.
- Intervenir lo más precozmente en las crisis.
- Apoyar el logro de la mayor calidad de vida.
- Prevenir y evitar las recaídas y hospitalizaciones.
- Favorecer la adaptación y/o recuperación de la enfermedad.
- Promover su aceptación en el medio habitual.
- Supervisar y fomentar el cumplimiento del tratamiento.
- Establecer mecanismos de cooperación y apoyo con la familia y allegados para favorecer su implicación en el proceso rehabilitador.

C- Funciones

- a) Determinar estructuras, recursos y apoyos precisos.

- b) Realizar un PTI altamente individualizado.
- c) Asegurar el seguimiento del cumplimiento del tratamiento y del PTI.
- d) Delegar la realización de determinadas tareas o intervenciones.
- e) Proporcionar ayuda para optar a los servicios y recursos que necesite.
- f) Apoyar al paciente y su familia.
- g) Cooperar con la red sociosanitaria comunitaria.

La gestora de caso debe determinar desde el plan de tratamiento individual (PTI), siempre en coordinación con el responsable clínico, los recursos necesarios y el apoyo que se precisa de todos los agentes implicados, concretando el grado necesario de su utilización. Decide tanto ser la ejecutora directa de los cuidados como poder delegar la realización de algunas de las tareas o de determinadas intervenciones en otros profesionales o niveles de atención si su función es más apropiada para el logro de los objetivos planteados en el propio PTI. Asume además la responsabilidad de asesorar, supervisar, monitorizar, y velar la implementación y consecución de dichos objetivos. También debe establecer y fomentar canales de comunicación y cooperación entre la red de salud y otros niveles asistenciales y recursos comunitarios, tanto formales como informales. Y siempre teniendo en cuenta las actitudes de los intervinientes, trabajando con ellos desde una relación personalizada y con un objetivo último de una mayor tolerancia y aceptación del paciente en la comunidad.

D- Indicaciones y recomendaciones de la GC

Tabla 2: Indicaciones y nivel de evidencia de la gestión de casos

INDICACIONES DE LA GESTION DE CASOS.	NIVEL DE EVIDENCIA CIENTIFICA Y RECOMENDACIÓN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
Los pacientes con TMG con alto riesgo, con historia de reingresos hospitalarios, difícil vinculación a los servicios habituales o sin techo.	A
Pacientes con TMG con frecuentes recaídas que requieren hospitalización	C
Pacientes con TMG con vistas a incrementar la vinculación a los servicios y el cumplimiento terapéutico.	A
Pacientes con esquizofrenia de inicio precoz	C
En pacientes con trastorno mental grave cuando éstos hacen uso de los servicios hospitalarios con la finalidad de reducir este consumo.	A
Pacientes con Esquizofrenia hiper-frecuentadores de servicios sanitarios.	B

(Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, 2013)

2.3. Adherencia terapéutica en TMG

2.3.1. Adherencia y cumplimiento en los tratamientos de personas con TMG

La pobre tratamientos limita, o incluso anula, su efectividad terapéutica. El pronóstico de esquizofrenia está muy relacionado, ya desde el primer momento, con el grado de cumplimiento por parte del paciente del plan terapéutico (Bernardo et al., 2017; Bitter et al., 2015; Higashi et al., 2013; Reimer et al., 2019; Yanagida et al., 2017). La administración mantenida de psicofármacos reduce en un 30% aproximadamente las recaídas (Abdullah-Koolmees et al., 2021; Kane et al., 2013; Ljungdalh, 2017; Velligan et al., 2009).

Los problemas de adherencia se asocian a una serie de consecuencias negativas tanto para el propio paciente como para los sistemas de salud y para la sociedad en general. Los principales son:

- Recaídas. La mayoría de las investigaciones muestran que la falta de adherencia es uno de los factores que mayor asociación guarda con las recaídas y las hospitalizaciones. Se

estima que los pacientes no adherentes tienen un riesgo de recaer 3,7 veces mayor que los sujetos bien adheridos al tratamiento (Higashi et al., 2013).

- Pronóstico. La falta de adherencia muestra una fuerte relación con el incremento de síntomas psicóticos, periodos de remisión más largos, aumento de las tasas de suicidio, incremento del deterioro cognitivo y peor calidad de vida (Abdullah-Koolmees et al., 2021).

- Costes. La falta de adherencia terapéutica se traduce en un notable incremento del uso de servicios sanitarios. De hecho, se calcula que el 40% del coste asociado al tratamiento de la esquizofrenia se atribuye a la falta de adherencia (García-Pérez et al., 2020; Ljungdalh, 2017; Marcus et al., 2015).

2.3.2. Intervenciones para mejorar la adherencia

Figura 3. Intervenciones para mejorar la adherencia.



Las intervenciones más importantes que existen en la actualidad son (Acosta et al., 2012; Bernardo et al., 2017; Bodén et al., 2011; García-Pérez et al., 2020; Kirson et al., 2013; Reimer et al., 2019; Velligan et al., 2009; Yanagida et al., 2017):

A) Psicoterapéuticas

- Entrevista motivacional: mantiene un enfoque en el que se procura ayudar a los pacientes a reconocer y solventar sus problemas. Su utilización para incrementar el nivel de adherencia en pacientes con esquizofrenia se basa en su efectividad para incentivar y mantener el cambio en las conductas más favorecedoras de la salud (Barkhof et al., 2013; Chien et al., 2015; García-Pérez et al., 2020; Reimer et al., 2019).
- Terapia de adherencia al tratamiento: es una intervención individual con una aproximación cognitivo-conductual que se basa en un modelo que incorpora tanto la entrevista motivacional como las técnicas de entrenamiento conductual (Morin & Franck, 2017; Nijman et al., 2020; Reimer et al., 2019; Yildiz, 2021).

B) Comunitarias y mixtas

Las intervenciones comunitarias plantean acercar el paciente a su entorno y que se aproxime a su grupo de referencia, y promover la aceptación social de la sintomatología. Se ha observado que los pacientes de los centros que contaban con estas intervenciones presentaban casi el doble de adherencia a la medicación. Por su parte, las intervenciones mixtas que integran diferentes estrategias parecen ser más eficaces que el tratamiento estándar para aumentar el cumplimiento terapéutico (Burns et al., 2007; García-Pérez et al., 2020; Yildiz, 2021). Las intervenciones comunitarias pueden resultar útiles para pacientes que presentan déficit de habilidades o falta de apoyo para realizar correctamente el tratamiento farmacológico (Bond et al., 2001; Dieterich et al., 2010; Marshall & Lockwood, 2000; Max Marshall et al., 2011; McGrew et al., 2003; Ruggeri & Tansella, 2008; Ziguras & Stuart, 2000).

En este sentido, los programas de atención comunitaria deben ayudar al paciente con TMG a mantener el contacto con los recursos, y engloban distintas intervenciones a largo plazo con el fin de garantizarlo. La gestión de casos ha mostrado logros en la reducción de la discontinuación del tratamiento, siendo el disminuir la pérdida de contacto con los servicios sanitarios un objetivo prioritario (Dieterich et al., 2010; Max Marshall et al., 2011).

C) Farmacológicas

El modo de prescribir la medicación considerando las características de los fármacos es esencial para favorecer la máxima adherencia a los tratamientos. Existen muy

pocos estudios rigurosos que evalúen las estrategias para ayudar a los pacientes al mejor cumplimiento de las prescripciones farmacológicas. Las intervenciones farmacológicas para favorecerla incluyen el ajuste de las dosis, la instauración de un periodo de prueba previo al incremento de las dosis o al añadir nuevos fármacos, el uso de inyectables de liberación prolongada/larga duración, el minimizar los efectos adversos y en general la simplificación de las pautas de tratamiento (Fernández-Miranda et al., 2015; Kane et al., 2013; Kirson et al., 2013; Savitz et al., 2016; Taipale, Mittendorfer-Rutz, et al., 2018; Taylor et al., 2016).

También se sabe que facilita la adherencia el usar formulaciones de liberación retardada para disminuir las tomas, y el utilizar formas rápidamente dispersables. Por otro lado, parecen ser útiles los calendarios para medicamentos y el etiquetaje con los días de la semana para ayudar tanto a pacientes como a cuidadores a saber cuándo han de tomarse los medicamentos. Se debe orientar a los familiares a observar el uso diario de los psicofármacos, pues puede incrementar la adherencia. El uso de formulaciones inyectables de acción prolongada está cada vez más afianzado (Fernández-Miranda et al., 2015; Jann & Penzak, 2018; Kane et al., 2013; Kishimoto et al., 2014; Savitz et al., 2016).

En conclusión, se debe considerar en la prescripción las particularidades del fármaco en cuanto a su eficacia/efectividad, su tolerabilidad y seguridad, y su dosificación. Se ha demostrado que los fármacos que contribuyen a aumentar la adherencia son los que tienen un perfil más favorable respecto a eficacia/efectividad y tolerabilidad; y aquellos administrados de manera más simplificada. En este sentido, como ya se ha comentado, cada vez más destacan para conseguir una mayor adherencia las formulaciones inyectables de larga duración de los AP de segunda generación (Brissos et al., 2014; Fernández-Miranda et al., 2015; González-Rodríguez et al., 2015; Jann & Penzak, 2018; Leucht et al., 2011; Montemagni et al., 2016).

Las ventajas del uso de inyectables de larga duración son, en definitiva, que contribuyen a la estabilización de la enfermedad y que aseguran la administración de la medicación. Suponen además mayor tranquilidad para los cuidadores y en general para el entorno próximo del paciente.

En definitiva, cada vez más se confirma que las estrategias más válidas para aumentar la adherencia terapéutica en personas con TMG, especialmente con esquizofrenia, pasan por los denominados “programas de continuidad de cuidados”, con modelos de GC entre ellos, y por el uso de medicaciones antipsicóticas en formulaciones inyectables de larga duración (Fernández-Miranda et al., 2015; Kane et al., 2013; Kirson

et al., 2013; Savitz et al., 2016; Taipale, Mittendorfer-Rutz, et al., 2018; Taylor et al., 2016).

3. EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES EN TMG

3.1. Evaluación de los programas de apoyo y seguimiento comunitario

Entre los hallazgos más repetidos al estudiar los modelos de apoyo y seguimiento comunitarios es el incremento de pacientes que continúan en tratamientos y la reducción de las hospitalizaciones. Sin embargo, los iniciales programas de GC fueron muy discutidos, considerándolos de dudosa eficacia en la mejoría clínica, en la reducción de los ingresos hospitalarios y considerando el gasto total. Incluso se ha llegado a señalar un aumento de las estancias hospitalarias, y también que no se mostraba diferencia con los resultados del tratamiento estándar (considerado como la atención ambulatoria en centros/unidades de salud mental). En este sentido, el estudio PRiSM Psychosis (Marshall et al., 1999; Sashidharan et al., 1999; Thornicroft et al., 1998) ocasionó una gran polémica, pues el tratamiento intensivo era equiparable según los autores al TAC. Los resultados del estudio señalaban que la atención intensiva produce algunas mejoras “extra” en términos de necesidades cubiertas, mejora de calidad de vida y mejora de la red social. En resumen, los resultados finales se inclinaban levemente hacia el modelo intensivo en términos de efectividad clínica, pero el modelo estándar era casi tan efectivo y más barato (Johnson et al., 1998; Marshall et al., 1999; Sashidharan et al., 1999; Thornicroft et al., 1998).

También se ha criticado el haber implementado modelos de tratamiento poco fieles a los teóricos, de haberlo hecho en poblaciones para la que no estaban indicados y de haber mezclado los modelos, y la dudosa mejora en el funcionamiento social y en la situación laboral (Johnson et al., 1998; Marshall et al., 1999; Sashidharan et al., 1999; Thornicroft et al., 1998).

Otros estudios sí mostraban sus beneficios claros respecto al aumento de la adherencia terapéutica, la reducción del tiempo de hospitalización, la mejora de la convivencia familiar, la estabilidad en el alojamiento, la autonomía y finalmente la calidad de vida y la satisfacción tanto del usuario como de sus familiares (Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Marshall & Lockwood, 2000; Marshall et al., 2011; Ziguras & Stuart, 2000). Los programas orientados específicamente a la reinserción laboral y al empleo protegido han mostrado aumentar la competitividad laboral de las personas con

esquizofrenia grave. Por último, sólo los implementados específicamente para tratar la comorbilidad con los trastornos adictivos parecen ser efectivos en disminuir el consumo de sustancias (Pascual et al, 2017).

En general, la evidencia apoya el tratamiento basado en la comunidad frente al tratamiento de orientación hospitalocéntrica, pero hay escasas diferencias entre los distintos modelos comunitarios (Dieterich et al., 2010; Marshall et al., 2011).

3.2. Evaluación de los programas específicos para TMG

Dada la complejidad y las múltiples intervenciones que definen a los programas de tratamiento integrados por diferentes áreas de intervención, dentro de las cuales además se desarrollan técnicas diversas, la evaluación de resultados adjudicable a estos programas es muy difícil. Resultan además ser muy diferentes en cuanto al tipo de intervenciones, su duración e intensidad, etc. Por ello, la variabilidad y heterogeneidad es tan grande que su medida como conjunto se hace casi inasequible. Los problemas para el diseño de evaluaciones de las intervenciones multicomponentes están relacionados con la dificultad para definir con precisión esas intervenciones, con la variabilidad en la aplicación fiel de un mismo modelo, con las diferencias de los distintos entornos y los distintos momentos de la enfermedad, y con la frecuencia con que las intervenciones se solapan según el lugar (Dieterich et al., 2010; Marshall et al., 2011).

No obstante, lo que sí está definido y consensuado son los indicadores de resultados básicos a evaluar en las intervenciones con personas con TMG. En este sentido, p. ej. la Cochrane los ha definido e intentado evaluar mediante revisiones sistemáticas (Dieterich et al., 2010; Marshall et al., 2011; Ziguras & Stuart, 2000). Estos indicadores se pueden resumir en los siguientes:

Indicadores de adherencia:

- % casos que abandonaron el programa

Indicadores de eficacia:

- % de pacientes que ingresan en las UHP.
- % de altas de pacientes en el programa por criterios de los profesionales.

Indicadores de satisfacción percibida:

- Grado de satisfacción expresada por el paciente.

Otros:

- % de pacientes que presentan actos autolíticos.
- % de internamientos involuntarios.

También existen indicadores de inserción socio-laboral, como p.ej.:

- Número de personas/año incluidas en acciones de integración social y laboral.
- % de abandono de personas/año incluidas en acciones de integración.
- % de personas que obtienen un contrato de trabajo.
- % de pérdidas de empleo.
- % de pacientes que trabajan durante el tratamiento.

3.3. Resultados de los diferentes modelos de gestión de casos en salud mental

Se han llevado a cabo diversas investigaciones para determinar la efectividad de los programas basados en la GC, y en términos generales han mostrado resultados poco concluyentes, lo que podría estar relacionado, al menos en parte, con los cambios en la práctica y en la definición de modelos habidos en los últimos tiempos, y finalmente con su, en ocasiones, escaso rigor metodológico. Por ello, sigue siendo muy necesario conocer la efectividad de estos modelos (Dieterich et al., 2010; Marshall et al., 2011)

Gorey y colaboradores (Gorey et al., 1998) realizaron una revisión incluyendo diferentes modelos de GC (GC rehabilitadora, de fortalezas, GC generalista y TAC). El periodo revisado fue 1980-1996 y las variables incluidas eran clínicas, psicosociales, de uso de los servicios y coste. Los resultados mostraron que el 75 % de los pacientes en GC estaban mejor que los pacientes sin ella, y que cuanto más intensa era la GC, mayor era la efectividad. Marshall et al. (2011) se plantearon revisar la eficacia de la GC en comparación con el cuidado estándar (CE), sin incluir el TAC. Incorporaron ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluían personas con diagnósticos de TMG (esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión con características psicóticas) y los resultados evaluados se relacionaban con el uso de los servicios y el funcionamiento clínico y psicosocial. Hallaron que la GC no se asoció a mejoras en el funcionamiento clínico o psicosocial, pero sí que aumentaba el contacto de los pacientes con los servicios sanitarios. Posteriormente, añadieron también los costes, y además compararon TAC con tratamiento estándar (CE), TAC con GC Rehabilitadora, y TAC frente a GC. Comparando el TAC con la GCR, aquel no mostró ninguna ventaja con respecto a la retención en los servicios sanitarios, pero sí que parecía disminuir los ingresos hospitalarios, así como su duración. En la comparación de TAC con GC, no hubo diferencias en cuanto a la retención

Ziguras y Stuart (2000) incluyeron 44 estudios entre 1980-1998 (experimentales y quasi-experimentales). Usaron el mismo tipo de variables que los anteriores y compararon Gestión de casos clínica (GCC) con atención/cuidado estándar (CE); TAC con CE y GCC con TAC. Los resultados mostraron que la GCC y el TAC eran mejores en cuanto a la satisfacción y disminución de la carga familiar, y del coste en la atención. En cuanto al TAC respecto al CE, el TAC reducía el número de ingresos en el hospital mientras que el CE parecía aumentarlos. En cuanto al contacto del paciente con los servicios, los síntomas, el funcionamiento social y la satisfacción del paciente, no se encontraron diferencias entre TAC y GCC. Un metaanálisis llevado a cabo por Burns y colaboradores (Burns et al., 2007) incluyó 29 ECA y su objetivo era comparar la gestión de casos intensiva (GCI) con el tratamiento/cuidado estándar en cuanto a días de hospitalización. El resultado fue que la GCI funcionaba mejor para aquellos pacientes que ya utilizaban otros recursos y que la fidelidad al modelo aumentaba la probabilidad de reducir los ingresos hospitalarios.

Dieterich y colaboradores (Dieterich et al., 2010) actualizan estas revisiones en 2011 con el objeto de conocer la eficacia de la GCI respecto al CE, y de la GCI respecto a la no intensiva (GC). Incluyeron 38 estudios. Como resultados, la GCI mostró más eficacia en cuanto a la disminución del tiempo de hospitalización, y el aumento del contacto con los servicios y del funcionamiento general, así como del alojamiento, de la vida independiente y de la satisfacción. No hubo diferencias con la atención estándar en cuanto a la mortalidad, la situación laboral o la calidad de vida. En cuanto a la GCI vs. la GC, la GCI fue superior en cuanto a menos abandonos, no habiendo diferencias en la duración de los ingresos, del uso de los servicios, de la calidad de vida y de la satisfacción.

La última revisión realizada por Dieterich y colaboradores (Dieterich et al., 2017), todos ECA con personas con trastornos mentales graves y tratados en el entorno de atención comunitaria, compara la GCI con la GC (no intensiva) y con la atención estándar (CE). Cuando la GCI se comparó con la CE para el uso de servicios, la GCI redujo ligeramente la cantidad de días en el hospital y el porcentaje de personas que abandonaron el tratamiento. Mostró que la GCI puede hacer poco en la disminución de las muertes por suicidio. Respecto al funcionamiento social, hubo incertidumbre sobre el efecto de la GCI sobre el desempleo, debido a que la evidencia era de baja calidad.

Estudios naturalísticos realizados en España (Alonso Suárez et al., 2004; Mueser et al., 1998) muestran como la GC, en comparación con el tratamiento estándar, logra significativas reducciones en los ingresos hospitalarios y en las tentativas suicidas,

relacionados ambos resultados con el mantenimiento prolongado del contacto con la red de salud mental, adecuándose por tanto a los objetivos prioritarios de estos programas.

4. PROGRAMA PARA PERSONAS CON TMG DEL ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA V-SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

4.1. Características generales.

El programa específico de atención a personas con TMG del Área Sanitaria V del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), con cabecera en Gijón, integra todas las modalidades de atención. Su equipo terapéutico está formado por psiquiatras, psicólogas clínicas, enfermeras, terapeutas ocupacionales y técnicas en cuidados auxiliares de enfermería (además de administrativos). También trabajadoras sociales en los casos que lo necesiten.

Su oferta pasa por todas las prestaciones necesarias para el abordaje integral e integrado de las personas con psicosis y especialmente aquellas con diagnóstico de esquizofrenia. Permite el tratamiento hospitalario subagudo y de media estancia, el extra-hospitalario de 24 horas, la atención en hospital de día, la atención ambulatoria más intensiva que en los CSM y la domiciliaria. Todo ello ajustado al momento evolutivo del paciente, y asegurando la continuidad asistencial. El acceso al Programa se realiza mediante derivación desde los CSM o desde la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica (UHP) del Área. El Centro de tratamiento integral (CTI) es el recurso específico para el programa de tratamiento a los TMG del Área V.

A cada paciente se le asigna un terapeuta principal (psiquiatra) y un gestor de caso (en general enfermera). Por cada paciente se elabora un Plan de Tratamiento Individualizado, incluyendo detección de déficits, objetivos y medidas para alcanzarlos. La metodología general de tratamiento se basa en la “gestión de casos” y en el abordaje multidisciplinar, con tratamiento psicofarmacológico, psicológico y rehabilitador integrado.

El perfil del gestor de casos es el de una enfermera especialista en salud mental, con formación en psicoeducación, en desarrollo de habilidades sociales y de comunicación, en relajación y psicomotricidad, y en resolución de problemas; y en general en psicopatología y psicofarmacología; además, con conocimiento de los recursos en las áreas de tiempo libre y ocio, formativo-laborales, de alojamiento, de ONG relacionadas y sociosanitarios. Los objetivos de la gestora de caso son fundamentalmente:

desarrollar en los pacientes habilidades que les permitan mejorar sus recursos personales y sociales; ayudar a alcanzar al paciente el máximo nivel de autonomía e independencia; mejorar la calidad de vida del paciente y sus familiares; garantizar la continuidad de los cuidados; aumentar la adherencia al tratamiento; ayudar al paciente a mejorar sus habilidades básicas e instrumentales de la vida diaria; fomentar la participación en la comunidad; prevenir y evitar recaídas, disminuyendo el número de ingresos en las UHP.

Los criterios de derivación al PTMG se basan en:

A. Estado clínico y situación:

1. Primeras crisis o casos no conocidos con presentación grave y factores de riesgo concurrentes de mala evolución.
2. Casos conocidos, estables e integrados.
3. Casos clínicamente estables con déficits importantes en autonomía, con dificultades en la organización de las tareas cotidianas y del tiempo libre, actividades ocupacionales y/o laborales, especialmente en aquellos casos con progenitores de edad avanzada.
4. Casos clínicamente estables con escaso apoyo familiar o con sobrecarga para los familiares con una convivencia conflictiva o difícil, hecho que repercute en el estado de salud del paciente empeorando su evolución.
5. Casos crónicamente en descompensación psicopatológica, con escaso o nulo apoyo familiar o social.
6. Casos en situación social extrema, con necesidades de alojamiento o manutención.

B. Contacto con los servicios:

1. Vinculados a la Red de Servicios de Salud Mental.
2. Conocidos desvinculados o con tendencia a la desvinculación.
3. No conocidos, para los que se necesita planificar estrategias de detección e incorporación al programa.

4.2. Objetivos

A. Objetivos generales:

1. Mejorar la calidad de vida de las personas con TMG, reduciendo al mínimo las consecuencias de la enfermedad.
2. Mejorar su satisfacción y la de su familia con la atención recibida.
3. Mejorar la satisfacción y eficiencia de los profesionales implicados.

1. Adecuar el programa y sus recursos a las necesidades de los pacientes, buscando el equilibrio entre sus expectativas y la de sus allegados y las propuestas de los profesionales.
2. Implantar un sistema de evaluación del programa y de su calidad.

B. Objetivos individuales:

1. Crear un fuerte vínculo terapéutico con cada paciente.
2. Disminuir la psicopatología a niveles aceptables.
3. Integrar a su familia en el tratamiento.
4. Integrar al máximo al paciente en la comunidad.

Los específicos de cada paciente, que están incluidos en su PTI:

- Mejorar clínicamente.
- Incrementar la capacidad de cuidado personal.
- Mejorar el funcionamiento familiar, social y laboral.

4.3. Formas de atención y plan de tratamiento

Las intervenciones se pueden resumir en cuatro grandes bloques:

- Gestión de casos.
- Intervenciones rehabilitadoras: Mejora de las AVD básicas e instrumentales, y ocio activo. Re-Inserción formativo-laboral. Programas de alojamiento.
- Intervenciones psicoterapéuticas individuales y grupales: Habilidades sociales. Rehabilitación cognitiva. Psicoeducación (individual y para allegados).
- Intervenciones farmacológicas: Medicación antipsicótica efectiva y tolerable.

Y se desarrollan en diferentes tipos de atención:

A. Hospitalización: 24 horas y parcial (Hospital de Día)

- Ingreso a tiempo completo (24 horas, puertas abiertas): pacientes subagudos y de media estancia.
- Ingreso a tiempo parcial (Hospital de Día/Centro de Día: 9-21 horas): actividades ocupacionales, organización AVD-Actividades básicas de la vida diaria, intervenciones psicoterapéuticas/psicoeducativas, fomento del cumplimiento

terapéutico, proyecto formativo-laboral, etc.

B. Atención domiciliaria

- Programada.
- Pacientes en riesgo de desvincular.
- Urgente.

C. Seguimiento

- Valoración clínica con mayor frecuencia y tiempo de atención que en CSM. Es la situación previa al alta en el Programa y paso a tratamiento menos intensivo desde el CSM.

Respecto al plan de tratamiento individualizado, todos los pacientes tienen uno, que define:

- Evaluación clínica y funcional.
- Tratamiento psicoterapéutico reglado.
- Tratamiento psicofarmacológico.
- Atención a la urgencia.
- Gestión de casos.
- Acompañamiento de pacientes.
- Información y apoyo a la gestión de recursos sociales y laborales.
- Entrenamiento en actividades de la vida diaria.
- Atención sociofamiliar: intervención en crisis; psicoeducación.
- Programas de apoyo a la red social.
- Programas de ayuda a domicilio.
- Rehabilitación cognitiva.
- Psicoeducación.
- Actividades ocupacionales: organizadas por los servicios de salud mental o en colaboración con otros colectivos sociales.

Este PTI debe constar en la Historia Clínica, incluyendo:

a) Datos de:

- Identificación del paciente.
- Diagnóstico.
- Déficits detectados.
- Necesidades y competencias tanto del paciente como de su familia.

- Factores de riesgo de recaída.
 - Periodicidad de las consultas con diferentes profesionales
 - Profesionales que lo atienden en especial terapeuta y gestor de referencia.
 - Otros profesionales intervinientes.
 - Evaluación de los objetivos conseguidos
- b) Objetivos terapéuticos y estrategias de tratamiento propuestos a corto y largo plazo, concretos y definidos tanto en el ámbito individual como en el sociofamiliar.
- c) Intervenciones y actividades prescritas, y dispositivos que han de intervenir para el logro de esos objetivos.
- d) Necesidades y servicios ajenos a la Red de salud mental que se deben implicar, según las necesidades y objetivos de que se traten.

4.4. Intervenciones

Las actividades que se realiza se pueden dividir en cuatro niveles (Kanter, 1989). En la fase inicial: Construir una alianza de trabajo con el paciente y el compromiso por parte de este; evaluar el estado clínico, motivaciones, capacidades latentes y redes sociales; y elaborar un plan individualizado de cuidados realizado con el paciente, mediante la valoración de su estado físico y psíquico, de su funcionamiento general, de los apoyos formales e informales con los que cuenta y de las condiciones de su entorno.

Posteriormente, se realizan intervenciones centradas en el entorno, estableciendo una coordinación con los recursos de la comunidad para favorecer la socialización, la autonomía personal y la integración; también para mejorar las relaciones familiares, y su implicación en el tratamiento, informando sobre la enfermedad su manejo; y para ayudar a generar y mantener una red social de soporte. Y aquellas para coordinarse con otros servicios sanitarios promoviendo el uso eficiente de los recursos y garantizando los derechos de los enfermos. Y también intervenciones centradas en el paciente como el entrenamiento en habilidades de la vida diaria y el potenciar la psicoeducación del paciente y de sus familiares.

Por último, intervenciones centradas tanto en el entorno como en el paciente: intervención en crisis y establecimiento de un seguimiento y evaluación del logro de los objetivos (como la adherencia terapéutica, la autogestión e independencia del paciente, la inserción sociolaboral, etc.).

Existen diversos tipos de intervenciones:

A. Intervenciones en la fase inicial.

- (a) Presentación del programa y el tratamiento al paciente. Entrevista con paciente y allegados.
- (b) Recogida de datos administrativos y sociodemográficos, clínicos (gravedad, diagnósticos) y de valoración enfermera y ocupacional.
- (c) Evaluación clínica y funcional.
- (d) Elaboración del plan de tratamiento individualizado.

B. Intervenciones centradas en el entorno.

- (a) Contacto y coordinación con los recursos comunitarios precisos para lograr la mayor socialización y autonomía del paciente.
- (b) Información sobre la enfermedad y su manejo.
- (c) Disposición para resolver situaciones de crisis.
- (d) Apoyo a familiares y en especial al cuidador principal.
- (e) Ayuda al incremento de la red social de apoyo.
- (f) Fomento de las habilidades relacionales.
- (g) Estímulo de actividades de ocio activo y formativo-laborales.
- (h) Colaboración y coordinación con servicios sociosanitarios
- (i) Información al paciente y familia sobre opciones de tratamiento, prestaciones sociales, etc.

C. Intervenciones centradas en el paciente.

1. Afrontamiento personal.
 - (a) Prevención de recaídas.
 - (b) Técnicas de resolución de problemas.
 - (c) Técnicas de relajación.
 - (d) Técnicas de mejora de habilidades sociales y cognitivas.
2. Área formativa y laboral.
 - (a) Información sobre recursos formativos y laborales.
 - (b) Orientación y entrenamiento para la búsqueda de empleo.
3. Autocuidado.
 - (a) Cuidado personal.
 - (b) Mejora de la salud general.
4. Adiestramiento en habilidades de la vida diaria.

- (a) Cuidado del hogar.
- (b) Fomento de realización de nuevas actividades.
- (c) Entrenamiento en habilidades instrumentales.

5. Psicoeducación del paciente.

- (a) Conocimiento de la enfermedad.
- (b) Fomento de máxima adherencia al tratamiento.
- (c) Educación para la salud.

D. *Intervenciones centradas simultáneamente en el paciente y en el entorno. Intervención en crisis.*

- (a) Existencia de riesgo para la integridad física del paciente o de otras personas.
- (b) Existencia de riesgo de conducta suicida.
- (c) Existencia de agitación psicomotriz.
- (d) Intoxicación por sustancias de abuso.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La adherencia al tratamiento de pacientes con esquizofrenia grave en un Programa comunitario específico para personas con TMG, multicomponente y con gestión de casos, será alta, y mayor que la conseguida con el tratamiento estándar previo en los CSM.

En el Programa se darán pocas recaídas con necesidad de ingreso hospitalario por descompensación psicopatológica, existiendo una clara disminución en su número respecto al tratamiento estándar anterior. Además, estas hospitalizaciones serán mayoritariamente voluntarias, con un porcentaje mayor en este sentido que en las habidas durante el tratamiento en los CSM.

El tratamiento multicomponente integrado y con gestión de casos conseguirá notables mejorías en cuanto a disminución de intentos autolíticos. Su número será considerablemente menor que durante el tratamiento estándar.

El uso de antipsicóticos inyectables de larga duración favorecerá tanto la adherencia como los resultados de tratamiento (ingresos hospitalarios e intentos de suicidio), que serán mejores que los conseguidos con los antipsicóticos orales.

El tratamiento en el Programa será más efectivo, en cuanto a mantenimiento en contacto con los dispositivos asistenciales de salud mental y de disminución de hospitalizaciones e intentos autolíticos, que el estándar realizado previamente en los CSM.

Objetivos

Objetivos generales:

- Conocer la adherencia y los resultados de tratamiento (recaídas con ingreso hospitalario, tentativas suicidas) de pacientes con esquizofrenia en un programa comunitario multicomponente, con gestión de casos, para personas con trastorno mental grave (TMG). Y también el papel del género y del tipo de tratamiento antipsicótico en ellos.
- Comparar dicha adherencia y resultados (y el papel de los antipsicóticos) con el tratamiento estándar previo en los Centros de Salud Mental (CSM).

Objetivos específicos:

- Conocer la adherencia al tratamiento en el PTMG y al previo en los CSM.
- Averiguar el número de ingresos en la unidad hospitalaria de agudos (UHP), y su voluntariedad, antes y durante el tratamiento en el PTMG.
- Conocer el número de intentos autolíticos con atención urgente hospitalaria en los 10 años previos y los 10 posteriores al comienzo en el PTMG.
- Averiguar el papel del tipo de antipsicóticos (primera vs. segunda generación; orales vs. inyectables de larga duración) en la adherencia y en los referidos resultados del tratamiento antes y después comenzar en el PTMG.
- Determinar si el género influye en el cumplimiento y los resultados del tratamiento.
- Saber si existen diferencias en adherencia y resultados del tratamiento en función del género.
- Determinar, en última instancia, si la efectividad del PTMG es mayor que la del tratamiento estándar en términos de mantenimiento de los tratamientos y prevención de descompensaciones graves e intentos de suicidio.

METODOLOGÍA

1. Diseño general

Se trata de una investigación de tipo observacional, longitudinal, en imagen en espejo, de diez años prospectivos (seguimiento) y diez años retrospectivos (pretratamiento), de pacientes con esquizofrenia (CIE 10: F-20) grave (Escala de Impresión Clínica Global-Gravedad, ICG-G, de 5 o más) a tratamiento en un programa comunitario para personas con TMG, con tratamiento multicomponente psicofarmacológico y psicosocial integrado, y con gestión de casos. La investigación fue llevada a cabo en el Programa para personas con trastorno mental grave (PTMG), con base en el Centro de tratamiento integral (CTI) de Gijón, adscrito al Área de Gestión Clínica de Salud Mental V (AGCSM-V) del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA).

El estudio constó de dos partes/fases: un análisis observacional, abierto y no aleatorizado, desde comienzo de tratamiento en el PTMG y durante diez años de seguimiento; y un análisis retrospectivo, de los diez años de tratamiento previo al Programa, en los CSM, y considerado en este estudio como “tratamiento estándar”.

Y se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, contando con la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación del medicamento (CEIm) del Principado de Asturias: P.I. 88/16 (Anexo 1) y de la Dirección-Gerencia del Área Sanitaria V- SESPA (Anexo 2).

2. Método

El desarrollo de la investigación se puede resumir en tres momentos:

Fase 0: consistente en el reclutamiento de los sujetos durante cinco años (desde enero de 2004 a diciembre de 2008). Se incluyeron todos los pacientes que, consecutivamente durante todo ese tiempo, y con diagnóstico de esquizofrenia, comenzaron tratamiento en el PTMG-CTI (n = 344).

Fase 1: consistente en un estudio retrospectivo, de los diez años previos al comienzo de tratamiento en el PTMG-CTI, de esos mismos pacientes. Se determinaron los ingresos en la UHP (su número y si existía involuntariedad), los intentos autolíticos

que habían precisado atención urgente y los abandonos de tratamiento, además de los antipsicóticos (AP) utilizados, determinando si eran de primera o de segunda generación, y si se administraban de forma oral o como inyectable de liberación prolongada/larga duración.

Fase 2: consistió en el estudio de seguimiento de diez años de tratamiento de los sujetos en el PTMG (desde enero de 2009 a diciembre de 2018). Se registraron igualmente los ingresos en la UHP y los intentos autolíticos, además del tiempo en tratamiento y las causas de alta, y el tipo de AP usado.

3. Variables estudiadas

- A. Adherencia al tratamiento. Para ello se midió el número de abandonos del tratamiento, tanto en el PTMG como en los CSM.
- B. Recaídas. Para su medida se registró el número de ingresos en unidades de hospitalización psiquiátrica breve (UHP), y si estos eran voluntarios o no.
- C. Tentativas suicidas. Para su conocimiento se registró el número de intentos autolíticos constatados por haber recibido atención médica urgente.
- D. Medicación antipsicótica. Se determinó el tipo de antipsicótico prescrito, distinguiendo si eran de primera o segunda generación y si su administración era oral o intramuscular depot.
- E. Variables sociodemográficas. Se registraron la edad y el género.

4. Muestra

La población de estudio eran personas en tratamiento en el PTMG de la Red de Salud Mental del Área Sanitaria V del SESPA. Estaba compuesta por todos los usuarios con diagnóstico de esquizofrenia (CIE 10: F.20) que, desde enero de 2004 a diciembre de 2008, comenzaron tratamiento en el PTMG-CTI del AGC Salud Mental V del SESPA. Se diseñó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, y consecutivo. No se efectuó, por tanto, aleatorización alguna.

Todos los pacientes (o sus representantes legales, si procediese) firmaron un consentimiento informado al empezar el tratamiento en el PTMG-CTI (Anexo 3).

Los criterios de inclusión fueron:

- A. Tener entre 18 y 65 años de edad.
- B. Cumplir con los criterios diagnósticos de la CIE 10 para la esquizofrenia.
- C. Tener una gravedad igual o mayor de cinco en la escala ICG-G al inicio del tratamiento en el PTMG.
- D. Haber iniciado tratamiento en el PTMG entre enero de 2004 y diciembre de 2008.

5. Procesamiento estadístico

En el análisis estadístico descriptivo e inferencial se utilizó la χ^2 de Pearson para las variables cualitativas (sexo y tipo de tratamiento antipsicótico), utilizándose específicamente la prueba de McNemar para comparar proporciones pareadas (% de pacientes con intentos de suicidio, % de pacientes con hospitalizaciones, % con AP inyectables de larga duración), y la t de Student para datos apareados para variables cuantitativas (número de intentos de suicidio y de hospitalizaciones). El intervalo de confianza se estableció en el 95%.

Se utilizó el programa "R Development Core Team" (versión 3.4.1) para el procesamiento de datos (www.r-project.org).

RESULTADOS

El formato de la presente Tesis Doctoral corresponde al denominado modelo de compendio de artículos publicados, que permite recoger la trayectoria investigadora del doctorando en este tema durante los últimos años. Con el objetivo de garantizar la unidad temática, se han seleccionado como cuerpo documental, para incluir como capítulos de la Tesis, 4 trabajos de investigación, todos ellos publicados en revistas especializadas con índices de calidad relativos (factor de impacto en JCR-ISI).

Los documentos que integran la Tesis Doctoral no muestran una secuencia cronológica con respecto a su fecha de publicación, sino que han sido ordenados siguiendo un criterio clínico, para un mejor desarrollo narrativo.

Estas publicaciones son las siguientes:

ARTÍCULO 1. Adherencia al tratamiento

Díaz-Fernández S, López-Muñoz F, Fernández-Miranda JJ. Psychosocial and pharmacological approaches for improving treatment adherence and outcomes in people with severe schizophrenia. A 10-year follow-up. *Journal of Psychiatric Practice* 2021; 27 (6): 417-426. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000581 (Anexo 4). Factor Impacto (JCR 2020) = 1.325.

ARTÍCULO 2. Recaídas e ingresos en unidad hospitalaria de psiquiatría

Díaz-Fernández S, Frías-Ortiz DF, Fernández-Miranda JJ. Mirror image study (10 years of follow-up and 10 of standard pre-treatment) of psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia treated in a community-based, case-managed programme. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2021 (in press). DOI:10.1016/j.rpsm.2019.04.004 (Anexo 4). Factor Impacto (JCR 2020) = 3.318.

ARTÍCULO 3. Tentativas de suicidio

Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, Frías-Ortiz DF. Suicide attempts in people with severe schizophrenia in intensive case managed community program vs. standard treatment. *Psychiatry Research* 2020; 287: 112479. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112479 (Anexo 4). Factor Impacto (JCR 2020) = 3.222.

ARTÍCULO 4. Tratamiento antipsicótico: oral vs. inyectable de larga duración

Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, López-Muñoz F. Oral vs. long-acting injectable antipsychotic treatment for people with severe schizophrenia. A 5-year follow-up of effectiveness. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2020; 1: 1-8. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001299 (Anexo 4). Factor Impacto (JCR 2020) = 2.254.

El resumen de los resultados del estudio, teniendo en cuenta que los mismos se desarrollan, de acuerdo con los objetivos, en las mencionadas publicaciones, es el siguiente:

La edad media de los pacientes fue de 43,4 años (desviación estándar, DE: 11,4). El 62,2% eran hombres y el 37,8% mujeres.

En los CSM, el 61,1% de los pacientes habían sido tratados con AP de segunda generación, mientras que en el PTMG lo fueron el 93% ($p < 0,0001$). En los CSM, el 27,6% de los pacientes habían tenido prescrito un APILD y en el PTMG el 57,6% ($p < 0,001$). El género no influyó en estas prescripciones: no se encontraron diferencias significativas.

El 43,6% de los sujetos había interrumpido el tratamiento en la primera fase, de tratamiento estándar previo, mientras que solo lo hizo el 12,1% en el Programa ($p < 0,0001$). El tratamiento con APILD se relacionó con mayor adherencia, tanto en los CSM ($p < 0,01$) como especialmente en el PTMG ($p < 0,001$).

En los CSM, el 46,5% de los pacientes tuvo al menos un ingreso en el hospital, con una media de 3,2 (DE: 3,4) ingresos, siendo el 9,9% no voluntarios, con una media de 0,5 (DE: 0,3). En el PTMG solo el 17,4% de los pacientes ingresaron en el hospital, disminuyendo la media a 0,9 (DE: 0,3) y siendo el 1,4% involuntarios, con una media de 0,01 (DE: 0,2). Tanto las diferencias en el número de ingresos como en su voluntariedad, fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) con respecto al tratamiento estándar anterior.

En cuanto a los ingresos hospitalarios y el tipo de terapia antipsicótica, aquellos se vincularon a estar los pacientes con AP orales, tanto en el tratamiento previo en los CSM ($p < 0,001$) como especialmente en el PTMG ($p < 0,0001$). Así mismo, estar con AP orales hizo más probable que el ingreso fuera involuntario ($p < 0,0001$). El número

de hospitalizaciones por paciente que ingresó fue significativamente menor en el Programa.

Los intentos de suicidio fueron significativamente menores en el PTMG que durante los años anteriores en los CSM ($p < 0,0001$). El promedio de intentos fue de 0,3 (DE: 0,1) en el tratamiento estándar previo y de 0,07 (DE: 0,02) durante el seguimiento ($p < 0,0001$). Se halló una relación significativa entre los intentos de suicidio y el tratamiento con AP orales *versus* los ILD, tanto en los CSM ($p < 0,001$) como particularmente en el Programa ($p < 0,0005$).

El género no se relacionó con la permanencia en el Programa, los ingresos hospitalarios y la involuntariedad, las tentativas de suicidio o el tipo de tratamiento antipsicótico: no se encontraron relaciones estadísticamente significativas.

ARTÍCULO 1

Psychosocial and Pharmacological Approaches for Improving Treatment Adherence and Outcomes in People with Severe Schizophrenia: A 10-Year Follow-up. *Journal of Psychiatric Practice* 2021; 27 (6): 417-426.

The objective of this study was to understand the psychosocial and pharmacological approaches linked to better treatment adherence and outcomes (psychiatric hospitalizations, clinical severity, and suicide attempts) among patients with schizophrenia receiving the standard treatment in mental health units (MHUs) compared with patients in a community-based, case-managed program (CMP). An observational, prospective (10 y) study was conducted involving patients with severe schizophrenia (N = 688). The treatment adherence of patients in the CMP was higher than among those in the MHUs (12.2% vs. 84.3% abandoning treatment; $P < 0.0001$). Hospital admissions and suicide attempts were significantly lower among those treated in the CMP than among those receiving standard care in the MHUs ($P < 0.001$). Scores on the clinical severity scale decreased significantly more in the group in the CMP than in the group in the MHUs ($P < 0.005$). Treatment with long-acting injectable anti-psychotic medication was closely linked with higher treatment retention ($P < 0.001$) and fewer hospital admissions and suicide attempts compared with treatment with oral antipsychotics in both patient groups, with the effect greater in the group in the CMP ($P < 0.001$). We highlight how patients with severe schizophrenia treated in a CMP with integrated treatment showed a higher retention rate, fewer psychiatric hospital admissions and suicide attempts, and less clinical severity compared with those receiving standard treatment in MHUs. Treatment with long-acting antipsychotics was also clearly related to these outcomes. A combination of intensive case-managed integrated treatment and treatment with long-acting antipsychotic medication facilitated the achievement of clinical and rehabilitation goals in patients with schizophrenia with severe symptoms and impairment compared to standard care and treatment with oral antipsychotics.

KEY WORDS: schizophrenia, case management, antipsychotic, long-acting injectable antipsychotic, adherence, hospitalization, suicide

Lack of adherence to treatment among patients diagnosed with schizophrenia hinders remission of symptoms and recovery¹⁻⁴. Several factors may affect adherence in these population of patients, including those related to general treatment (eg, community or hospital based, intensity of care)^{1,4,5} as well as those related specifically to antipsychotic (AP) medications (eg, lack of efficacy, adverse effects, route of administration, treatment duration)⁶⁻¹⁰. Poor treatment adherence is associated with hospital admissions¹¹⁻¹⁵ and a higher risk of suicide.¹⁶⁻¹⁸

Intensive case management (ICM) represents a long-term intensive approach for people in the community with severe mental illness. ICM provides a comprehensive range of treatment, rehabilitation, support services, and long-term care. The ICM approach evolved from 2 original community models of care, assertive community treatment (ACT) and case management (CM). ICM emphasizes the importance of a small caseload (usually < 20 patients per case manager) and high-intensity input, but otherwise, it is not clearly defined. The key objectives of ICM are to improve treatment outcomes, reduce psychiatric hospital admissions, and avoid the loss of contact with medical services,¹⁹⁻²² and ICM has been reported to be associated with a reduction in the loss of contact with health services, in the severity of symptoms, and in the number of hospital admissions, while improving patients' social performance.^{5,20,21} ICM is considered more a method of organizing teams than a specific treatment approach, with the goal of providing a package that includes treatment, rehabilitation, and support services. A comprehensive approach to ICM usually offers a range of psychosocial and pharmacological interventions, and it is considered as standard practice in the treatment of patients with schizophrenia with severe symptoms and impairment.⁵ Nevertheless, the effectiveness of ICM compared with other treatment models and standard treatment remains the subject of debate.^{3,20,23}

When ICM has been compared with standard care, those in the ICM group were significantly more likely to stay with the service, showed improved general functioning, and had shorter stays in the hospital; the results also suggested that ICM might reduce the risk of death by suicide or from other causes. Nevertheless, none of the evidence for the main outcomes was high quality, and it is difficult to draw overall conclusions.¹⁹⁻²¹ Therefore, further research is needed concerning the effectiveness of CM models compared with standard treatment.^{22,23}

Long-acting injectable antipsychotics (LAI-APs) are regarded as an effective treatment strategy for improving adherence.^{8,9,24,25} In general terms, treatment with second-generation long-acting injectable antipsychotics (SGA-LAIs) has resulted in high

rates of adherence to treatment, and SGA-LAIs have also been shown to prevent relapses in people with schizophrenia.²⁶⁻²⁸ Findings concerning the greater effectiveness of long-acting injectables (LAIs) compared with oral antipsychotics (OAPs) have been more consistent in studies using mirror-image methodology and in cohort studies than in randomized clinical trials.^{15,28-31} Whether or not LAIs can decrease suicidal behavior in an indirect way is an ongoing debate.¹⁶⁻¹⁸

Studies concerning these key aspects of treatments for people with schizophrenia in real-world settings, especially for those patients who are seriously ill, that have not involved small samples and short follow-up periods are scarce. Further research is needed to assess whether the ICM approach and the use of LAI-APs (especially SGA-LAIs) confer advantages over standard treatment and OAPs in terms of improved adherence and lower risk of hospitalizations and suicide. The research study presented here focused on these questions in a routine clinical practice setting. The objective of this study was to assess treatment adherence and outcomes (clinical severity, hospitalizations, and suicidal behavior) in association with the psychosocial and pharmacological characteristics of the treatment provided. The sample consisted of patients with severe schizophrenia undergoing treatment either in a community case-managed program (CMP) or in mental health units (MHUs) providing standard care.

METHODS

General Design

This article describes an observational, prospective study (10-year follow-up) that was undertaken to compare treatment adherence and effectiveness (psychiatric hospital admissions, suicide attempts, severity of illness) of standard care administered in MHUs and of a community-based intensive CMP in patients with severe (Clinical Global Impressions-Severity scale score ≥ 5) schizophrenia [Inter-national Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10): F-20]. The study was carried out in Gijón (Asturian Mental Health Service, attached to the Spanish National Health Service). Recruitment took place between January 2006 and December 2009, with the follow-up done between January 2010 and December 2019.

We recorded all of the reasons for treatment discontinuation (including deaths by suicide), AP drugs used [first-generation antipsychotics (FGAs) or SGAs], and treatment formulations (OAPs vs. LAIs), hospital admissions, and documented suicide attempts

over 10 years of treatment in a CMP or an MHU. Illness severity was measured with the Clinical Global Impressions-Severity scale (CGI-S), quantified on a scale ranging from 1 = not at all ill to 7 = extremely ill.³²

The CMP used in this study was based on the principles of community care, with ICM (case manager/patient ratio = 1:20) and a multidisciplinary team intervention with a comprehensive psychosocial, pharmacological, and rehabilitation intervention. The CMP provides comprehensive treatment for schizophrenia, with 24-hour assistance, day hospital, ambulatory care, and home care. The program staff consists of a multidisciplinary team of psychiatrists, psychologists, nurses, occupational therapists, and social workers. Integrated psychological and pharmacological treatment, cognitive remediation, social skills training, self-care management training, psychoeducation, vocational intervention, and home support are provided.

We defined ICM as an intervention in which the majority of people received a package of care shaped either on the ACT or CM models with a caseload up to 20 people. We defined standard care as an intervention in which the majority of people received an outpatient model of care that was not designed according to a specific designated named package or approach to care, and that was non intensive. Nonadherence was defined as the complete discontinuation of all treatment for >1 month, and hospitalization was defined as a patient admission associated with psychiatric symptoms.

Patients

The subjects were 688 patients who were 18 years of age or older, met criteria for a diagnosis of schizophrenia (ICD-10-F-20), and had severe symptoms and impairment, with a CGI-S score ≥ 5 assigned by their treating clinicians. Patients were judged as likely to benefit from CMP treatment and were referred to this program, or they were maintained in standard care in an MHU by their treating clinicians in their MHUs, with half of the sample treated in an MHU and the other half in the CMP. The patients were not randomly assigned to a group. The initial recruitment involved 700 subjects, but complete data were not available for some of them. There were no significant differences in socio-demographic (sex) and clinical (treatment discontinuation, number of hospitalizations) characteristics between the 2 patient groups, except in age (mean age: 37.8 ± 6.5 y in the MHUs vs. 42.9 ± 8.1 y in the CMP; $P < 0.05$) and previous treatment duration (13.9 ± 8.1 y in the MHUs vs. 15.1 ± 7.9 y in the CMP; $P < 0.05$). All of the subjects (or their legal representatives) signed informed consent forms before treatment was begun.

Data Analysis

In the descriptive and inferential statistical analysis, χ^2 was used for qualitative variables (sex and the type of treatment and AP), with the McNemar test specifically used to compare paired proportions (% of patients with suicide attempts, % of patients with hospitalizations, and % with LAI-APs), and the Student t for paired data for quantitative variables (number of suicide attempts and hospitalizations, and CGI-S scores). The confidence interval was established at 95%. The “R Development Core Team” program (version 3.4.1) was used for data processing (www.r-project.org).

The study was carried out in accordance with the World Medical Association ethical principles (Declaration of Helsinki). The study was approved by the Ethical Clinical Research Committee of the Asturian Regional Hospital (Asturian Health Service-Spanish National Health System).

RESULTS

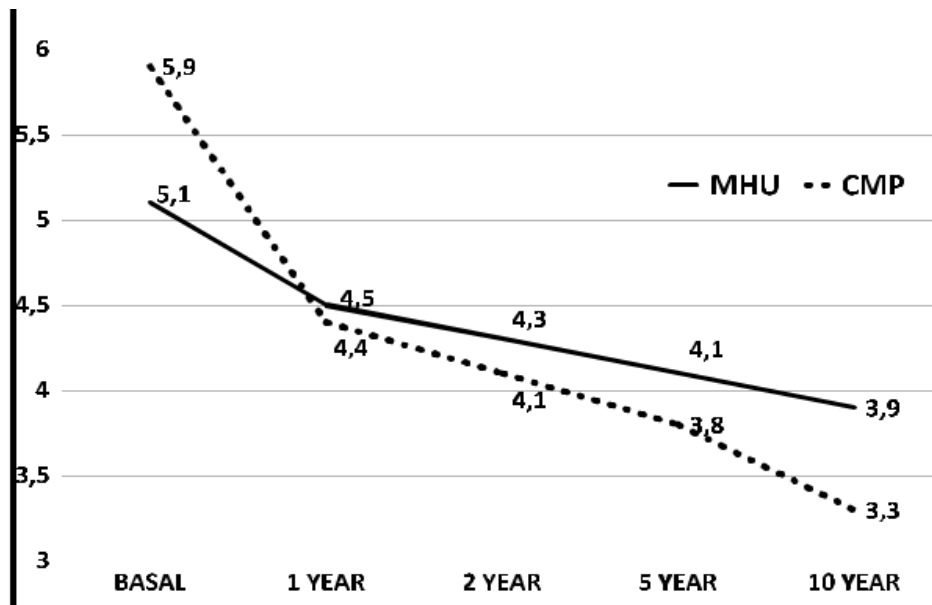
The mean age of the patients at the start of the treatment was 41.8 ± 9.1 years, and 64.5% were men and 35.5% women. There were no significant differences in sex between the MHU and the CMP groups.

Clinical Severity, Antipsychotics Used, and Treatment Adherence

The mean score on the CGI-S at the start of the study was 5.1 ± 0.4 in the group treated in the MHUs and 5.9 ± 0.5 in the group in the CMP ($P < 0.05$). After 10 years, the mean CGI-S score of the patients treated in the MHUs was 3.9 ± 1.1 and the mean CGI-S score of the patients in the CMP was 3.3 ± 0.9 ($P < 0.001$) (Fig. 1).

Of the patients in the MHUs, 38.9% were treated with FGAs and 61.1% with SGAs, while, among the patients in the CMP, 15.1% were treated with FGAs and 84.9% with SGAs ($P < 0.00001$). Of patients in the MHUs, 72.4% were treated with OAPs, while over half of those in the CMP group (57%) were treated with LAI-APs ($P < 0.001$). Sex and age were not related to these AP treatment modalities.

FIGURE 1. Mean Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scores.



CMP: case management program; MHU: mental health unit

Only 12.2% of the patients in the CMP voluntarily left the program at least once; in contrast, 78.5% of the patients receiving standard treatment withdrew from the process at least once. In both groups, treatment retention was significantly higher among the patients treated with LAI-APs ($P < 0.001$) (Table 1).

Hospital Admissions

Three quarters (75.6%) of the patients treated in the MHUs had at least 1 psychiatric admission to the hospital during the study, with an average of 3.2 ± 3.4 admissions; 12.2% of the admissions were involuntary, with an average of 0.5 ± 0.3 involuntary admissions. In contrast, only 23.3% of the patients in the CMP were admitted to the hospital, with an average of 0.9 ± 0.3 admissions; 1.7% of those admissions were involuntary, with an average of 0.01 ± 0.2 involuntary admissions. The difference in number of admissions and in involuntary admissions significantly favored the CMP group ($P < 0.001$).

TABLE 1. Treatment Discontinuation, Hospital Admissions, and Suicide Attempts (n = 688).

Variables	n (%)			
	MHU (n = 344)		CMP (n = 344)	
Type of antipsychotic	FGA	SGA	FGA	SGA
	134 (38.9)	210 (61.1)	52 (15.1)	292 (84.9)
Route of antipsychotic administration	OAP	LAI	OAP	LAI
	249 (72.4)	95 (27.6)	148 (43)	196 (57)
Treatment discontinuations				
Group total	270 (78.5)		42 (12.2)	
By route of administration	OAP	LAI	OAP	LAI
	180 (52.3)	90 (26.2)*	34 (9.9)	8 (2.3)**
Hospital admissions				
Group total	260 (75.6)		80 (23.3)	
By route of administration	OAP	LAI	OAP	LAI
	180 (52.3)	80 (23.3)*	65 (18.9)	15 (4.4)**
Involuntary admissions				
Group total	42 (12.2)		6 (1.7)	
By route of administration	OAP	LAI	OAP	LAI
	30 (8.7)	12 (3.5)*	5 (1.4)	1 (0.3)**
Suicide attempts				
Group total	134 (38.9)		26 (7.6)	
By route of administration	OAP	LAI	OAP	LAI
	92 (26.7)	42 (12.2)*	18 (5.2)	8 (2.3)**

CMP indicates the case-managed program; FGA, first-generation antipsychotic; LAI, long-acting injectable antipsychotic; MHU, mental health unit; OAP, oral antipsychotic; SGA, second-generation antipsychotic.

*P < 0.01.

**P < 0.001.

Being treated with an FGA rather than an SGA was associated with a greater number of hospital admissions ($P < 0.01$), although the vast majority of the patients in the CMP were receiving SGAs. Hospital admissions were also significantly associated with treatment with OAPs, both in the MHUs ($P < 0.01$) and, especially, in the CMP ($P < 0.001$). Likewise, patients treated with OAPs had more involuntary admissions than those treated with LAIs [30 among those on OAPS vs. 12 among those on LAIs in the MHUs ($P < 0.01$) and 5 among those on OAPs vs. 1 on an LAI in the CMP; $P < 0.001$].

The percentage of patients with hospital admissions, the number of admissions due to relapses, and the number of involuntary admissions were lower in the CMP group than in the MHU group. Nonetheless, in both groups, these numbers were significantly lower among those patients who were receiving LAI-APs ($P < 0.001$) (Table 1).

Suicide Attempts

Suicide attempts were recorded for 38.9% of the patients in the MHUs but only 7.6% of those in the CMP ($P < 0.0001$); these percentages included those who actually died by suicide. The average number of attempts was 0.3 ± 0.1 in the MHUs and 0.07 ± 0.02 in the CMP ($P < 0.0001$). There was no relationship between suicide attempts and whether the patient was taking an FGA or an SGA in either the MHU or CMP group, although there was a significant relationship between treatment with an OAP (vs. an LAI-AP) and suicide attempts both in the MHU group (26.7% vs. 12.2% of patients, $P < 0.01$), and particularly in the CMP (5.2% vs. 2.3% of patients; $P < 0.001$) (Table 1).

No significant association was found for sex in treatment retention, hospital admissions, involuntary admissions, or suicide attempts.

DISCUSSION

Effectiveness of ICM

People with severe mental illness are managed in the community with several different styles of intervention. ICM consists of the management of the mental health problem and the rehabilitation and social support needs of the person, over an indefinite period of time, by a team of people who provide services for a fairly small group of patients. ICM offers 24-hour help and sees clients in a nonclinical setting. As noted in the introduction, it can be considered a way of organizing teams rather than a specific treatment model. The goal of ICM is to provide a mental health service that is reliable, systematic, and flexible and involves a coordinated care method to address the unique combination of health and social care needs of people with severe mental illness.^{3,19}

In recent years, approaches to care among community mental health teams have fallen into 2 main categories: services with well-delimited aims (crisis resolution, home treatment teams, vocational rehabilitation, early intervention services) and services aimed at meeting a wide range of patient needs, such as ACT and CM. However, over the last decade, ICM has partly lost its pure focus and consistency with the original ACT and CM models,^{19,20} and many practices have emerged within the ICM framework with the goal of addressing specific target populations (eg, patients who are difficult to engage in traditional settings, high-risk patients, “revolving door” patients) and outcomes.^{20,21}

ICM has been found effective in improving many outcomes relevant for people with severe mental illnesses. Compared with standard care, ICM has been shown to reduce hospitalization and increase retention in care. It has also been reported to globally improve social functioning, although ICM's effect on mental state and quality of life remains unclear. ICM is of value at least to people with severe mental illnesses who are in the subgroup who experience a high level of hospitalization.²¹⁻²³

Treatment Adherence

Lack of treatment adherence among people with schizophrenia is associated with serious clinical consequences such as relapses.^{8,9,29} The prevalence of nonadherence among patients with schizophrenia has been estimated to be between 20% and 60%, or even as high as 80% or more.^{4,9} Nonadherence is closely linked with a higher risk of hospitalization, suicide, symptom exacerbation, and overall clinical severity.^{4,10,18} Factors that affect adherence include those related to the treatment model,^{1,3,5} and specifically to lack of effectiveness, side effects, and route of administration of AP drugs.^{6,8,9,31,33,34}

Results of several studies suggest that adherence to treatment may be linked to the effectiveness of a case-managed treatment approach.^{15,19,22,23} When ICM was compared with standard care, a reduction in the number of patients who dropped out of treatment was found. It is not clear whether or not ICM reduces deaths by suicide.^{3,18,20,22}

Debate continues concerning the use of OAPs or LAI-APs for improving adherence in patients with schizophrenia, although the use of SGA-LAIs has been recommended.^{4,7,25,27,29,31,34} The results of clinical trials comparing SGA-LAIs to OAPs have not been consistent, and the results can be highly influenced by biases of the study design.^{26,35} Randomized clinical trials comparing OAPs and LAI-APs have often failed to show any clear advantage for LAI-APs over OAPs in terms of relapse and/or hospital admission risk. Better performance of LAIs over OAPs for treatment retention has been more clearly demonstrated in mirror-image studies^{15,36} and cohort studies^{26,28,33,35,37} and in studies lasting over a year^{28,29}.

More studies of these issues are needed to determine whether LAI-APs (especially SGAs) confer advantages over OAPs in terms of improved adherence. Recent studies comparing second-generation OAPs with LAIs are relatively scarce, and they suffer from short follow-up periods, relatively small samples, and a lack of patients in real-world settings. Research is especially needed with patients whose clinical symptoms

are severe, who have serious functional problems, and who have a history of discontinuing treatment, conducted both in standard care settings and in programs that specifically promote continuity of care in seriously ill patients. Our study found that LAI-APs were associated with sharp reductions in relapses and treatment dropouts when compared with OAPs, as some other naturalistic studies have found.^{10,26,27} However, our study was the only one of these studies that followed the patients for much longer than 12 months and focused on patients with severe schizophrenia.

The retention in treatment in the CMP group in our study was higher than that reported in most of the studies with patients with schizophrenia, including those in which the patients were involved in ICM programs.^{19,20,22,23} When comparing the findings from this study with those of other studies involving similar subjects and approaches, it is not clear why CMP was found to be so dramatically more effective than the standard MHU treatment (eg, the rate of treatment discontinuation was over 6 times higher in the MHU group than in the CMP group, even though LAIs were only used twice as often in the CMP group). However, it seems likely that these results are associated not only with closer and more intensive contact with the patients but also with the psycho-social and pharmacological integrated treatment provided (including psychoeducation). In many of the other studies, no specific clinical interventions were involved, or this issue was not clarified.

We stress the symptomatic severity of the patients in our study, which is often associated with treatment discontinuation.^{1,3,34} The findings of our research are remarkable (taking into account the number of patients, their clinical severity, and the length of the follow-up) in terms of the significant relationship found between high levels of adherence and participation in an ICM program rather than the standard treatment and the association between use of LAIs rather than OAPs in achieving greater treatment adherence.^{10,15,27,33} Treatment retention was significantly higher in the CMP than in the MHU group, although dropouts were significantly higher among those patients receiving OAPs rather than LAI-APs, regardless of the type of care provided. Moreover, the smaller number of dropouts among those taking LAI-APs rather than OAPs in both groups support patient acceptance of injectable AP formulations. Even some naturalistic studies have reported good adherence and tolerability with high doses of SGA-LAIs.³⁴

Hospital Admissions

One of the key purposes of CM is to reduce hospitalizations.^{19,22} When outcomes of ICM were compared with those of standard care, a reduction in the number of psychiatric hospitalizations was found.^{15,20,21,23}

The highest rates of relapse prevention in schizophrenia have been reported with SGAs.^{10,27,28,38} The superior effectiveness of LAI-APs over OAPs for relapse prevention is supported by naturalistic and mirror-image studies,^{13,34,37,39,40} particularly with regard to SGA-LAIs.^{12,34} The risk of readmission has been found to be at least 20% to 30% lower with SGA-LAIs than with the equivalent OAP formulations.^{11,13,27} In contrast, a meta-analysis reported no significant differences in relapse prevention between groups treated with OAPs and with LAI-APs.⁴⁰

In our study, hospital admissions were considered an indicator of relapse and severe clinical decompensation.⁴¹ The number of hospital admissions in the CMP group was significantly lower than in the MHU group [80 (23.3%) vs. 260 (75.6%)], an especially striking finding given the severity of the patients' problem in the sample as a whole, with a high risk of nonadherence to treatment and subsequent relapses,^{13,15,27,33,39} It is also remarkable that there were 7 times fewer involuntary admissions in the CMP than in MHU group, which could indirectly indicate a better therapeutic relationship. Furthermore, the number of involuntary admissions was significantly lower among patients receiving LAI-APs, mainly SGA-LAIs, than among those treated with OAPs.

The decrease found in CGI-S scores in the CMP group was also significant and was probably related to the reduction in hospital admissions. Our results showed that the number of admissions due to psychiatric decompensations were significantly lower in the patients in the CMP group than in those who received standard care in an MHU and in those treated with LAI-APs compared with OAPs.

Suicide Attempts

Compared with the general population, people with schizophrenia have an 8.5-fold greater risk of suicide; between 20% and 50% have made suicide attempts; and between 4% and 13% eventually die by suicide.^{16,18} Treatment with a comprehensive approach and ICM may constitute an efficient model for preventing suicides.^{22,23} CMPs can have a direct impact on suicide prevention, as they help improve adherence to treatment and to reduce relapses.^{18,20}

Although there is little evidence to suggest that APs mitigate the risk of suicide, the proof that does exist appears to favor SGAs, in particular clozapine,³⁸ and LAI-APs.^{18,31} SGAs seem to be more effective than FGAs in reducing the risk of suicide.¹⁶ In general, LAI-APs have been shown to reduce relapses and readmissions^{25,27,34} and, indirectly, suicide attempts.¹⁶⁻¹⁸ LAI-AP treatment was found to be associated with a 30% lower risk of death (including death by suicide) compared with OAPs.³⁰ It has also recently been suggested that SGA-LAIs may be useful for reducing negative symptoms of schizophrenia and also reducing suicidal ideation.¹⁷ However, further studies are required concerning whether or not SGA-LAIs may indirectly decrease suicide.

In our study, the reduction in suicide attempts may have been the result of improved treatment retention achieved in the CMP group compared with in the standard care group and in those treated with LAI-APs rather than OAPs. Suicide attempts decreased significantly in the patients treated with LAIs, especially SGAs, in both treatment settings. Once again, the sharp decrease in the severity of illness (CGI-S) in the CMP group was probably related to the reduction in suicide attempts. The ICM approach and LAI-AP treatment have both been found to play a role in preventing suicide, which is clearly confirmed by our findings.

Clinical Severity

CM successfully reduced the clinical severity of symptoms in patients with severe schizophrenia.^{20,21} When an integrated approach is adopted in ICM involving the use of several psychological, pharmacological, and rehabilitation interventions, the severity of the illness is reduced.^{3,5,15,33} The use of LAI-APs is also considered an effective strategy for reducing clinical severity.^{9,24,25,31,34}

The clinical severity of their symptoms decreased significantly more in patients treated in the CMP than in those who received standard treatment at MHUs. Furthermore, the mean CGI-S score of patients who received LAI-APs was lower than the score of those taking OAPs. This greater reduction in illness severity was probably related to the reduction in hospital admissions and suicide attempts found in the CMP group and in those who were treated with LAI-APs.

Limitations and Strengths of the Study

Our study had several limitations. It was an open-label, nonrandomized study conducted in real-world, pragmatic conditions. Strictly speaking, there was no control

group, which may have resulted in lower internal validity. Given the research design, we cannot guarantee the effectiveness of the ICM approach or of LAI-AP treatment, but we can make robust suggestions. Moreover, the study does not predict the onset of a clinically meaningful change. We have used the CGI-S as a generally acceptable measure of change in severity, but it is a nonspecific instrument, which may thus constitute a limitation (other improvement scales could have been used in addition to the CGI scale). Another possible limitation is that our research did not assess subjective measures of treatment satisfaction, overall well-being, or quality of life.

Other confounding factors were that there were more patients in the ICM group than in the standard care group who were treated with LAIs and that there was also a significantly higher proportion of patients in the ICM group treated with SGAs rather than FGAs. Both of these factors could have influenced the results. In fact, we have highlighted that the type and formulation of the AP treatment (SGA-LAIs) did play a significant role in the outcomes of the study.

Randomized clinical trials are not specifically designed to examine a population of seriously ill patients. However, patients in our study were all rated as severely ill on the basis of their scores on the CGI-S. Therefore, our findings may not be generalizable to populations of patients who are not so severely ill. A limitation of all observational studies in this field involves the unmeasured factors related to the underlying clinical decision to initiate patients on a specific CMP or maintain them in standard care in an MHU or treat them with LAIs or with OAPs. These factors include the patient's history of relapses and insight into the illness, as well as patient preference.

Our research provides a perspective on results achieved in a real-world setting. The main strength of the study is that it was the first to assess patient retention and effectiveness of treatment in a CMP versus standard care in an MHU and in patients treated with OAPs versus SGA-LAIs in a broad real-world sample (N = 688) and over a long period (10 y). Not only was our study based on routine clinical practice, but it also involved nearly 700 patients with severe symptoms followed for a decade, helping to achieve high external validity. However, given that the results cannot be easily generalized to other populations due to possible biases inherent in the study's design, further research is needed to confirm our findings.

CONCLUSIONS

The significant differences found between treatment in the CMP and standard care in MHUs, and between OAP and LAI therapy, in terms of adherence, clinical severity, hospital admissions, and suicide attempts indicated that the CMP treatment was more effective than standard care in a MHU and that treatment with an LAI-AP was more effective than treatment with OAPs for these outcomes. The treatment of patients with severe schizophrenia in a community-based program that integrated pharmacological and psychosocial treatment and took an ICM approach was associated with higher rates of treatment adherence, and reductions in clinical severity, hospital admissions, and suicide attempts compared with standard care in an MHU. Moreover, treatment with LAI-APs rather than OAPs was also associated with the achievement of these results. Therefore, the use of SGA-LAIs should be considered much more often in programs for patients with severe schizophrenia given their significant relationship with improved treatment retention and outcomes, while we await the development of new pharmacological agents that act on other neurobiological targets.⁴²

Given the high rates of nonadherence among people with schizophrenia and the documented relationship of nonadherence with relapses and suicides, the findings of our study show how strategies such as CMPs and SGA-LAI therapy, designed to increase adherence and therefore reduce clinical severity, hospital admissions, and suicide attempts, are clearly effective. Implementation of community programs that employ ICM and integrate psychological, pharmacological, and rehabilitation treatment and the use of LAI-AP treatment should be primary choices for patients with clinically severe schizophrenia, serious impairment, and a high risk of abandoning their treatment.

This study contributes to the large and growing body of evidence that many patients with schizophrenia do stabilize, relying on targeted but increasingly available community resources for their maintenance and that the type of treatment they receive does play a significant role. The length of follow-up and the “real-world” availability of the treatment modalities employed are significant strengths.

REFERENCES

1. San L, Bernardo M, Gómez A, et al. Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013; 17:2–9.
2. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry.* 2013; 12:32.

3. Pahwa R, Bromley E, Brekke B, et al. Relationship of community integration of persons with severe mental illness and mental health service intensity. *Psychiatr Serv.* 2014; 65:822–825.
4. Ljungdahl PM. Non-adherence to pharmacological treatment in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders—an updated systematic literature review. *Eur J Psychiatry.* 2017; 31:172–186; doi: 10.1016/j.ejpsy.2017.08.001
5. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, et al. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9:465–497.
6. López-Muñoz F, Rubio G, Molina JD, et al. Mapping the scientific research on atypical antipsychotic drugs in Spain: a bibliometric assessment. *Actas Esp Psiquiatr.* 2013; 41:349–360.
7. López-Muñoz F, Shen WW, Shinfuku N, et al. A bibliometric study on second-generation antipsychotic drugs in the Asia-Pacific region. *J Exp Clin Med.* 2014; 6:111–117; doi: org/10.1016/j.jecm.2014.06.001
8. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry.* 2013; 12:216–226.
9. Hui CLM, Poon VWY, Ko WT, et al. Risk factors for antipsychotic medication non-adherence behaviors and attitudes in adult-onset psychosis. *Schizophr Res.* 2016; 174:144–149.
10. Greene M, Yan T, Chang E, et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ.* 2018; 21:127–134.
11. Lafeuille M-H, Laliberté-Auger F, Lefebvre P, et al. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. *BMC Psychiatry.* 2013; 13:221.
12. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, et al. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015; 21:754–768.
13. Chawla K, Bell M, Chawla B. Long acting injectable versus oral antipsychotics in reducing hospitalization outcomes in schizophrenia: a mirror-image study. *Int J Emerg Ment Health.* 2017; 19:377; doi: 10.4172/1522-4821.1000377

14. Munday J, Greene M, Chang E, et al. Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35:1231–1239.
15. Díaz-Fernández S, Frías-Ortiz DF, Fernández-Miranda JJ. Mirror image study (10 years of follow-up and 10 of standard pre-treatment) of psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia treated in a community-based, case-managed programme. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019. S1888-S9891(19)30052-7.
16. Pompili M, Orsolini L, Lamis DA, et al. Suicide prevention in schizophrenia: do long-acting injectable antipsychotics (LAIs) have a role? *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017; 16:454–462.
17. Corigliano V, Comparelli A, Mancinelli I, et al. Long-acting injectable second-generation antipsychotics improve negative symptoms and suicidal ideation in recent diagnosed schizophrenia patients: a 1-year follow-up pilot study. 2018; 2018:4834135.
18. Díaz-Fernández S, Frías-Ortiz DF, Fernández-Miranda JJ. Suicide attempts in people with schizophrenia before and after participating in an intensive case managed community program: a 20-year follow-up. *Psychiatry Res.* 2020; 287:112479.
19. Marshall M, Gray A, Lockwood A, et al. Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000050.
20. Dieterich M, Irving CB, Bergman H, et al. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Data-base Syst Rev.* 2017;1:CD007906.
21. Burns T, Catty J, Dash M, et al. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *BMJ.* 2007; 335:336.
22. Byford S, Fiander M, Torgerson DJ, et al. Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. *Br J Psychiatry.* 2000; 176:537–543.
23. Ziguras SJ, Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv.* 2000; 51:1410–1421.
24. Carpenter WT, Buchanan RW. Expanding therapy with long-acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72:745–746.
25. Nasrallah HA. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophr Res.* 2018;197:69–70.

26. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74:568–575.
27. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1–24.
28. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74:686–693.
29. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011; 127:83–92.
30. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018; 197:274–280.
31. López-Muñoz F, Tracy DK, Povedano-Montero FJ, et al. Trends in the scientific literature on atypical antipsychotic drugs in the United Kingdom: a bibliometric study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019; 9:2045125318820207.
32. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised (DHHS Publ No ADM 91-338). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1976:218–222.
33. Fernández-Miranda JJ, Caramés-García V, Sánchez-García A, et al. Effectiveness, good tolerability, and high compliance of doses of risperidone long-acting injectable higher than 75 mg in people with severe schizophrenia: a 3-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35:630–634.
34. Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017; 32:6–12.
35. Haddad PM, Kishimoto T, Correll CU, et al. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot anti-psychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2015; 28:216–221.
36. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74:957–965.
37. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia—a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull*. 2018; 44:1381–1387.

38. López-Muñoz F, Sanz-Fuentenebro J, Rubio G, et al. Vadis clozapine? A bibliometric study of 45 years of research in international context. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:23012–23034.
39. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011; 168:603–609.
40. Kishimoto T, 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; 40:192–213.
41. Moncrieff J, Crellin NE, Long MA, et al. Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. *Schizophr Res.* 2020; 225:47–54.
42. López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2011; 34:111–12.

ARTÍCULO 2

Estudio en imagen en espejo (10 años de seguimiento y 10 de pretratamiento estándar) de ingresos hospitalarios de personas con esquizofrenia grave en un programa comunitario con gestión de casos. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* (en prensa).

Resumen

Objetivos

Conocer los ingresos en una unidad hospitalaria de psiquiatría de pacientes con esquizofrenia grave antes (tratamiento estándar en CSM) y después de su incorporación a un programa comunitario, integral y con gestión de casos. También la influencia de la medicación antipsicótica (oral o inyectable de larga duración) en ello.

Método

Estudio observacional, en espejo, de diez años de seguimiento y diez retrospectivos (“pretratamiento”: estándar), de pacientes con esquizofrenia grave en un programa comunitario, de tratamiento farmacológico y psicosocial integrado y con gestión de casos intensiva (n=344). Se registraron los motivos de alta en el Programa y los ingresos hospitalarios (y si eran involuntarios) diez años antes y durante el tratamiento. También los antipsicóticos utilizados.

Resultados

La retención conseguida en el Programa fue elevada: A los 10 años solo el 12,2% de los pacientes fueron altas voluntarias, frente a al 84,3% que lo habían sido en algún momento en el tratamiento estándar previo. El porcentaje de pacientes con ingresos hospitalarios y su número disminuyeron drásticamente tras la incorporación al Programa ($p<0,0001$), así como su involuntariedad ($p<0,0001$). El hecho de estar con medicación antipsicótica inyectable de larga duración se relacionó estos resultados ($p<0,0001$).

Conclusiones

La incorporación de pacientes con esquizofrenia grave a un programa integral, de base comunitaria y con gestión de casos intensiva consiguió una elevada retención en tratamiento, y fue efectivo para disminuir drásticamente las hospitalizaciones por recaídas, comparado con el tratamiento estándar previo en CSM. El tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración se relacionó con estos resultados.

Palabras clave: Esquizofrenia, adherencia al tratamiento, hospitalización, recaída, gestión de casos, antipsicóticos.

Mirror image study (ten years of follow-up and ten of standard pretreatment) of psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia treated in a community based, case managed program.

Summary

Objectives

To determine the psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia before (standard treatment in mental health centers) and during treatment in a comprehensive, community-based, case managed program. As well the role of antipsychotic medication (oral or long-acting injectable).

Methods

Observational, mirror image study of ten years of follow-up and ten retrospectives ('pre-treatment': standard), of patients with severe schizophrenia in a community-based program, with pharmacological and psychosocial integrated treatment and intensive case management (n=344). Reasons for Program discharge and psychiatric hospital admissions (and if they were involuntary) were recorded ten years before and during treatment, as well as the antipsychotic medication prescribed.

Results

The retention achieved in the Program was high: After 10 years only 12.2% of the patients were voluntary discharges vs 84.3% in previous standard treatment. The number of patients with hospital admissions, and number of admissions due to relapses decreased drastically after entering the Program ($p < 0.0001$), and as well the involuntary ones ($p < 0.001$). Being on long-acting injectable antipsychotic medication was related with these results ($p < 0.0001$).

Conclusions

Treatment of patients with severe schizophrenia in a comprehensive, community-based and case managed program achieved high retention, and was effective in drastically reducing psychiatric hospitalizations compared to the previous standard treatment in mental health units. The fact of being treated with long-acting injectable antipsychotics was clearly linked to these outcomes.

Keywords: Schizophrenia, treatment adherence, hospitalization, relapse, case management, antipsychotics.

Introducción.

Para conseguir los objetivos clínicos y rehabilitadores de la intervención con personas con esquizofrenia grave es necesario favorecer la adherencia al tratamiento y garantizar la continuidad de cuidados. Existen dos modelos comunitarios para la atención a estos pacientes: la “Gestión de casos (GC)” y el “Tratamiento asertivo comunitario (TAC)”. Un modelo más reciente es el FACT, que integra GC y TAC y su intensidad depende de las necesidades de los pacientes¹⁻⁴. La gestión o manejo de casos se ha definido como una forma de coordinar, integrar y asignar atención individualizada mediante el contacto continuo con uno o más profesionales clave²⁻⁴. La gestión de casos ha mostrado logros en diversas áreas, entre ellos la reducción de la gravedad, duración y número de hospitalizaciones, y de las interrupciones del tratamiento. No obstante, el debate sobre su efectividad y superioridad sobre otros modelos y el propio tratamiento estándar sigue abierto⁵⁻⁸. El disminuir los ingresos en unidades de agudos por descompensaciones psicopatológicas, y el que estos no sean involuntarios, son objetivos clínicos básicos y prioritarios en estos programas, formando parte de los indicadores habituales de su efectividad⁷⁻¹¹. La adherencia al tratamiento es fundamental para conseguir resultados, y sigue siendo un reto mejorarla con estrategias tanto psicosociales como farmacológicas.

La falta de adherencia al tratamiento dificulta la remisión de síntomas y la recuperación en pacientes con esquizofrenia, y su falta se asocia a consecuencias clínicas graves como las recaídas¹²⁻¹⁴. La prevalencia de la no adherencia al tratamiento entre personas diagnosticadas de esquizofrenia se ha estimado entre el 20% y el 56%^{15,16}. Varios factores pueden afectar la adherencia al tratamiento en estos pacientes, incluyendo los relacionados con el tratamiento general (comunitario u hospitalocéntrico, intensidad, oferta de cuidados, etc.) y específicamente con los fármacos (falta de eficacia, efectos secundarios, frecuencia de administración, duración del tratamiento, etc.)^{17,18}.

Los antipsicóticos inyectables de larga duración (APILD) pueden considerarse una estrategia de tratamiento eficaz para mejorar la adherencia¹⁹⁻²¹. Los resultados de ensayos clínicos que comparan APILD de 2ª generación (2ª G) con antipsicóticos orales

(APO) no son consistentes, estando muy influenciados por los sesgos del diseño del estudio²²⁻²⁵. La superioridad de APILD sobre APO en la eficacia es más evidente en estudios en espejo y en estudios de cohortes. En términos generales, tanto la clozapina como los APILD de 2ª G han mostrado las tasas más altas de la prevención de recaídas en esquizofrenia. El riesgo de rehospitalización es al menos un 20% a 30% más bajo con APILD de 2ª G que con las formulaciones orales equivalentes²⁶⁻²⁸.

Los objetivos del presente estudio eran conocer los ingresos en una unidad hospitalaria de psiquiatría de pacientes con esquizofrenia grave antes (tratamiento estándar en centros de salud mental) y después de su incorporación a un programa comunitario, con tratamiento farmacológico y psicosocial integrados, y con gestión de casos intensiva, para personas con trastornos mentales graves. Y también la influencia de la medicación antipsicótica (oral o inyectable de larga duración) en ello.

Método.

Diseño general. Procedimiento.

Estudio observacional, longitudinal, en imagen en espejo, de diez años de seguimiento de tratamiento y diez retrospectivos (“Pretratamiento”: estándar ambulatorio en centro de salud mental), de pacientes con esquizofrenia (CIE 10: F-20) grave (Impresión Clínica Global-Gravedad ICG-G de 5 o más) en tratamiento en un programa integral e integrado en la comunidad, con gestión de casos intensiva, para personas con trastornos mentales graves (PTMG. Centro de tratamiento integral (CTI)).

Dos partes: prospectivo, observacional, abierto y no aleatorizado, desde comienzo de tratamiento en el CTI y durante 10 años de seguimiento (enero 2008-diciembre 2017), y retrospectivo, de diez años previos al inicio del tratamiento en el CTI (Tratamiento estándar en CSM). Se registran los ingresos en la UHP (número, involuntariedad); el tiempo en tratamiento y los motivos de alta en el PTMG, incluyendo las muertes por suicidio; y, por último, los AP prescritos (de 1ª o 2ª generación; administración oral o intramuscular de larga duración).

Pacientes

El número de pacientes reclutados fue de 344 (Todos aquellos que iniciaron tratamiento en el CTI entre enero de 2004, fecha de su apertura, y diciembre de 2007. Previamente todos habían estado a tratamiento en dispositivos no específicos de salud mental). La media de edad era de 45,5 (Desviación estándar: 9,8) años (rango 18-68 años; moda: 44). El 63,7% eran hombres y el 36,3% mujeres. Todos los pacientes (o sus

representantes legales, si procedía) firmaron consentimiento informado al comenzar el tratamiento en el CTI.

Intervención

El Programa de trastornos mentales graves (PTMG) del Área de Gestión clínica de Salud Mental-V del Sº de Salud del Principado de Asturias-SESPA (Gijón) se fundamenta en los principios de la atención comunitaria con gestión de casos intensiva, con un equipo multidisciplinar de intervención. Los pacientes son remitidos al programa desde los CSM del Área o desde la Unidad Hospitalaria de Psiquiatría (UHP). Todos han de puntuar una ICG-G igual o mayor de 5. Físicamente se ubica en el Centro de Tratamiento Integral, e incorpora todas las prestaciones básicas necesarias para el tratamiento integral de la psicosis y especialmente de la esquizofrenia, permitiendo además del tratamiento extrahospitalario con cobertura de 24 horas, atención en hospital de día, atención ambulatoria y atención domiciliaria (TAC), ajustada en cada momento a las necesidades del paciente, asegurando así la continuidad asistencial a lo largo de todo el proceso terapéutico.

El equipo está formado por psiquiatras, psicólogos clínicos, enfermeras, terapeutas ocupacionales, técnicas de cuidados auxiliares de enfermería y administrativo. Además, participan, en los casos que se requieren, las profesionales de trabajo social ubicadas en los CSM derivantes. En el CTI hay un subequipo por cada uno de los CSM derivantes del Área Sanitaria (cuatro en total), compuesto por un psiquiatra y dos enfermeras especialistas en salud mental-gestoras de caso (GC intensiva, 20 pacientes por enfermera).

El programa es intensivo y multicomponente, e incluye: tratamiento farmacológico (con uso habitual de inyectables de larga duración); psicológico (individual y grupal); rehabilitación cognitiva; adiestramiento en habilidades de la vida diaria y de gestión y autocuidado; psicoeducación; rehabilitación vocacional; y apoyo a alojamiento autónomo.

Análisis de datos

Se realizó una estadística descriptiva y otra inferencial. Para esta última se utilizó la χ^2 para las variables cualitativas y la t de Student para datos apareados para las cuantitativas. El intervalo de confianza se estableció en el 95%. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa “R Development Core Team” (versión 3.4.1).

El estudio se realizó conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

Resultados.

La ICG-G al inicio del estudio era de 5,9 (DE: 0,7). Antes de comenzar el tratamiento en el CTI el 84,3% de los pacientes (N=290) habían tenido, al menos una vez, un alta voluntaria en sus tratamientos en salud mental (interrupción del tratamiento). A los 10 años el 57,1 % de los pacientes (197) continuaban en el Programa (un 7,6 % de ellos se trasladaron a otro Área Sanitaria, continuando allí en PTMG). El 19,3% (67) fueron altas médicas y el 12,1 % (42) altas voluntarias. Murieron 40 pacientes durante el seguimiento (11,5 %), cinco de ellos por suicidio (1,4%).

Los diez años previos a comenzar tratamiento en el Programa el 75,6 % de los pacientes (260) habían tenido al menos un ingreso en la UHP, con una media de 3,2 (DE:3,4) ingresos, siendo el 12,2% los involuntarios, con una media de 0,5(0,3). Durante los diez años de seguimiento en el Programa solo el 23,5 % de los pacientes (80) ingresaron, disminuyendo la media a 0,9 (0,3), y siendo el 1,7% involuntarios, con 0,01(0,2) de media (Figura 1). Tanto los cambios en el número de ingresos como en su voluntariedad fueron claramente significativos estadísticamente ($p < 0,0001$) (Tabla 1).

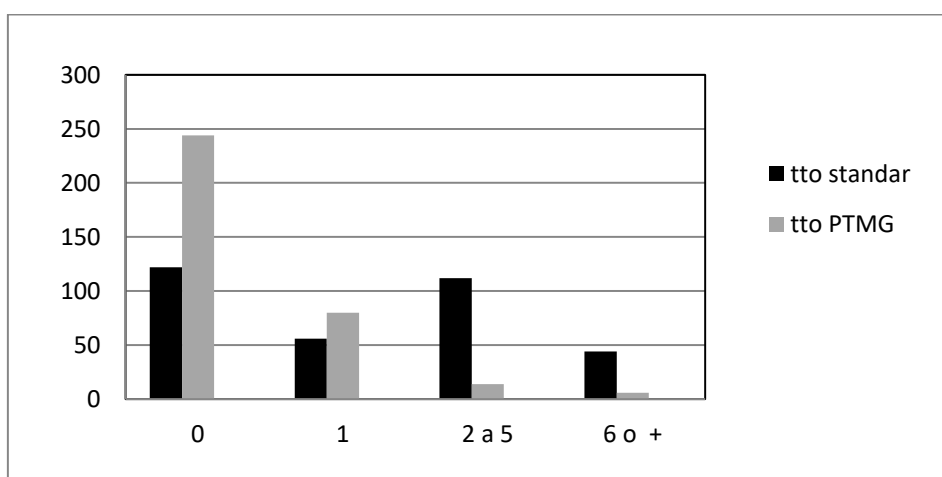
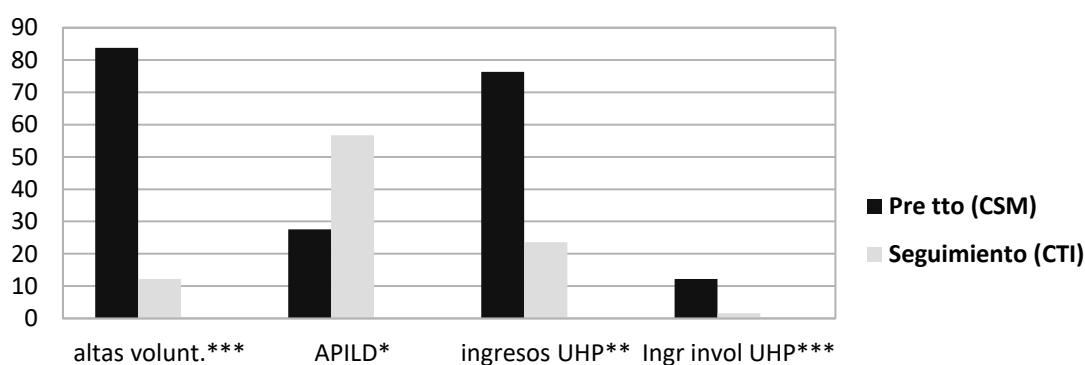


Figura 1. N° de pacientes y n° de ingresos en UHP pretratamiento (estándar-CSM) vs. tratamiento (PTMG-CTI)

Previamente al tratamiento en el Programa, 137 pacientes (39,8%) estaban con antipsicóticos de 1ª generación, y el 61,1% (210) con AP de 2ª G. Durante el tratamiento, pasaron a ser tratados con AP 2ª generación el 98,3 % ($p < 0,0001$). El hecho de que fuesen hombres o mujeres no influyó en este cambio. Por otro lado, antes del tratamiento en el Programa, el 72,4% (249) estaban con antipsicóticos orales, y durante el programa la mayoría pasó a ser tratado con inyectables de larga duración (57,6% ILD vs 43,3% orales; $p < 0,001$). Nuevamente, el sexo no influyó en este cambio (Figura 2).



*: $p < 0,01$; **: $p < 0,001$; ***: $p < 0,0001$

Figura 2. Porcentaje de pacientes con interrupción del tratamiento, con antipsicóticos inyectables (APILD), y con ingresos (y si involuntarios) pretratamiento (CSM) vs. tratamiento (CTI)

Respecto a los ingresos hospitalarios por descompensación, el hecho de que fuesen de 1ª generación y no de 2ª G influyó durante el seguimiento ($p < 0,001$), aunque ciertamente la gran mayoría estaban con AP de 2ª G. Más claramente se relaciona el ingreso en la UHP con estar tratado con AP orales, tanto antes de iniciar contacto con el Programa (180 pacientes ingresados con APO vs 80 con APILD; $p < 0,001$) como especialmente durante él (65 con APO vs 15 con APILD; $p < 0,0001$). Asimismo, el estar con AP orales hacía más probable que los ingresos fuesen involuntarios (30/12 pretratamiento vs 5/1 en el programa; $p < 0,0001$) (Tabla 1).

Ser mujer u hombre no se relacionó ni con la retención en el programa ni con el número de ingresos hospitalarios y su involuntariedad. Tampoco con el tipo de tratamiento antipsicótico.

En la Tabla 1 se resumen los hallazgos del estudio en cuanto a ingresos hospitalarios y tipo de antipsicóticos utilizados.

Tabla 1. Ingresos en UHP, antipsicóticos usados.

<i>N=344</i>	10 años pretto.	Seguimiento 10años	Valor p
Ingresos UHP (media(DE))	3,2 (3,4)	0,9 (0,3)	<0,00001
Ingresos UHP (N (% pacientes))	260 (75,6%)	80 (23,5%)	<0,0001
Ingresos involunt. (media(DE))	0,5 (0,3)	0,01 (0,2)	<0,0001
Ingresos invol. (N (% pacientes))	42 (12,2%)	6 (1,7%)	<0,00001
Altas voluntarias (% pacientes)	290 (84,3%)	42 (12,2%)	<0,00001
AP 1ªG vs 2ªG(N (% pacientes))	137(39,8)/210(61,1)	6(1,7) 338(/98,3)	<0,00001
AP oral/ILD (N (% pacientes))	249(72,4) /95(27,6)	149(43,3)/198(57,6)	<0,001
Ingr. UHP APO vs APILD (N y%)	180(52,3)/80(23,5)	65(18,9)/15(4,4)	<0,001
Ingr. invol. APO vs APILD (N y%)	30(8,7)/12(3,4)	5(1,4)/1(0,3)	<0,0001

ns: no significativo DE: desviación estándar

APO: antipsicótico oral APILD: antipsicótico inyectable de larga duración

Discusión.

Efectividad del modelo comunitario de gestión intensiva de casos

La gestión de casos como modelo de intervención comunitaria en personas con TMG ha sufrido grandes cambios en los últimos tiempos. Por un lado, los modelos tradicionales de GC parecen anticuados y no se utilizan mucho en la práctica clínica, como lo demuestra la expansión de modelos más recientes. Por otra parte, la efectividad de la GC se ha restringido principalmente a estudios muy específicos y no homogéneos. Los estudios más recientes sugieren que variables como a adherencia al programa pueden estar asociadas a la efectividad de la GC^{4,6}.

Se han llevado a cabo varios estudios para establecer la efectividad de estos programas, y en general han dado resultados poco concluyentes, que podrían estar relacionados en parte con los cambios prácticos y de definición de los modelos de manejo

de casos y con él a veces escaso rigor de la metodología seguida. Por ello, sigue siendo muy necesario conocer la efectividad de estos modelos⁸.

Este estudio ofrece resultados de la efectividad en cuanto a adherencia al tratamiento e ingresos hospitalarios de la aproximación de gestión de casos de un programa para una población específica, pacientes con esquizofrenia grave. El número de sujetos estudiado con este perfil es suficientemente grande y, además, en un periodo de tiempo largo, a diferencia de la mayoría de las investigaciones revisadas, como para hablar de resultados de tratamiento a largo plazo. Y el diseño del estudio “en imagen en espejo” permite comparar el tratamiento estándar que han tenido los pacientes hasta su comienzo en el Programa (Atención no específica ni intensiva desde centros de salud mental) con el llevado adelante en él de una forma “naturalística”, y propicia la validez externa.

Adherencia al tratamiento

Varios datos son llamativos en ese estudio, y el primero es la elevada retención conseguida, por encima de la mayoría de los estudios realizados con personas con esquizofrenia²¹⁻²⁸, y primer objetivo del Programa al ser condición para conseguir otros. Este estudio nos permite medir la retención en el tratamiento de personas con esquizofrenia grave, que en muchos de ellos se traduce en falta de conciencia de enfermedad y abandono de tratamiento^{13,17}. Al estar basado en la práctica clínica habitual, ofrece una perspectiva de los resultados en el mundo real del tipo de intervención/programa realizado^{13,25,29,30}. Es conocido que la interrupción del tratamiento o el tratamiento inadecuado de pacientes con esquizofrenia influye negativamente en el curso de la enfermedad, en la intensidad de la sintomatología, en su gravedad global y en definitiva en los resultados a largo plazo, las recaídas, y la remisión¹³⁻¹⁷. Aunque se ha evidenciado que las personas que reciben gestión de caso tienen más probabilidades de permanecer en contacto con los servicios y mejorar el cumplimiento de la medicación (5), ningún estudio en nuestro país lo había evaluado.

Ingresos en unidad hospitalaria de psiquiatría

En este estudio se ha elegido una variable habitual en la medida de efectividad de los tratamientos de personas con esquizofrenia, como son los ingresos hospitalarios, considerándolos como indicador de recaída/descompensación clínica grave. Las escasas recaídas con necesidad de ingreso halladas son notablemente menores que las mostradas

en general en previos estudios con este perfil de paciente, con elevado riesgo de incumplimiento de tratamientos y consecuentes recaídas^{31,32}. También es un logro que la gran mayoría de estos ingresos sean voluntarios, y haya bajado significativamente su número en comparación con los previos al tratamiento en el Programa, e indicaría de forma indirecta una probable mejor relación terapéutica.

Dadas las altas tasas de incumplimiento entre los pacientes con esquizofrenia, y muy especialmente en aquellos con mayor gravedad clínica y deterioro funcional, y su documentada asociación con recaídas y con (re)hospitalizaciones^{13-17,31,32}, los hallazgos de este estudio muestran como estrategias para aumentar la adherencia y, como consecuencia disminuir las descompensaciones y los ingresos hospitalarios, como los programas comunitarios con tratamiento integrado y gestión intensiva de casos son claramente efectivos comparados con los tratamientos estándar desde los CSM.

Antipsicóticos inyectables de larga duración respecto a orales

Aunque es evidente que hay muchas intervenciones dentro del abordaje integral e integrado que el Programa realiza con los pacientes (psicológicas, psicoeducativas, de autocuidados en salud, de promoción formativo-laboral, etc.) y que influyen en sus resultados finales, se ha elegido para este estudio la medicación antipsicótica por su importancia dentro del tratamiento general, por su controvertida utilización racional y coste-eficaz y por su medida más objetivable. El debate actual se está centrando especialmente en la utilización de antipsicóticos orales o inyectables de larga duración, y en general ya se recomienda la utilización de los de segunda generación, aunque sigue sin existir un claro consenso al respecto¹⁹⁻²⁸.

En este sentido, metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que compararon APILD con APO (ambos de 2ª G) han proporcionado resultados discrepantes^{22,23,26,28}. Sin embargo, los ECA podrían no ser la mejor estrategia para evaluar la incidencia de los APILD en la adherencia por el reclutamiento selectivo y el cumplimiento mejorado del tratamiento oral por las frecuentes visitas y el mayor estímulo a permanecer en ellos^{24,25}. Los estudios que comparan períodos de tratamiento con APILD frente a APO en los mismos pacientes pueden reflejar mejor su impacto en el mundo real^{22,24,27}. Un metaanálisis de 25 estudios en espejo de APILD, con datos de 5.940 pacientes, demostró su superioridad sobre APO para prevenir hospitalización²⁷. Estudios de cohorte muestran resultados mixtos, pero la mayoría de ellos informan de mejores

resultados para APILD que para APO^{25,28,29}. En un metaanálisis que incluyó 58 estudios tanto intervencionistas como no, los APILD eran superiores a APO (ambos de 2^aG) en la reducción de hospitalizaciones²⁶. En otro metaanálisis de 16 ECA comparando APILD con APO, no fueron significativamente diferentes con respecto a la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos³³. Por otra parte, sólo existen unas pocas comparaciones directas entre los diferentes APILD, y parece no haber ninguna ventaja de uno sobre otro en la efectividad. En general, los APILD parecen disminuir las recaídas y (re)hospitalizaciones^{21,33-35}. Incluso estudios naturalísticos muestran elevada adherencia y tolerabilidad, con disminución de ingresos, a dosis altas en pacientes graves^{36,37}.

En este estudio se aportan relevantes hallazgos, dado el número de pacientes, su gravedad, y el tiempo de seguimiento, sobre la evidente relación ente el uso de APILD frente a tratamientos orales en cuanto a consecución de mayor adherencia y disminución de los ingresos hospitalarios y de su involuntariedad³⁸⁻⁴¹.

Limitaciones del estudio

Como limitaciones hay que señalar que se ha diseñado un estudio abierto, no aleatorizado, en condiciones de práctica habitual, pragmáticas. No hay por tanto grupo de control y no hay comparador activo durante el curso de esta investigación. En el estudio todos los pacientes están clasificados como gravemente enfermos al inicio del estudio. Debido a esto, los resultados presentados aquí no pueden generalizarse a poblaciones no gravemente enfermas.

Conclusiones

La incorporación de pacientes con esquizofrenia grave a un programa de base comunitaria con un enfoque integral, con tratamiento farmacológico y psicosocial integrado, y con metodologíaa de gestión de casos intensiva, consiguió una elevada retención en tratamiento, que fue útil para disminuir drásticamente los ingresos en la unidad de agudos por descompensaciones, y el número de estos de carácter involuntario. Por ello, se puede hablar de elevada efectividad clínica del Programa comparado con el tratamiento estándar previo en los CSM respecto a la retención en tratamiento y a los ingresos hospitalarios por recaídas. Y parecen cumplirse las premisas teóricas de los programas comunitarios con aproximaciones de gestión de caso.

El hecho de ser tratados con antipsicóticos inyectables de larga duración y no con orales influyó claramente en la consecución de estos resultados. Las escasas interrupciones del tratamiento apoyan también buena aceptación de los pacientes tanto del programa en general como de la formulación inyectable antipsicótica en particular. La utilización de APILD de segunda generación debería considerarse mucho más habitualmente en estos programas a la vista de su clara relación con la disminución de recaídas y de ingresos hospitalarios⁴²⁻⁴³.

Los resultados en este sentido parecen avalar que la intensidad y multiplicidad de cuidados que ofrece un programa integral, de base comunitaria y con gestión de casos^{8,41} comparada con el tratamiento estándar, para pacientes con esquizofrenia grave, es más efectiva. Por ello, la implantación generalizada de este tipo de programas, y utilizando en ellos medicación antipsicótica de larga duración, dada su relación con la mejora de la adherencia y la disminución de los ingresos hospitalarios, debería considerarse como de elección para personas con esquizofrenia con gravedad clínica y deterioro funcional.

Bibliografía

1. Mueser KT, Bond GR, Drake RE, Resnik SG. Models of Community Care for Severe Mental Illness: A Review of Research on Case Management. *Schizophr Bull* 1998; 24(1):37-74.
2. Kern RS, Glynn SM, Horan WP, Marder SR. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35 (2): 347-61.
3. Mueser KT, Pratt SI, Barrels SJ et al. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *J Consult Psychol* 2010; 78:561-74.
4. Salyers MP, Tsemberis S. ACT and Recovery: Integrating Evidence-Bases Practice and Recovery Orientation on Assertive Community Treatment Teams. *Community Ment Health J* 2007; 43 (6): 619-41.
5. Marshall M, Gray A, Lockwood A, Green R. Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. doi:10.1002/14651858.CD000050.pub2

6. UK700 Group. Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. *Br. J. Psychiatry* 2000;176: 537-43.
7. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: A systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12:32.
8. Dieterich M, Irving CB, Bergman H, Khokhar MA, Park B, Marshall M. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD007906. doi: 10.1002/14651858.CD007906.pub3.
9. Crespo-Facorro B, Bernardo M, Argimon JM, et al. Eficacia, eficiencia y efectividad del tratamiento multidimensional de la esquizofrenia. Proyecto Rethinking. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2017-, 10(1): 4-20. doi: 10.1016/j.rpsm.2016.09.001
10. San L, Bernardo M, Gómez A, Peña M. Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17: 2-9.
11. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39:1296-1306.
12. Acosta FJ, Hernandez JL, Perira J, et al. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry* 2012; 2: 74-82.
13. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013; 12: 216-226.
14. Hui CL, Poon VW, Ko WT, et al. Risk factors for antipsychotic medication non-adherence behaviors and attitudes in adult-onset psychosis. *Schizophr Res* 2016; 174(1-3): 144-9.
15. Bernardo M, Cañas F, Herrera B, García Dorado M. La adherencia predice la remisión sintomática y psicosocial en esquizofrenia: estudio naturalístico de la integración de los pacientes en la comunidad. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2017; 10(3): 149-159.

16. Barak Y, Aizenberg D. Clinical and psychosocial remission in schizophrenia: correlations with antipsychotic treatment. *BMC Psychiatry* 2012; 10 (12):108-112.
17. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 176(2-3): 109-13.
18. Bernardo M, et al. Indicadores de calidad en el tratamiento de pacientes con depresión, trastorno bipolar o esquizofrenia. Estudio de consenso. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2017; 1: 1-10. doi 10.1016/j.rpsm.2017.09.002.
19. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanza-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Therapeutic advances in psychopharmacology* 2014; 4(5):198–219. doi:10.1177/2045125314540297.
20. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(3):1–24. doi: 10.4088/JCP.15032su1.
21. Miyamoto S, Fleischhacker WS. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Curr Treat Options Psych* 2017; 4:117–126. doi: 10.1007/s40501-017-0115-z.
22. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia. A critical systematic review and metaanalysis of randomized long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127(3):83–92.
23. Kishimoto T, 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. doi:10.1093/schbul/sbs150.
24. Haddad PM, Kishimoto T, Correll CU, Kane JM. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatry.* 2015; 28(3):216–21. doi:10. 1097/ycp.000000160.
25. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(6): 568–75. doi:10.4088/JCP. 12r08167.

26. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013; 28(2):57–66. doi:10.1097/YIC.0b013e32835b091f.
27. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (10): 957–65. doi:10.4088/JCP.13r08440.
28. Montemagni C, Frieri T, Rocca P. Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12:917–29. doi:10.2147/ndt.s88632.
29. Ciudad A, San L, Bernardo M, et al. Relapse and therapeutic interventions in a 1-year observational cohort study of non adherent outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36(2): 245-50.
30. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nation wide Cohort of 29823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1322.
31. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11(4):287-154.
32. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, et al; CATIE Investigators. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (3): 428-36.
33. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016; 176(2-3):220–30. doi:10.1016/j.
34. Fleischhacker WW. Antipsychotic medications for schizophrenia. *JAMA* 2014; 8:312-314.

35. Parellada E, Bioque M. Barriers to the use of long-acting injectable antipsychotics in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016; 30(8):689–701. doi:10.1007/s40263-016-0350-7.
36. Fernández-Miranda JJ, Caramés-García V, Sánchez-García A. Effectiveness, Good Tolerability, and High Compliance of Doses of Risperidone Long-Acting Injectable Higher Than 75 mg in People With Severe Schizophrenia. A 3-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2015; 35(6): 630-634.
37. Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 2017; 32(1): 6-12.
38. Mesones-Parla JE, Gurillo-Muñoz P, Sánchez-Sicilia MP, et al. Hospitalizaciones y análisis económico en pacientes psicóticos con palmitato de paliperidona de larga duración. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2017; 10(1): 33-37. doi: 10.1016/j.rpsm.2016.01.011
39. Nasrallah HA. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: relapse prevention, neuroprotection and lower mortality. *Schizophr Res* 2018 (In press). doi: 10.1016/j.schres.2018.02.004
40. Carpenter WT, Buchanan RV. Expanding therapy with long acting antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(8):745-746. doi: 10.1001/jamapsychiatry2015.0485
41. Taipale H, Mehtala J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia. A nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophren Bull* 2017; dec 20: 1-7. doi: 10.1093/schbul/sbx17
42. Arango C, Baeza I, Bernardo M, et al. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2018;(En prensa). doi: 10.1016/j.rpsm.2018.03.006
43. Pahwa R, Bromley E, Bekke B, et al. Relationship of community integration of persons with severe mental illness and mental health service intensivity. *Psychiatr Serv* 2014; 65:822-825.

ARTÍCULO 3

Suicide attempts in people with schizophrenia before and after participating in an intensive case managed community program: A 20-year follow-up. *Psychiatry Research* 2020; 287: 112479

Abstract

Lack of treatment compliance in patients with schizophrenia is a risk factor that leads to illness-relapse, hospitalization and potentially strengthens suicidal behavior. The purpose of this investigation was to assess treatment adherence, reasons for treatment discharge, suicidal behaviour and impact of route of antipsychotics administration in a group of patients with schizophrenia treated in a comprehensive, community-based, intensive case managed program for people with severe mental illness. And to compare it to previous standard treatment received in mental health units (MHU).

An observational, longitudinal, mirror image study of patients with severe schizophrenia (N=344) was carried out: ten years of follow-up (Program) and ten years retrospective (MHU).

Reasons for treatment discharge, suicide attempts and antipsychotic (AP) medication were recorded. Treatment adherence during the Program was higher than in MHU (12.2% vs. 84.3% voluntary discharges). Forty patients died during follow-up, five of them due to suicide. Suicidal attempts significantly decreased during Program treatment compared to standard one (38.9 vs. 7.6% of patients). Long-acting injectable (LAI) AP medication was significantly related to this outcome. A combination of intensive case-managed and LAI AP treatment helped to improve compliance and to reduce suicidal behavior compared to standard treatment in patients with severe schizophrenia.

Keywords:

Schizophrenia; suicide; case management; antipsychotics; clinical severity; treatment adherence; follow-up; mirror-image study.

1. Introduction

Case management is an important component of the services provided to patients with severe mental illness which has been successful in the reduction of clinical severity, duration and number of hospitalizations, and improvement of social functioning of patients (Mueser et al, 1998; Mueser et al, 2010). Intensive Case Management (ICM) is a community-based package of care aiming to provide long-term care for severely mentally-ill people who do not require immediate admission, and evolved from two original community models of care: Assertive Community Treatment (ACT) and Case Management (CM). ICM emphasizes the importance of small caseload (fewer than 20) and high-intensity input. However, the debate about its effectiveness and superiority over other treatment models and standard treatment remains open (Cressel et al, 1995; Dieterich et al, 2017). When ICM was compared with standard care for the outcome service use, ICM slightly reduced the number of days in hospital per month and reduced the number of people leaving treatment. Yet, the evidence showed that ICM may make little or no difference in reducing death by suicide (Dieterich et al, 2017).

Preventing suicidal behaviour is a priority in these programs, and it is regarded as one of the most common indicators of program's effectiveness (UK700 Group, 2000; Dieterich et al, 2017). Case management (CM) programs can have a direct impact on the prevention of suicide, since they help to improve adherence and to decrease relapses (Dieterich et al, 2017; Jääskeläinen et al 2013; Meltzer et al, 2003). An integrated approach within ICM uses several psychosocial modalities and medications and is regarded as standard practice in treating patients with schizophrenia (De Leo and Spathonos, 2003; Mueser et al, 2013). In order to achieve clinical and functional objectives with patients who have severe schizophrenia it is necessary to reach high adherence to treatment and to provide a comprehensive treatment that ensures continuity of care.

Compared to the general population, people with schizophrenia have an 8.5 times greater risk of suicide. Between 20-50% have a history of suicide attempts and 4-13% eventually commit suicide (Montross et al, 2005; Palmer et al, 2005; Hor and Tylor, 2010; Limosin et al, 2007; Fleishhacker et al, 2014). Suicide risk factors include the presence of previous attempts and high illness severity (Tandon and Jibson, 2003). Social support strongly mediates levels of suicidal behaviours (Pinikahana et al, 2003; Mueser et al, 2013). Most suicides in patients with schizophrenia occur within the first 10 years after

illness onset and 50% occur within the first 2 years (Tandon and Jibson, 2003; Pinikahana et al, 2003; Fleishhacker et al, 2014) Some of these factors are modifiable by specific therapeutic strategies. Intensive treatments with a multidisciplinary approach and case management can constitute an efficient model for suicidal behaviour prevention (Pompili et al 2007; Mueser et al, 2010; Kasckow et al, 2011; Popovic et al, 2014; Fuller-Thomson and Holliste, 2016; Li et al, 2017).

Lack of adherence to treatment is a significant barrier that inhibits symptom remission and recovery in patients with schizophrenia (NICE, 2014; Keith and Kane, 2014; Llorca, 2008; Barak and Aizenberg, 2012). The prevalence of nonadherence to treatment among individuals diagnosed with schizophrenia has been estimated between 20% -56% (Keith and Kane, 2014; Barak and Aizenberg, 2012). Several factors may affect the adherence to treatment in patients with schizophrenia, including those related to general treatment (community-based or hospital-based, etc.) and specifically to antipsychotic medications (lack of efficacy, side effects, frequency of administration, duration of treatment, etc.) (Meltzer et al, 2003; Novick et al, 2010; Kasckow et al, 2011). Improving adherence is important, since poor treatment adherence has shown to be associated with suicidal risk (Hawton et al, 2005; Kasckow et al, 2011).

Although there is minimal evidence suggesting that antipsychotic (AP) medications prevent suicidal risk, the evidence that exists appears to be most favorable for second-generation antipsychotics, particularly clozapine (Meltzer et al, 2003). In general, the literature on the effects of first-generation antipsychotics (FGA) is inconsistent in determining whether they are helpful to prevent suicide (Palmer et al, 2005; Ward et al, 2006). Within studies performed in the past, there are few that refer to side effects in medication that contribute to increased suicide risk, but in recent studies, side effects pose even less of a risk in increased suicide even when the patient is taking high doses of second-generation antipsychotics (SGA) (Fernandez-Miranda et al, 2015; 2017).

Compared with first-generation, SGA and particularly clozapine seem to be more effective in reducing suicidal risk (Meltzer et al, 2003; Modestin et al, 2005; Hennen and Baldessarini, 2005; Ward et al, 2006; De Hert et al, 2010; Roy and Pompili, 2011). In a 5-year retrospective case-control study, results pointed that there was a decreased rate of suicide attempts when patients were taking SGA medications (Barak et al, 2004).

Long-acting injectable (LAI) antipsychotics can be considered an effective treatment strategy to improve adherence (Novick et al, 2010; Novick et al, 2010; Kane et

al, 2013; Hui et al, 2016). An area of interest is whether they can indirectly decrease suicide or not (Pompili et al, 2009; Leucht et al, 2011; Brissos et al, 2014; Pompili et al, 2017; Corigliano et al, 2018;). In general terms, both clozapine and second generation LAIs have shown the highest rates of treatment adherence and relapse prevention in schizophrenia patients (Kishi et al, 2016; Tiihonen et al, 2017). If both facts are clearly linked to suicide prevention, is an open question (Corigliano et al, 2018).

The purpose of this investigation was to assess treatment adherence, reasons for treatment discharge, suicidal behaviour and impact of route of antipsychotics administration in a group of patients with schizophrenia treated in a comprehensive, community-based, intensive case managed program for people with severe mental illness. And to compare it to previous standard treatment received in mental health units (MHU).

2. Method.

2.1. General design.

An observational, longitudinal, mirror image study of patients with severe schizophrenia was carried out (ICD 10: F-20; Global Clinical Impression-Severity, GCI-S ≥ 5). The aim was to compare treatment adherence and suicidal behavior as well as the impact of antipsychotic therapy between a retrospective period of ten years with standard treatment administered in MHU and then ten years of follow-up treatment in an intensive case-manage community-based program for people with severe mental illness. This study was carried out in Gijón, Spain from January 2008-December 2017.

All causes of treatment discharge including deaths by suicide were all recorded. Antipsychotic medication prescribed and kind of regimes (oral vs. injectable, and FGA vs. SGA) and suicide attempts during ten years of CM Program treatment and in the previous ten years in MHU standard treatment were also recorded. Illness severity was measured with CGI-S. CGI-S measures how ill the patient is and is quantified with a scale from one to seven (Where 1 represents not ill at all to 5, which is moderately ill, and where 6 is severe and 7 is extremely ill).

2.2. Patients

Patients included met the criteria for beginning treatment in the intensive case-managed program between January 2004 (date of its opening) and December 2007: diagnose of schizophrenia, previous standard treatment, severe symptoms and impairment, and a GCI-S scoring of ≥ 5 (N=344). All patients that were included in the

study had been previously treated in mental health units. The mean age at ICM Program beginning was 43.5 years (standard deviation, SD: 9.8). 63.7% were men and 36.3% women. All patients (or their legal representatives, if appropriate) signed informed consent to begin treatment in the Program.

2.3. Intervention

The program for people with severe mental illness studied (Asturian Mental Health Service) is based on the principles of community care with intensive case management and with a multidisciplinary team intervention. It is a long-term intensive approach for the patient in the community, and it provides a comprehensive range of treatment, rehabilitation and support services. The program aims to help people with severe mental illness to acquire material resources; to improve their psychosocial functioning; to provide support to keep the patient involved in community life; to develop coping skills to meet the demands of community life; and to ensure continuity of care among treatment agencies.

Patients are referred to the Program from mental health units (outpatients) or from general hospital psychiatric ward (acute inpatients). All of them are within the National Health Service. The Program gives a comprehensive treatment for schizophrenia, with 24-hour assistance, a day hospital, ambulatory care and home care. Program staff consists of a multidisciplinary team of psychiatrists, psychologists, nurses, occupational therapists and social workers. Mental health specialist nurses are the case managers in most cases (intensive: 20 patients per nurse). Integrated psychological and pharmacological treatment, cognitive remediation, social skills training, self-care management training, psychoeducation, vocational intervention and home support are provided.

2.4. Data analysis

A descriptive and inferential statistical analysis was conducted. Chi² was used for qualitative variables (sex, type of AP), and the McNemar test was used to compare paired proportions (% of patients with suicide attempts, % with LAI antipsychotics). T Student for paired data was used for quantitative variables (number of suicide attempts). The confidence interval was established at 95%. The "R Development Core Team" program (3.4.1 version) was used for data processing.

The study was carried out in accordance with the Code of Ethics of the WMA ethical principles (Declaration of Helsinki) and was approved by the Ethical Clinical Research Committee of the Hospital.

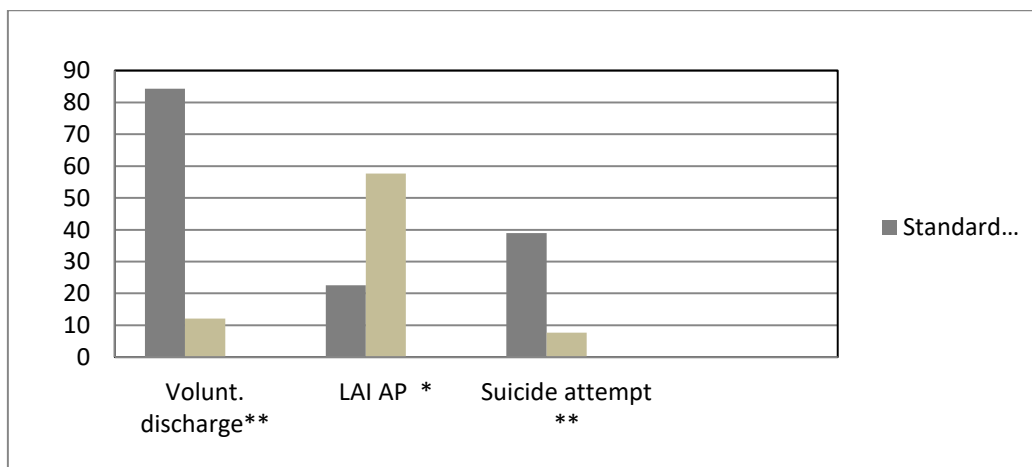
3. Results.

At the beginning of treatment in the Program, the CGI-S scoring was 5.9 (SD: 0.7). Retention within the Program was high: only 42 patients were voluntarily discharged; in previous standard treatment: 290. After ten years of follow-up, 197 continued treatments in the Program (CGI-S= 3.7 (0.9); $p < 0.001$); 67 were medically discharged (CGI-S=3.1(1.5); $p < 0.0001$) and continued standard treatment in mental health units; forty patients died during follow-up, five of them by suicide.

Suicide attempts decreased significantly: from 134 patients in the previous standard treatment to 26 in the Program (including the 5 people who committed suicide) ($p < 0.0001$) (Figure 1). The average of attempts fell from 0.3 (0.1) to 0.07 (0.02); $p < 0.0001$) (Table 1).

In mental health units, 137 patients were treated with FGA, and 210 with SGA; in the Program, 98.4 % of patients were treated with SGA ($p < 0.00001$). Before treatment in the Program, 249 patients were on oral antipsychotics (OAP), changing during the Program to be treated with LAI antipsychotics most of them: 56.7% LAI vs 43.3% OAP; $p < 0.001$) (Figure 1). Gender did not influence these changes (Table 1).

Figure 1. Percentage of patients with voluntary discharge (treatment interruption), with long-acting injectable antipsychotic (LAI AP) and with suicide attempts: pretreatment (standard) vs. treatment (Program).



*: $p < 0.001$; **: $p < 0.0001$ tt: treatment.

There was no relationship (pre- or post- initiation in the Program) between suicide attempts and whether the patient was taking FGA or SGA medication, but there was a significant relationship between suicide attempts and OAP treatment (vs. LAI): in previous standard treatment (160 patients vs. 74; $p < 0.001$) and particularly in ICM Program (18 patients vs. 8; $p < 0.0005$) (Table 1).

Gender was not related to program retention, suicide attempts or type of antipsychotic treatment (Table 1).

Table 1. Voluntary discharges, clinical severity, antipsychotic treatment and suicide attempts.

<i>N</i> =344	10 years pretreatment	10 years treatment	P value
Voluntary disch. / treatment interruption (%)	84.3	12.2	<0.0001
GCI-S (Av (SD))	5.9 (0.7) *	3.1 (0.9)	<0.005
FGA vs SGA (%)	39.8/61.1	1.7/98.3	<0.0001
Oral/LAI AP (%)	72,4/27,6	43.3/57.6	<0.001
Suicide attempts (%)	38.9	7.6	<0.0001
Number of suicide attempts (Av(SD))	0.3 (0.1)	0.07(0.02)	<0.0001
Suicide attempts by oral/LAI (%)	46.5/21.5	5.2/2.3	<0.001** <0.0005***

N: number of patients %: percentage SD: standard deviation Av: average LAI: long-acting injectable AP: antipsychotic FGA/ SGA: first/second generation AP *: basal (at treatment beginning) **: pretreatment ***: follow-up

4. Discussion.

4.1. Case management effectiveness: Treatment retention and suicide attempts

Case management as a model of community intervention in people with severe mental illness is a collaborative process of assessment, planning, facilitation and advocacy for options and services to promote quality cost-effective outcomes (Hudon et al, 2010). Intensive Case Management is an intervention at the level of local service organization. It is a way of organizing teams, rather than a specific treatment model, and provides a comprehensive range of treatment, rehabilitation, and support services. The

key purposes of ICM are to improve outcome, reduce hospitalization, and prevent loss of contact with services (Dieterich et al, 2017).

Reviews reported positive outcomes associated with CM interventions and resulted in a better use of appropriate existing resources and a reduction in social problems (Shumway et al, 2008), although the effectiveness of CM has been shown mainly by non-homogeneous studies (Cressel et al, 1995; Mueser et al, 2010; Dieterich et al, 2017). Some studies suggest that variables such as adherence to the program may be associated with the effectiveness of CM, and that it can be reconfigured offering intensity of care according to the characteristics of the patient. Integrated pharmacological and psychosocial treatments has showed to be effective (UK700 Group, 2000; Mueser et al, 2013). Based on very low- to moderate-quality evidence, ICM is effective in ameliorating many outcomes relevant to people with severe mental illness. Compared to standard care, ICM may reduce hospitalization and increase retention in care. It also globally improved social functioning (Dieterich et al, 2017).

Our Program is an intensive case management program (low patient/CM ratio, provision of services in the community, etc.) which includes an intensive integrated treatment program that comprises higher intensity in psychosocial treatments than many ICM programs. This study cannot assert the effectiveness of the intensive case management approach within an intensive integrated treatment program for patients with severe schizophrenia, given the research design (without a control group). But it can suggest that this kind of intervention clearly improves treatment retention and reduces suicide attempts. The decrease in GCI-S scoring (clinical severity) is also remarkable and probably related to the diminishing level of suicide attempts (and with high treatment adherence).

The number of subjects and the period of time studied allows us to talk about long-term treatment outcomes. The design of the study 'in mirror image' also allows us to compare the standard treatment prior to the beginning of the Program with the one carried out in the Program in a more 'naturalistic' approach, in common clinical practice conditions, avoiding the biases that randomized controlled clinical trials (RCT) could impose. We highlight that this study design improves external validity. The number of patients included (n=344) and the duration of the study are one of the strengths of the study design. Significant differences between previous standard treatment and case managed community program in treatment adherence, clinical severity and suicidal

behaviour allow us to consider the program more effective than the standard treatment in mental health units.

It is well known that treatment interruption or inadequate treatment of patients with schizophrenia negatively influences the course of the disease, the intensity of the symptoms and the overall clinical severity (Llorca, 2008; NICE, 2014; Keith and Kane, 2014); and ultimately the long-term results and the risk of suicide (Pompili et al, 2009; Novick et al, 2010; Hor and Taylor, 2010; Barak and Aizenberg, 2012). We measured treatment retention in this study with the aim of knowing if it was related to suicide risk (Llorca, 2008; Novick et al, 2010; Pompili et al, 2017).

The retention achieved in this study is higher than the one showed by most of studies conducted with people with schizophrenia, including those in ICM programs (Llorca, 2008; Novick et al, 2010; Barak and Aizenberg, 2012; Keith and Kane, 2014; Dieterich et al, 2017). We highlight the clinical severity of the subjects in our study, that in many cases translates into treatment discontinuation (Keith and Kane, 2014; Hui et al, 2016).

Another remarkable result is the significant decrease in suicide attempts during the program compared to the previous standard treatment. We found a low number of deaths by suicide compared with the figures usually found in populations with schizophrenia under treatment (Limosin et al, 2007; Hor and Taylor, 2010; Taipale et al, 2018). Patients studied were severely-ill according to the quantitative measurement and had previous suicide attempts (almost 40% of them prior to Program treatment).

Several studies have suggested that most of the risk of suicide among patients diagnosed with schizophrenia can be attributed to incomplete, inadequate psychiatric treatment or an interruption of treatment (Meltzer et al, 2003; Limosin et al, 2007; Pompili et al, 2007; Popovic et al, 2014). Some studies have shown that relapses and (re) hospitalizations may be risk factors for suicide among non-adherent patients with schizophrenia (Popovic et al, 2014; Pompili et al, 2017). In particular, the inability to adhere to treatments and the lack or incomplete efficacy of antipsychotics and their tolerability problems have been documented to be predictors of death by suicide (Pompili et al, 2009; Novick et al, 2010; Hui et al, 2016; Kishimoto et al, 2014; Misawa et al, 2016; Kishi et al, 2016; Tiihonen et al, 2017). One study that examined adherence to SGA medications demonstrated that good medication adherence was associated with a reduction in hospitalization, with lower risk of suicide and with death in general (Ward,

et al, 2006). Recently, long-acting injectable SGA medication has been proposed as useful to improve negative symptoms and suicidal ideation (Corigliano et al, 2018).

Suicide attempt reduction seems to be the result of improved treatment adherence achieved during the program. This high adherence can be attributed to the integrated, comprehensive and intensive case management model of the Program (Mueser et al, 2010; Mueser et al, 2013; Dieterich et al, 2017) compared to other approaches or standard treatments.

4.2. Antipsychotic medication, adherence and suicide attempts

The current debate is focused especially on the use of oral antipsychotics (OAP) or long-acting injectable AP to improve adherence and treatment outcomes in people with schizophrenia. In general, the use of SGA LAIs is already recommended, although there is still no clear consensus: meta-analyses of RCT comparing LAI with oral antipsychotics (both SGA) have provided discrepant results. The results are not consistent because RCT are strongly influenced by the biases of the study design (Kirson et al, 2013; Fusar-Poli et al, 2013; Kishimoto et al, 2014; Haddad et al, 2015; Correl et al, 2016; Tiihonen et al, 2017).

Randomized clinical trials may not be the best strategy to evaluate the effectiveness of LAIs by selective recruitment and improved compliance with oral treatment due to frequent visits and the greatest incentive to remain in them. LAI superiority over oral antipsychotics in effectiveness is more evident in mirror studies and in cohort studies (Leucht et al, 2011; Kishimoto et al, 2014; Brissos et al, 2014; Misawa et al, 2016). Even some recent naturalistic studies report tolerability and less relapse and less suicidal behavior with high doses of LAI SGA in patients with severe schizophrenia (Fernandez-Miranda et al, 2014, Fernandez-Miranda et al, 2017; Corigliano et al, 2018).

Studies that compare periods of treatment with LAI versus OAP in the same patients may better reflect their impact in the real world (Kirson et al, 2013; Kishimoto et al, 2014; Tiihonen et al, 2017). A meta-analysis of 25 mirror LAI studies, with data from 5,940 patients, demonstrated its superiority over OAP to prevent hospitalization (Kishimoto et al, 2014). Cohort studies show mixed results, but most of them report better results for LAI than for OAP (Tiihonen et al, 2017). In a meta-analysis that included 58 studies, both interventional and non-interventional LAIs were superior to OAP (both of SGA) in the reduction of hospitalizations (Fusar-Poli et al, 2013). However, in another meta-analysis of 16 RCTs comparing LAIs with OAPs in discontinuation due to adverse

effects, results were not significantly different between treatments (Misawa et al, 2016). In a recent meta-analysis of 52 RCTs, there was no significant difference between LAIs and OAPs with respect to all-causes deaths and specifically to death by suicide (Kishi et al, 2016); but in contrast, a nationwide cohort of almost 30,000 patients with schizophrenia followed for 7.5 years showed that LAIs use was associated with 30 lower risks of death (included death by suicide) compared with OAPs (Taipale et al, 2018). In general, LAIs seem to decrease relapses and re-hospitalizations (Kishimoto et al, 2014; Brissos et al, 2014; Correl et al, 2016), and indirectly suicide behaviour (Pompili et al, 2017; Corigliano et al, 2018).

This study provides relevant findings given the number of patients, their severity, and the time of follow-up regarding the evident relationship between the use of LAIs versus oral treatments in terms of achieving higher adherence and less suicide attempts.

4.3. Limitations of the study

We have designed an open, non-randomized study under conditions of usual, pragmatic practice. There is therefore no control group and there is no active comparator during the course of this investigation.

The design of the study (pre- vs. post-intervention) with the absence of a control group is a limitation that may give lower internal validity to the obtained results. Furthermore, we are aware of the fact that any mirror image study has always a bias in favor of the second phase of the study. We cannot affirm the effectiveness of intensive case management approach, given the research design, but we can make strong suggestions.

All patients are classified as seriously-ill at the beginning of the study. Because of this, the results presented here cannot be generalized to populations that are not severely-ill. The instrument by which we measured the disease severity, the CGI-S, is an unspecific instrument; thus, may be a limitation.

4.4. Conclusions

Treatment of patients with severe schizophrenia in a program with a comprehensive pharmacological and psychosocial integrated treatment, community-based approach and intensive case management methodology achieved a high reduction of suicide attempts in a population with high-risk treatment abandonment and suicidal behaviours. Given the high rates of non-compliance among patients with schizophrenia,

and their documented association with suicidal behaviours, the findings of this study show how specific strategies focused to increase adherence (such as community programs with intensive case management), decrease clinical severity and suicidal behaviours. In short, the results support the effectiveness of the intensive case management approach in terms of improving adherence and diminishing suicide attempts compared to the standard treatment.

Treating with long-acting injectable antipsychotics clearly contributed to the achievement of these results. The few interruptions of treatment also support decent patient acceptance of both the general program and antipsychotic injectable formulation. The use of second generation LAIs should be considered much more usually in these programs in view of its clear relationship with improving treatment adherence and also with decreasing clinical severity and suicide attempts.

Our study offers a perspective of the real-world results with the type of intervention / program carried out based on usual clinical practice (Cressel et al, 1995; UK700 Group, 2000; Mueser et al, 2010; Dieterich et al, 2017; NICE, 2014), avoiding the biases of selection and of favouring the retention of randomized clinical trials (Kasckow et al, 2011; Leucht et al, 2011; Kirson et al, 2013; Kishimoto et al, 2014).

The widespread implementation of comprehensive community programs with intensive case management and the use of long-acting antipsychotic medication should be a choice for people with schizophrenia who have clinical severity and a high risk of suicide.

No financial support has been provided for this study.

References

- Barak, Y., Aizenberg, D., 2012. Clinical and psychosocial remission in schizophrenia: Correlations with antipsychotic treatment. *BMC Psychiatry* 12, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-108>
- Brissos, S., Veguilla, M.R., Taylor, D., Balanzá-Martinez, V., 2014. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: A critical appraisal. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 4, 198–219. <https://doi.org/10.1177/2045125314540297>

- Corigliano, V., Comparelli, A., Mancinelli, I., Montalbani, B., Lamis, D.A., De Carolis, A., Erbuto, D., Girardi, P., Pompili, M., 2018. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics Improve Negative Symptoms and Suicidal Ideation in Recent Diagnosed Schizophrenia Patients: A 1-Year Follow-up Pilot Study. <https://doi.org/10.1155/2018/4834135>
- Correll, C.U., Citrome, L., Haddad, P.M., Lauriello, J., Olfson, M., Calloway, S.M., Kane, J.M., 2016. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- Cressell, T. Lidberg, Y. Liljemberg B., et al, 1995. Two year outcome of team-based intensive case management for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 46.
- De Hert, M., Correll, C.U., Cohen, D., 2010. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr. Res.* 117, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.029>
- De Leo D. S., 2003. Do psychosocial and pharmacological interventions reduce suicide in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders? *Arch Suicide Res* 7, 353–374.
- Dieterich, M., Irving, C.B., Bergman, H., Khokhar, M.A., Park, B., Marshall, M., 2017. Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub3>
- Fernández-Miranda, J.J., Caramés-García, V., Sánchez-García, A., 2015. Effectiveness, Good Tolerability, and High Compliance of Doses of Risperidone Long-Acting Injectable Higher Than 75 mg in People With Severe Schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 35, 630–634. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000400>
- Fernández-Miranda, J.J., Díaz-Fernández, S., 2017. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 32, 6–12. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000151>
- Fleischhacker, W., Kane, J.M., Geier, J., Karayal, O., Kolluri, S., Eng, S.M., Reynolds, R.F., Strom, B.L., 2014. Original Research Completed and Attempted Suicides Among 18,154 Subjects with Schizophrenia Included in a Large Simple Trial. *J Clin Psychiatry* 75, 184–190. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08563>

- Fuller-Thomson, E., Hollister, B., 2016. Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample. *Schizophr. Res. Treatment* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3165243>
- Fusar-Poli, P., Kempton, M.J., Rosenheck, R.A., 2013. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 28, 57–66. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835b091f>
- Haddad, P.M., Kishimoto, T., Correll, C.U., Kane, J.M., 2015. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics. *Curr. Opin. Psychiatry* 28, 216–221. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000160>
- Hennen, J., Baldessarini, R.J., 2005. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 73, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
- Hor, K., Taylor, M., 2010. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J. Psychopharmacol.* 24, 81–90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Hudon, C., Chouinard, M.-C., Lambert, M., Diadiou, F., Bouliane, D., Beaudin, J., 2017. Key factors of case management interventions for frequent users of healthcare services: a thematic analysis review. *BMJ Open* 7, e017762. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017762>
- Hui, C., Poon, VY., Tung Ko, W., et al, 2016. Risk factors for antipsychotic medication non-adherence behaviors and attitudes in adult-onset psychosis. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.026>
- Kane, JM., Kishimoto, T., Correl, C.C., et al, 2013. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: Epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 12, 216–226.
- Kasckow, J., Felmet, K., Zisook, S., 2011. Managing Suicide Risk in Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs* 25, 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>

- Keith S.J., Kane J., 2014. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: treatment and management. *NICE Clin. Guidel.* 178.
- Kirson, N.Y., Weiden, P.J., Yermakov, S., Huang, W., Samuelson, T., Offord, S.J., Greenberg, P.E., O Wong, B.J., 2013. Efficacy and Effectiveness of Depot Versus Oral Antipsychotics in Schizophrenia: Synthesizing Results Across Different Research Designs. *J Clin Psychiatry* 74, 568–575. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08167>
- Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N., 2016. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr. Bull.* 42, 1438–1445. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw043>
- Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M., Borenstein, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2014. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophr. Bull.* 40, 192–213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>
- Leucht, C., Heres, S., Kane, J.M., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2011. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>
- Limosin, F., Loze, J.-Y., Philippe, A., Casadebaig, F., Rouillon, F., 2007. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.031>
- Llorca, P.-M., 2007. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.07.012>
- Meltzer, H.Y., Conley, R.R., De Leo, D., Green, A.I., Kane, J.M., Knesevich, M.A., Lieberman, J.A., Lindenmayer, J.P., Potkin, P.S., 2003. Intervention strategies for suicidality. *J Clin Psychiatry* 6, 1–16.
- Misawa, F., Kishimoto, T., Hagi, K., Kane, J.M., Correll, C.U., Prefectural, Y., Hospital, K., Yamanashi, J., 2016. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral

- antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.018>
- Modestin, J., Pian, D., Dal, A.P., 2005. Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry* 66, 534–538.
- Montross, L.P., Zisook, S., Kasckow, J., et al, 2005. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Ann. Clin. Psychiatry* 17, 173–82.
- Mueser, K.T., Bond, G.R., Drake R.E., 1998. Models of Community Care for Severe Mental Illness: A Review of Research on Case Management. *Schizophr Bull* 24 (1), 37–34.
- Mueser K.T., Pratt S.I., Bass, S., et al., 2010. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *J Consult Psychol* 78, 561–74.
- Mueser, K.T., Deavers, F., Penn, D.L., Cassisi, J.E., 2013. Psychosocial Treatments for Schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 9, 465–497. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia: treatment and management, 2014. Clin. Guide.
- Novick, D., Haro, J.M., Suarez, D., Perez, V., Dittmann, R.W., Haddad, P.M., 2010. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 176, 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004>
- Palmer, B.A., Pankratz, V.S., Vail, B.J., 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 62, 247–253.
- Pinikahana, J., Happell, B., Keks, N.A., 2003. Suicide and schizophrenia: A review of literature for the decade (1990-1999) and implications for mental health nursing. *Issues Ment. Health Nurs.* 24, 27–43. <https://doi.org/10.1080/01612840305305>
- Pompili, M., Amador, X.F., Girardi, P., Harkavy-Friedman, J., Harrow, M., Kaplan, K., Krausz, M., Lester, D., Meltzer, H.Y., Modestin, J., Montross, L.P., Mortensen, B.,

- Munk-Jørgensen, P., Nielsen, J., Nordentoft, M., Saarinen, P.I., Zisook, S., Wilson, S.T., Tatarelli, R., 2007. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann. Gen. Psychiatry* 6, 10. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-10>
- Pompili, M., Lester, D., Grispi, A., Innamorati, M., Calandro, F., Iliceto, P., De Pisa, E., Tatarelli, R., Girardi, P., 2009. Completed suicide in schizophrenia: Evidence from a case-control study. *Psychiatry Res.* 167, 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.018>
- Pompili, M., Orsolini, L., Lester, D.A., et al, 2017. Suicide Prevention in Schizophrenia: Do Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) have a Role? *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* 16, 23–31.
- Popovic, D., Benabarre, A., Van Oss, J., González-Pinto, G., Gutiérrez-Rojas, L., Vieta, E., 2014. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 130, 418–444. <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Roy, A., Pompili, M., 2009. Management of Schizophrenia with Suicide Risk. *Psychiatr. Clin. North Am.* 32, 863–883. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Shumway, M., Boccellari, A., O'Brien, K., Okin, R.L., 2008. Cost-effectiveness of clinical case management for ED frequent users: results of a randomized trial {star, open}. *Am. J. Emerg. Med.* 26, 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.04.021>
- Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Tiihonen, J., 2018. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 197, 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
- Tandon R, J.M., 2003. Suicidal behavior in schizophrenia: diagnosis, neurobiology, and treatment implications. *Curr Opin Psychiatry* 16, 193–197.
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Taipale, H., 2017. Real-World

Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74, 686. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>

UK700 Group, 2000. Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. *Br. J. Psychiatry* 176, 537–43.

Ward, A., Ishak, K., Proskorovsky, I., et al, 2006. Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death inpatients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clin Ther* 28, 1912-21.

ARTÍCULO 4

Oral versus long-acting injectable antipsychotic treatment for people with severe schizophrenia. A five-year follow-up. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2021; 209 (5): 87-92.

Abstract

The objective here is to compare the effectiveness of long-acting injectable antipsychotics (LAI-APs) and oral ones (OAPs) in patients with severe (CGI-S \geq 5) schizophrenia (N=688). A 5-year follow-up study has been conducted in patients undergoing standard treatment in mental health units (MHUs) or on a severe mental illness programme (SMIP). 8.7% of the patients on the SMIP discontinued treatment, while 43.6 % did so in MHUs ($p < 0.0001$). In both cases, treatment retention was significantly higher in patients on LAI-APs ($p < 0.001$). Also, hospital admissions were in both cases fewer among those on LAI-APs ($p < 0.001$). There was a significant link between suicide attempts and OAP treatment ($p < 0.01$). Given the relationship between the use of LAI-APs versus oral treatments in achieving higher adherence and less relapses and suicide attempts, the use of SGA-LAIs should be considered more suitable for people with severe schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, treatment adherence, hospitalisation, suicide, antipsychotics.

Introduction

There is now a debate on the use of oral (OAPs) or long-acting injectable (LAI) antipsychotics (APs) for improving adherence and treatment outcomes in people with schizophrenia (Correll et al., 2016; Kishimoto et al., 2013; Leucht et al., 2011; Nasrallah, 2018). LAI-APs seem to be an effective treatment strategy for improving adherence (Christy Lai Ming Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Novick et al., 2010). In general, the use of second generation antipsychotics (SGAs) LAIs has already been recommended (Correll et al., 2016; Nasrallah, 2018) although there is still no clear consensus: meta-

analyses of randomised clinical trials (RCTs) comparing LAI-APs to OAPs (both SGAs) have provided contrasting results (Brissos et al., 2014; Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013).

The meta-analysis of RCTs lasting at least 12 months and including patients with schizophrenia has shown that LAI-APs are associated with sharp reductions in relapses and dropouts due to a lack of efficacy when compared to OAPs (Leucht et al., 2011; López-Muñoz et al., 2013; Park et al., 2018). These results are not consistent because RCTs are heavily influenced by the biases of the study design (Correll et al., 2016; Fusar-Poli et al., 2013; Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2014).

RCTs comparing OAPs and LAI-APs have often failed to show any clear advantages of LAI-APs over OAPs in terms of relapse and/or hospital admission risk. The superior effectiveness of LAI-APs over OAPs is more evident in mirror studies (Chawla et al., 2017; Díaz-Fernández et al., 2019; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013) and in cohort studies (Leucht et al., 2011; Taipale, Mehtälä, et al., 2018; Tiihonen et al., 2017). Furthermore, the greater efficacy of LAI-APs compared to OAPs is often shown in studies lasting more than a year, rather than in one's lasting less than that time (Leucht et al., 2011; Park et al., 2018). In general, LAI-APs seem to reduce relapses and hospital re-admissions.

In general terms, LAI-APs seem to have recorded the highest rates of treatment adherence and relapse and hospital re-admissions prevention in schizophrenia patients (Carpenter & Buchanan, 2015; Correll et al., 2016; Díaz-Fernández et al., 2019; Pilon et al., 2017; Tiihonen et al., 2017). All this has also been revealed in recent bibliometric studies (López-Muñoz et al., 2013, 2014, 2019). An area of interest is whether or not they can indirectly decrease suicide attempts (Corigliano et al., 2018; Díaz-Fernández et al., 2020; Pompili et al., 2017).

However, nowadays further research is yet needed to confirm whether LAI-APs (especially SGAs) confer advantages over OAPs in terms of improved adherence, lower risk of hospital admissions and suicidal behaviour among patients in real-world settings. Especially for those patients with clinical and functional severity, and a history of abandonment of treatment, both in standard care settings and in specific programs that precisely promote the continuity of care in seriously ill patients. In this sense, studies in routine clinical practice comparing OAPs with LAIs are scarce, and they suffer from a short time of follow-up and relatively small samples.

The objective of this study was to compare the effectiveness of LAI-APs with

respect to OAPs in terms of adherence to treatment, hospital admissions and suicide attempts in patients with severe schizophrenia in standard care treatments (in Mental Health Units, MHU) and on specific programme for people with severe mental illness (SMIP).

Methods

General design.

A naturalistic, observational, longitudinal (five-year follow-up) study of patients with severe schizophrenia (ICD 10: F-20; Global Clinical Impression-Severity, GCI-S \geq 5) was implemented. The aim was to compare OAP vs. LAI-AP treatment in terms of adherence, hospital admissions and suicidal behaviour in patients undergoing standard treatment in MHUs and in a case-managed community-based SMIP, with an integrated psychological and pharmacological intervention. The study was carried out in Gijon (Spain) at the regional Mental Health Service (SESPA) belonging to the Spanish National Health Service.

The SMIP is based on the principles of community care, with intensive case management (case manager/patient ratio = 1:20) and a multidisciplinary team intervention. It provides a comprehensive range of psychosocial and pharmacological treatment, rehabilitation and support services. In the MHUs is provided a standard care, with no specific programme and non-intensive treatment.

Recording was made of all-cause treatment terminations (including deaths by suicide), hospital admissions for psychiatric causes and documented suicide attempts, along with AP medication prescribed and kind of regimes (OAPs vs. LAI-APs, and FGA vs. SGA). Illness severity was measured with CGI-S. CGI-S measures how ill the patient is at this time, scoring from 1 (not at all) to 5 (markedly), 6 (severely) and 7 (extremely).

Non-compliance is defined as the complete discontinuation of all AP medication for more than 28 consecutive days. Hospitalisation is defined as the subjects' psychiatric admission associated with psychotic and/or other psychiatric symptoms.

Patients

The sample included all those patients that met the criteria for diagnosing schizophrenia and severe symptoms and impairment with a GCI-S scoring of \geq 5 ($N =$

688), according to the treating clinicians. Other clinicians besides those treating the patients were part of the study assessing changes in CGI-S.

Recruitment was made between January 2012 and December 2014, with the follow-up between January 2015 and December 2019. All the patients (or their legal representatives, if appropriate) signed informed consent forms to begin their treatments.

Sociodemographic and clinical characteristics of the studied patients are shown in Table 1. There were no significant differences between MHU and SMIP, and OAP and LAI groups except in age and previous treatment duration ($p < 0.05$).

Data analysis

A descriptive and inferential statistical analysis was conducted. The main statistical analyses involved comparing treatment discontinuation, hospital admissions and suicide attempts between OAPs and LAIs. Chi2 was used for qualitative variables (sex, type of AP), with the McNemar test specifically used to compare paired proportions (% of patients with hospital admissions, suicide attempts and LAI-APs). A Student's *t* was used for paired data for quantitative variables (number of hospital admissions and suicide attempts). The confidence interval was established at 95%. The "R Development Core Team" program (version 3.4.1) Package MASS (7.3-45 version) was used for data processing.

The study was carried out in accordance with the Code of Ethics of the WMA ethical principles (Declaration of Helsinki), and was approved by the Ethical Clinical Research Committee of the Asturian Health Service.

Results

In MHUs, 39.8% of patients were treated with first generation APs (FGA), and 61.1 % with SGA; in the SMIP, 84.9 % of patients were treated with SGA and 15.1% with FGA ($p < 0.0001$). In MHUs, 27.6 % of patients were on LAI-APs, while this figure was 57 % in the SMIP ($p < 0.001$). The OAPs mainly used in MHUs were risperidone (27.6%), olanzapine (22.8%), haloperidol (15.6%), amisulpride (10.4%), aripiprazole (9.2%) and clozapine (6.1%), and in SMIP: risperidone (39.8%), clozapine (20.8%), aripiprazole (17.4%), olanzapine (10.4%) and haloperidol (5.2%). The LAI-APs mainly used in MHUs included the following: risperidone (46.5%), paliperidone (27.6%), fluphenazine (17.4%) and zuclopenthixol (5.2%); and in SMIP: paliperidone (47%), risperidone (23.5%), fluphenazine (15.6%) and zuclopenthixol (9.2%).

In the SMIP, only 8.7% of patients were voluntary discharges; by contrast, 43.6 % of the patients in standard treatment abandoned treatment at least once ($p < 0.001$). Treatment adherence in both cases was significantly higher among patients on LAI-APs ($p < 0.01$).

The percentage of patients with hospital admissions and the number of admissions due to relapses, as well as involuntary ones, were lower on the SMIP than in MHUs ($p < 0.001$). Nonetheless, in both MHU and SMIP they were significantly fewer among those patients on LAI-AP medication ($p < 0.001$) (Table 2).

A total of 24.7 % of patients recorded suicide attempts in MHUs and 5.8 % on the SMIP, including those who actually died by suicide ($p < 0.001$). The average number of attempts was 0.2 (0.1) in MHUs and 0.06 (0.02) on the SMIP ($p < 0.0001$). There was no relationship between suicide attempts and taking FGA or SGA medication in either MHUs or on the SMIP, although there was a significant one between suicide attempts and OAP treatment (vs. LAI-APs) in standard treatment ($p < 0.01$), and particularly in the SMIP ($p < 0.001$) (Table 2).

Sex and age were not related to treatment retention, suicide attempts or hospital admissions (No significant relationships were found).

Discussion

Adherence

Lack of treatment adherence hinders the remission of symptoms and the recovery of patients with schizophrenia, and its absence is associated with serious clinical consequences such as relapses (Greene et al., 2018; Christy Lai Ming Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Ljungdalh, 2017). The prevalence of non-adherence to treatment among people diagnosed with schizophrenia has been estimated at between 20% and 56%, or even as high as 80% or more of patients with schizophrenia (Christy Lai Ming Hui et al., 2016; Ljungdalh, 2017). AP non-compliance has proven to be closely associated with an increased risk of hospitalisation, A&E visits and symptom exacerbation (Park et al., 2018). Several factors can affect adherence to treatment in these patients, including those related to the kind of treatment (community or hospital-centred, intensity, etc.) and specifically to drugs (lack of efficacy, side effects, frequency of administration, duration of treatment, etc.) (Christy Lai Ming Hui et al., 2016; Kane et al., 2013).

LAI-APs can be considered an effective treatment strategy for improving adherence (Carpenter & Buchanan, 2015; Correll et al., 2016; López-Muñoz et al., 2014, 2019; Nasrallah, 2018). LAI therapy also facilitates the early detection of nonadherence, whereas nonadherence to oral medications often goes undetected until a major problem develops (Greene et al., 2018; Ljungdahl, 2017; Park et al., 2018). LAI therapy is an appropriate option for patients with a significant history of nonadherence, and LAI-APs are often reserved in current clinical practice for those patients, and psychiatrists often avoid prescribing LAI-APs to other patients. Some patients prefer LAI-APs to OAPs due to increased relapse prevention, as well as to better quality of life, while others report being coerced into undergoing treatment with LAI-APs (Munday et al., 2019; Nasrallah, 2018; Pilon et al., 2017), with pain at the injection site, misconceptions regarding LAI-APs, and lack of awareness also being reported as reasons for low LAI-AP uptake (Carpenter & Buchanan, 2015; Munday et al., 2019).

A real-world study (Greene et al., 2018) suggests that patients with schizophrenia or bipolar disorder (BD) that began receiving LAI-APs had better medication adherence and lower discontinuation risk than those who changed to a different OAP monotherapy. Another study (Pilon et al., 2017) shows how patients with schizophrenia initiated on SGA-LAIs had better adherence to therapy over 12 months than patients initiated on OAPs. SGA-LAIs were associated with lower medical costs than OAPs.

In our study, retention in treatment was significantly higher on the SMIP than in MHUs, although dropouts were significantly higher in both treatments among those patients on OAPs than those treated with LAI-APs, as shown regardless of the type of care provided (although more significant in the SMIP than in the MHUs).

Hospital admissions

Psychiatric hospital admissions (considered as relapses) were markedly lower in our study in the SMIP than in MHUs, taking into account that the study enrolled people at increased risk of nonadherence and relapse (Chawla et al., 2017; Correll et al., 2016; Díaz-Fernández et al., 2019). It is also an achievement that the majority of these admissions were voluntary, especially on the SMIP. Their number was significantly lower among patients on LAI-APs, mainly SGA, than among those on OAPs.

The better performance of LAI-APs over OAPs for relapse prevention was supported by several naturalistic and mirror-image studies (Díaz-Fernández et al., 2019;

Park et al., 2018). An analysis of post-hospitalisation adherence and re-admission outcomes among Medicaid patients with schizophrenia reveals the benefits of LAI-AP medications in routine clinical practice, particularly regarding SGA-LAIs (López-Muñoz et al., 2019; Marcus et al., 2015). The risk of re-admission is at least 20-30% lower with SGA-LAIs than with equivalent oral formulations (Chawla et al., 2017; Correll et al., 2016; Díaz-Fernández et al., 2019; Lafeuille et al., 2013). In contrast, a meta-analysis that included 21 RCTs for both FGA and SGA LAIs has not found any significant differences in the outcome measures, including relapse prevention, between the groups treated with LAI-APs and OAPs (Kishimoto et al., 2014).

Given the high rates of non-compliance among patients with schizophrenia, and most especially those with greater clinical severity and functional impairment, and its documented association with relapses and with hospital (re) admissions (Chawla et al., 2017; Correll et al., 2016; Díaz-Fernández et al., 2019; López-Muñoz et al., 2013, 2014; Park et al., 2018) the findings here show how strategies to increase adherence, and therefore decrease decompensations and hospital admissions such as SGA-LAI therapy, are effective.

Our findings also show that admissions for psychopathological decompensations are significantly reduced in those patients treated with LAI-APs compared to those treated with OAPs, regardless of the type of programme they are on, although they are generally lower in those specific programmes for maintaining the continuity of care. Nevertheless, the highest retention is evident among people on LAI-APs. It is remarkable that the number of involuntary admissions was clearly lower in the SMIP and in those patients on LAIs (regardless of the type of treatment).

Suicide attempts

Although there is minimal evidence suggesting that AP medications mitigate the risk of suicide, the evidence that does exist appears to be most favourable for SGAs, particularly clozapine (López-Muñoz et al., 2015). In general, the literature on the effects of FGAs is inconsistent in determining whether they help to prevent suicide (Corigliano et al., 2018; Díaz-Fernández et al., 2020; Pompili et al., 2017). Few past studies refer to the side effects in medication that contribute to an increased suicide risk, although in recent studies side effects pose even less of a risk of suicide, even when the patient is taking high doses of SGAs (Fernández-Miranda et al., 2015; Fernández-Miranda & Díaz-Fernández, 2017).

Compared to FGAs, SGAs seem to be more effective in reducing the risk of suicide (Fuller-Thomson & Hollister, 2016; Pompili et al., 2017). Further studies are required to determine whether or not SGA-LAIs can indirectly decrease suicide (Corigliano et al., 2018; Díaz-Fernández et al., 2020; Leucht et al., 2011; Pompili et al., 2017).

A recent meta-analysis of 52 RCTs found no significant difference between LAI-APs and OAPs with respect to all causes of death, and specifically suicide (Kishi et al., 2016; Misawa et al., 2016), although in contrast, a seven-and-a-half year study of a nationwide cohort of almost 30,000 patients with schizophrenia found that LAI-AP use was associated with a 30% lower risk of death (including suicide) compared to OAPs (Taipale, Mehtälä, et al., 2018). In general, LAI-APs seem to decrease relapses and re-admissions (Correll et al., 2016; Díaz-Fernández et al., 2019; Kishimoto et al., 2013; López-Muñoz et al., 2019; Nasrallah, 2018) and, indirectly, suicide attempts (Corigliano et al., 2018; Díaz-Fernández et al., 2020; Pompili et al., 2017).

In our research, suicide attempts decreased significantly among those patients on LAI therapy, especially SGAs, in both treatment settings (more evidently in the SMIP). The role LAIs play in preventing suicide is clearly reinforced by our findings.

RCTs vs. naturalistic studies comparing OAPs and LAI APs

Although LAI formulations have been found to reduce the relapse risk in clinical trials when compared to a placebo, RCTs comparing OAPs and LAI-APs have often failed to show any clear advantages of LAI-APs over OAPs in terms of relapse and/or hospital admission risk. However, the results of these RCTs should be interpreted within the context of several limitations. RCTs involve more homogeneous groups of patients, often with less severe symptoms or fewer comorbidities, and exclude many patients treated for schizophrenia in routine practice. In particular, patients with adherence problems are likely to be excluded from clinical trials or reluctant to participate in them. The frequent monitoring intrinsic to RCTs may also encourage adherence or detect early nonadherence more effectively than is the case in standard care (Brissos et al., 2014; Haddad et al., 2015; Leucht et al., 2011). Given that these effects of trial participation on adherence would introduce bias favouring the oral medication group, RCTs may systematically underestimate the advantages of LAI-APs that might be found with their actual use in

clinical practice (Díaz-Fernández et al., 2019; Ljungdalh, 2017; López-Muñoz et al., 2014, 2019; Munday et al., 2019).

The superiority of LAI-APs over OAPs in effectiveness is more evident in mirror studies (Chawla et al., 2017; Díaz-Fernández et al., 2019; Díaz-Fernández et al., 2020; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013) and in cohort studies (Kirson et al., 2013; Leucht et al., 2011; Misawa et al., 2016; Taipale, Mehtälä, et al., 2018; Tiihonen et al., 2011). Certain recent naturalistic studies even report tolerability and fewer relapses and less suicidal behaviour with high doses of LAI-SGAs in patients with severe schizophrenia (Fernández-Miranda et al., 2015; Fernández-Miranda & Díaz-Fernández, 2017).

The few observational studies that have used administrative databases and included a comparison group have also shown the advantages of LAI-APs over OAPs, but they are limited in terms of the generalisability of their study populations (Munday et al., 2019; Pilon et al., 2017). Studies that compare periods of treatment with LAI-APs versus OAPs in the same patients may better reflect their impact in the real world (Díaz-Fernández et al., 2019; Díaz-Fernández et al., 2020; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013). Cohort studies record mixed results, but most of them have better results for LAI-APs than for OAPs (Fusar-Poli et al., 2013; Taipale, Mittendorfer-Rutz, et al., 2018; Tiihonen et al., 2011).

Strengths and limitations of the study

Our study provides a perspective of real-world results based on standard clinical practice, avoiding the biases of selection and of favouring the retention of RCTs. The study has the strengths of being pragmatic, with a large sample size and a potential for real-world applications. And it is research as part of clinical care.

The study's main strength is that it is the first to assess the treatment retention, tolerability and effectiveness of OAPs vs. SGA-LAIs in a broad real-world sample (n = 688) and for a long period (five years). We stress that our study was based on routine clinical practice, involving patients with severe symptoms, and who have abandoned their treatment in a significantly high percentage. These facts help to confer high external validity.

Several limitations need to be addressed. We have designed an open-label non-randomised study under pragmatic conditions. The study's design with no real control group is a limitation that may mean our results have lower internal validity.

RCTs with SGA-LAIs were not specifically designed to examine a population of particularly ill patients. However, all the patients in our study were rated as severely ill by the CGI-S at the study centre. The results presented here may not be generalised to populations of patients that are not severely ill.

A further limitation in terms of our study's generalisability is that there is no measurement of specific AP agents included in LAI and oral groups, and there is no separating out treatment effects by individual AP agents.

As a limitation of all the observational studies in this field, residual confounding remains a possibility, particularly due to unmeasured factors related to the underlying clinical decision to initiate a patient on a specific SGA-LAI or OAP, such as a history of frequent relapses, illness insight, or patient preference.

Conclusions

LAI-APs are considered appropriate for treating patients with stabilised schizophrenia, and especially those with increased risk of nonadherence and relapse. Treatment discontinuation, hospital admissions (considered as relapses) and suicide attempts were markedly lower in our study among patients on LAI-APs (especially SGAs) than with OAPs, both in standard treatment (MHUs) and in specific programmes for people with severe schizophrenia (SMIPs). Considering the high rates of non-compliance among patients with schizophrenia, and their documented association with hospital admissions (including involuntary ones) and suicidal behaviour, this study's findings show how specific strategies designed to increase adherence, such as SGA-LAI treatment, are clearly more effective than OAPs in achieving these outcomes. The few interruptions in treatment also support patient acceptance of LAI-APs.

In short, our results show that among a population diagnosed with severe schizophrenia, those patients treated with LAI-APs, mainly SGAs, adhered more to therapy and had fewer hospital admissions and suicide attempts than patients treated with OAPs. Our study also provides relevant findings (given the number of patients, their severity, and the follow-up time) about the superior effectiveness of LAI-APs compared to OAPs in the treatment of people with severe schizophrenia. The use of SGA-LAIs should therefore be considered much more often as a choice for people with

schizophrenia recording clinical severity and impairment, and at considerable risk of suicide.

As the results are not easy to generalise due to the possible biases inherent to the study's design, further research is required to confirm our findings by examining whether LAI-APs (especially SGAs, including new ones such as aripiprazole, which was not available when this study began) confer advantages over OAPs in terms of improved adherence, lower risk of schizophrenia-related hospital admissions and suicidal behaviour among patients in real-world settings.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics.

	Total N = 688	Mental Health Units (N = 344)		Severe Mental Illness Programme (N = 344)	
Gender: male (N, %)	427 (62.2)	210 (61.1)		217 (63.1)	
		<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>	<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>
		148 (70.4)	62 (29.6)	97 (44.7)	120 (55.3)
Age [Av (SD)] years*	43.4 (11.4)	41.6 (10.9)		46. (11.9)	
		<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>	<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>
		40.3 (9.1)	42.9 (10.6)	47.2 (12.1)	45.9 (11.7)
Duration of illness [Av (SD)] years *	21.1 (5.8)	20.3 (4.9)		21.8 (5.2)	
		<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>	<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>
		21.3 (5.1)	19.2 (4.4)	23.1 (5.7)	20.7 (4.9)
Previous tt duration [Av (SD)] years	11.2 (7.1)	10.1 (5.2)		13.3 (8.5)	
		<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>	<i>OAP</i>	<i>LAI AP</i>
		10.9 (5.4)	9.7 (4.8)	15.1 (9.3)	12.2 (8.1)

(N, %): number, percentage Av (SD): average (standard deviation) tt: treatment OAP: oral antipsychotic LAI AP: long-acting injectable antipsychotic *: p<0.05

Table 2. Type of antipsychotic, treatment discontinuation, hospital admissions and suicide attempts [N (%)].

N = 688	Mental Health Units (N = 344)		Severe Mental Illness Programme (N = 344)	
Type of antipsychotic***	FG 134 (39.8)	SG 210 (61.1)	FG 52 (15.1)	SG 292 (84.9)
Route of administration**	Oral 249 (72.4)	LAI 95 (27.6)	Oral 148 (43)	LAI 196 (57)
Treatment discontinuation***	150 (43.6)		30 (8.7)	
	OAP	LAI AP	OAP	LAI AP
Treatment discontinuation	120 (48.2)	30 (31.6) **	25 (16.8)	5 (2.5) ***
Hospital admissions**	160 (46.5)		60 (17.4)	
	OAP	LAI AP	OAP	LAI AP
Hospital admissions	130 (52.2)	30 (31.6) **	42 (28.4)	18 (9.2) ***
Involuntary admissions***	34 (9.9)		5 (1.4)	
	OAP	LAI AP	OAP	LAI AP
Involuntary admissions	28 (11.2)	6 (6.3) **	4 (2.7)	1 (0.5) ***
Suicide attempts***	85 (24.7)		20 (5.8)	
	OAP	LAI AP	OAP	LAI AP
Suicide attempts	67 (26.9)	18 (18.9) *	15 (10.1)	5 (2.5) ***

*: $p < 0.01$ **: $p < 0.001$ ***: $p < 0.0001$ AP: antipsychotic FG: first generation SG: second generation LAI: long-acting injectable

References

- Abdullah-Koolmees, H., Nawzad, S., Egberts, T. C. G., Vuyk, J., Gardarsdottir, H., & Heerdink, E. R. (2021). The effect of non-adherence to antipsychotic treatment on rehospitalization in patients with psychotic disorders. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *11*, 20451253211027450. <https://doi.org/10.1177/20451253211027449>
- Aberg-Wistedt, A., Cressell, T., Lidberg, Y., Liljenberg, B., & Osby, U. (1995). Two-year outcome of team-based intensive case management for patients with schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *46*(12), 1263–1266. <https://doi.org/10.1176/ps.46.12.1263>
- Acosta, F. J., Hernández, J. L., Pereira, J., Herrera, J., & Rodríguez, C. J. (2012). Medication adherence in schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, *2*(5), 74–82. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i5.74>
- Alhadidi, M. M., Lim Abdullah, K., Yoong, T. L., Al Hadid, L., & Danaee, M. (2020). A systematic review of randomized controlled trials of psychoeducation interventions for patients diagnosed with schizophrenia. *The International Journal of Social Psychiatry*, *66*(6), 542–552. <https://doi.org/10.1177/0020764020919475>
- Allott, K., Van-der-El, K., Bryce, S., Parrish, E. M., McGurk, S. R., Hetrick, S., Bowie, C. R., Kidd, S., Hamilton, M., Killackey, E., & Velligan, D. (2020). Compensatory Interventions for Cognitive Impairments in Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *46*(4), 869–883. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz134>
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Bachrach, L. L. (1988). Defining chronic mental illness: a concept paper. *Hospital & Community Psychiatry*, *39*(4), 383–388. <https://doi.org/10.1176/ps.39.4.383>
- Barak, Y., Mirecki, I., Knobler, H. Y., Natan, Z., & Aizenberg, D. (2004). Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology*, *175*(2), 215–219. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1801-2>
- Barak, Yoram, & Aizenberg, D. (2012). Clinical and psychosocial remission in schizophrenia: Correlations with antipsychotic treatment. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 1.

<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-108>

- Barkhof, E., Meijer, C. J., de Sonnevile, L. M. J., Linszen, D. H., & de Haan, L. (2013). The effect of motivational interviewing on medication adherence and hospitalization rates in nonadherent patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(6), 1242–1251. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt138>
- Bellani, M., Ricciardi, C., Rossetti, M. G., Zovetti, N., Perlini, C., & Brambilla, P. (2019). Cognitive remediation in schizophrenia: the earlier the better? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *29*, e57. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000532>
- Bernardo, Miguel, Cañas, F., Herrera, B., & García Dorado, M. (2017). Adherence predicts symptomatic and psychosocial remission in schizophrenia: Naturalistic study of patient integration in the community. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *10*(3), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.04.001>
- Bernardo, Miquel, de Dios, C., Pérez, V., Ignacio, E., Serrano, M., Vieta, E., Mira, J. J., Guilabert, M., & Roca, M. (2018). Quality indicators in the treatment of patients with depression, bipolar disorder or schizophrenia. Consensus study. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *11*(2), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.09.002>
- Bitter, I., Fehér, L., Tényi, T., & Czobor, P. (2015). Treatment adherence and insight in schizophrenia. *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiatriai Tarsasag Tudományos Folyoirata*, *30*(1), 18–26.
- Bodén, R., Brandt, L., Kieler, H., Andersen, M., & Reutfors, J. (2011). Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.024>
- Bond, G. R., Drake, R. E., Mueser, K. T., & Latimer, E. (2001). Assertive Community Treatment for People with Severe Mental Illness. *Disease Management and Health Outcomes*, *9*(3), 141–159. <https://doi.org/10.2165/00115677-200109030-00003>
- Brissos, S., Veguilla, M. R., Taylor, D., & Balanzá-Martinez, V. (2014). The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: A critical appraisal. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *4*(5), 198–219. <https://doi.org/10.1177/2045125314540297>
- Brown, E., Gray, R., Jones, M., & Whitfield, S. (2013). Effectiveness of adherence therapy in patients with early psychosis: a mirror image study. *International Journal of Mental Health Nursing*, *22*(1), 24–34. <https://doi.org/10.1111/j.1447->

- Buckley, L. A., Maayan, N., Soares-Weiser, K., & Adams, C. E. (2015). Supportive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD004716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004716.pub4>
- Burns, T. (2008). Case management or assertive community treatment. What is the difference? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 17(2), 99–105. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00002761>
- Burns, T., Catty, J., Becker, T., Drake, R. E., Fioritti, A., Knapp, M., Lauber, C., Rössler, W., Tomov, T., van Busschbach, J., White, S., Wiersma, D., & EQOLISE Group. (2007). The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 370(9593), 1146–1152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61516-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61516-5)
- Burns, T., Catty, J., Dash, M., Roberts, C., Lockwood, A., & Marshall, M. (2007). Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 335(7615), 336. <https://doi.org/10.1136/bmj.39251.599259.55>
- Burns, T., & Perkins, R. (2000). The future of case management. *International Review of Psychiatry*, 12(3), 212–218. <https://doi.org/10.1080/irp.12.3.212.218>
- Byford, S., Fiander, M., Torgerson, D. J., Barber, J. A., Thompson, S. G., Burns, T., Van Horn, E., Gilvarry, C., Creed, F., & UK700 Group. (2000). Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. *British Journal of Psychiatry*, 176(JUN.), 537–543. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.6.537>
- Carpenter, W. T., & Buchanan, R. W. (2015). Expanding Therapy With Long-Acting Antipsychotic Medication in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 745–746. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0485>
- Cassidy, E., Hill, S., & O’Callaghan, E. (2002). Eficacia de una intervención psicoeducativa en la mejora del conocimiento de los familiares sobre la esquizofrenia y la reducción de nuevas hospitalizaciones. *European Psychiatry (Ed. Española)*, 9(2), 117–122. <https://doi.org/10.1017/S1134066500007244>
- Chamberlain, R., & Rapp, C. A. (1991). A decade of case management: a methodological review of outcome research. *Community Mental Health Journal*, 27(3), 171–188. <https://doi.org/10.1007/BF00752419>
- Chawla, K., Bell, M., & Chawla, B. (2017). Long Acting Injectable versus Oral

- Antipsychotics in Reducing Hospitalization Outcomes in Schizophrenia: A Mirror-Image Study. *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*, 19(4). <https://doi.org/10.4172/1522-4821.1000377>
- Chen, A. T., & Nasrallah, H. A. (2019). Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 208, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.009>
- Chien, W. T., Mui, J. H. C., Cheung, E. F. C., & Gray, R. (2015). Effects of motivational interviewing-based adherence therapy for schizophrenia spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 270. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0785-z>
- Cid L, F., & Cavieres F, A. (2013). Efecto del Programa Psicoeducativo ProFamille en el grado de sobrecarga y síntomas psíquicos en familiares cuidadores de personas enfermas de esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 51(2), 102–109. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272013000200003>
- Ciudad, A., San, L., Bernardo, M., Olivares, J. M., Polavieja, P., Valladares, A., & Gilaberte, I. (2012). Relapse and therapeutic interventions in a 1-year observational cohort study of nonadherent outpatients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 36(2), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.10.014>
- Coles, B. A. (2018). Intensive Case Management for Severe Mental Illness. *Issues in Mental Health Nursing*, 39(2), 195–197. <https://doi.org/10.1080/01612840.2017.1355184>
- Corigliano, V., Comparelli, A., Mancinelli, I., Montalbani, B., Lamis, D. A., De Carolis, A., Erbuto, D., Girardi, P., & Pompili, M. (2018). Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics Improve Negative Symptoms and Suicidal Ideation in Recent Diagnosed Schizophrenia Patients: A 1-Year Follow-up Pilot Study. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2018, 4834135. <https://doi.org/10.1155/2018/4834135>
- Correll, C. U., Citrome, L., Haddad, P. M., Lauriello, J., Olfson, M., Calloway, S. M., & Kane, J. M. (2016). The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(suppl 3), 1–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimon, J. M., Arrojo, M., Bravo-Ortiz, M. F., Cabrera-Cifuentes, A., Carretero-Román, J., Franco-Martín, M. A., García-Portilla,

- P., Haro, J. M., Olivares, J. M., Penadés, R., Del Pino-Montes, J., Sanjuán, J., & Arango, C. (2017). Effectiveness, efficiency and efficacy in the multidimensional treatment of schizophrenia: Rethinking project. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *10*(1), 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.001>
- De Hert, M., Correll, C. U., & Cohen, D. (2010). Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophrenia Research*, *117*(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.029>
- Díaz-Fernández, Silvia, Frías-Ortiz, D. F., & Fernández-Miranda, J. J. (2019). Mirror image study (10 years of follow-up and 10 of standard pre-treatment) of psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia treated in a community-based, case-managed programme. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *xx*. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.04.004>
- Díaz-Fernández, Sylvia, Frías-Ortiz, D. F., & Fernández-Miranda, J. J. (2020). Suicide attempts in people with schizophrenia before and after participating in an intensive case managed community program: A 20-year follow-up. *Psychiatry Research*, *287*(December 2018), 112479. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112479>
- Dieterich, M., Irving, C. B., Bergman, H., Khokhar, M. A., Park, B., & Marshall, M. (2017). Intensive case management for severe mental illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, CD007906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub3>
- Dieterich, M., Irving, C. B., Park, B., & Marshall, M. (2010). Intensive case management for severe mental illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*(10), CD007906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub2>
- Fernández-Miranda, J J, Díaz-Fernández, S., & López-Muñoz, F. (2020). High Doses of Second-Generation Long-Acting Antipsychotics in The Treatment of Patients with Severe Resistant Schizophrenia: A Six-Year Mirror-Image Study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, *30*(4), 335–345. <https://doi.org/10.5455/PCP.20201011042823>
- Fernández-Miranda, Juan J., Caramés-García, V., Sánchez-García, A., & Sánchez-García A, A. (2015). Effectiveness, good tolerability, and high compliance of doses of risperidone long-acting injectable higher than 75 mg in people with severe schizophrenia: A 3-year follow-up. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *35*(6), 630–634. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000400>

- Fernández-Miranda, Juan J., & Díaz-Fernández, S. (2017). Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 32(1), 6–12. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000151>
- Fernández-Miranda, Juan J., Díaz-Fernández, S., & López-Muñoz, F. (2021). Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotic Treatment for People With Severe Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 209(5), 330–335. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001299>
- Figueira, M. L., & Brissos, S. (2011). Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(2), 91–99. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283438119>
- Fleischhacker, W. W., Kane, J. M., Geier, J., Karayal, O., Kolluri, S., Eng, S. M., Reynolds, R. F., & Strom, B. L. (2014). Completed and attempted suicides among 18,154 subjects with schizophrenia included in a large simple trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(3), e184-90. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08563>
- Franck, N. (2016). [How to involve patients with schizophrenia in their treatment using psychoeducation]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 45(9), 742–748. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.012>
- Fuller-Thomson, E., & Hollister, B. (2016). Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3165243>
- Fusar-Poli, P., Kempton, M. J., & Rosenheck, R. A. (2013). Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 57–66. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835b091f>
- García-Pérez, L., Linertová, R., Serrano-Pérez, P., Trujillo-Martín, M., Rodríguez-Rodríguez, L., Valcárcel-Nazco, C., & Del Pino-Sedeño, T. (2020). Interventions to improve medication adherence in mental health: the update of a systematic review of cost-effectiveness. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 24(4), 416–427. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1782434>
- Gisbert, C., & others. (2002). Rehabilitación psicosocial del trastorno mental severo: situación actual y recomendaciones. *Cuadernos Técnicos*, 6, 117. <http://aen.es/wp-content/uploads/2009/04/CTecnicos6.pdf>

- Goldman, H. H., Gattozzi, A. A., & Taube, C. A. (1981). Defining and counting the chronically mentally ill. *Hospital & Community Psychiatry*, 32(1), 21–27. <https://doi.org/10.1176/ps.32.1.21>
- González-Rodríguez, A., Catalán, R., Penadés, R., Garcia-Rizo, C., Bioque, M., Parellada, E., & Bernardo, M. (2015). Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy, and patient acceptability - a review. *Patient Preference and Adherence*, 9, 695–706. <https://doi.org/10.2147/PPA.S63948>
- Gorey, K. M., Leslie, D. R., Morris, T., Carruthers, W. V, John, L., & Chacko, J. (1998). Effectiveness of case management with severely and persistently mentally ill people. *Community Mental Health Journal*, 34(3), 241–250. <https://doi.org/10.1023/a:1018761623212>
- Greene, M., Yan, T., Chang, E., Hartry, A., Touya, M., & Broder, M. S. (2018). Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of Medical Economics*, 21(2), 127–134. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1379412>
- Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave. (2009). Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave. In M. de C. e Innovación (Ed.), *Guías de práctica clínica en el SNS / Ministerio de Sanidad y Política Social ; 2007-05*. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_453_TMG_ICS_resum.pdf
- Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental. (2005). *Programa de atención a personas con trastorno mental grave* (S. de S. del P. de Asturias. (ed.)).
- Haddad, P. M., Kishimoto, T., Correll, C. U., & Kane, J. M. (2015). Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(3), 216–221. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000160>
- Haracz, K., & Ashby, S. (2019). Social skills training shows comparable effectiveness with other interventions, including medications, for reducing negative symptoms in people with psychotic disorders. *Australian Occupational Therapy Journal*, 66(1), 121–122. <https://doi.org/10.1111/1440-1630.12545>
- Harmanci, P., & Budak, F. K. (2021). The Effect of Psychoeducation Based on Motivational Interview Techniques on Medication Adherence, Hope, and

- Psychological Well-Being in Schizophrenia Patients. *Clinical Nursing Research*, 10547738211046438. <https://doi.org/10.1177/10547738211046438>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H.-J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 187, 9–20. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.1.9>
- Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2005). Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 73(2–3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
- Hesse, K., & Klingberg, S. (2018). [Psychosis: Cognitive Behavioral Treatment Strategies]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 68(11), 481–494. <https://doi.org/10.1055/a-0645-0704>
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K. J., Diez, T., Granström, O., & De Hert, M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(4), 200–218. <https://doi.org/10.1177/2045125312474019>
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 81–90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Huang, C.-Y., Fang, S.-C., & Shao, Y.-H. J. (2021). Comparison of Long-Acting Injectable Antipsychotics With Oral Antipsychotics and Suicide and All-Cause Mortality in Patients With Newly Diagnosed Schizophrenia. *JAMA Network Open*, 4(5), e218810. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8810>
- Hudon, C., Chouinard, M.-C., Lambert, M., Diadiou, F., Bouliane, D., & Beaudin, J. (2017). Key factors of case management interventions for frequent users of

- healthcare services: a thematic analysis review. *BMJ Open*, 7(10), e017762. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017762>
- Hui, Christy L M, Honer, W. G., Lee, E. H. M., Chang, W. C., Chan, S. K. W., Chen, E. S. M., Pang, E. P. F., Lui, S. S. Y., Chung, D. W. S., Yeung, W. S., Ng, R. M. K., Lo, W. T. L., Jones, P. B., Sham, P., & Chen, E. Y. H. (2018). Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *The Lancet Psychiatry*, 5(5), 432–442. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30090-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30090-7)
- Hui, Christy Lai Ming, Poon, V. W. Y., Ko, W. T., Miao, H. Y., Chang, W. C., Lee, E. H. M., Chan, S. K. W., Lin, J., & Chen, E. Y. H. (2016). Risk factors for antipsychotic medication non-adherence behaviors and attitudes in adult-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.026>
- Hunt, G. E., Siegfried, N., Morley, K., Brooke-Sumner, C., & Cleary, M. (2019). Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD001088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001088.pub4>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jäger, M., Riedel, M., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R., Seemüller, F., Messer, T., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Kühn, K.-U., Lemke, M. R., Rütger, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Bottlender, R., & Möller, H.-J. (2010). Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.002>
- Jann, M. W., & Penzak, S. R. (2018). Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. *CNS Drugs*, 32(3), 241–257. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0508-6>
- Johnson, S., Leese, M., Brooks, L., Clarkson, P., Guite, H., Thornicroft, G., Holloway, F., & Wykes, T. (1998). Frequency and predictors of adverse events. *PRiSM*

- Psychosis Study. 3. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 173, 376–384. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.5.376>
- Kane, J. M., Kishimoto, T., Correll, C. U., Kishimoto T, C. C. K. J., Kane, J. M., Kishimoto, T., & Correll, C. U. (2013). Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(3), 216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>
- Kanter, J. (1989). Clinical case management: definition, principles, components. *Hospital & Community Psychiatry*, 40(4), 361–368. <https://doi.org/10.1176/ps.40.4.361>
- Kasckow, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 25(2), 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>
- Kern, R. S., Glynn, S. M., Horan, W. P., & Marder, S. R. (2009). Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 347–361. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn177>
- Kirson, N. Y., Weiden, P. J., Yermakov, S., Huang, W., Samuelson, T., Offord, S. J., Greenberg, P. E., & Wong, B. J. O. (2013). Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), 568–575. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08167>
- Kishi, T., Matsunaga, S., & Iwata, N. (2016). Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1438–1445. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw043>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Kurokawa, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2021). 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. *The Lancet. Psychiatry*, 8(5), 387–404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0)
- Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), 957–965. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08440>
- Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M.,

- Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2014). Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(1), 192–213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>
- Lafeuille, M.-H., Laliberté-Auger, F., Lefebvre, P., Frois, C., Fastenau, J., & Duh, M. S. (2013). Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. *BMC Psychiatry*, *13*(1), 221. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-221>
- Lamb, H. R. (1980). Therapist-Case Managers: More Than Brokers of Services. *Psychiatric Services*, *31*(11), 762–764. <https://doi.org/10.1176/ps.31.11.762>
- Leal, M. I., Sales, R., Ibáñez, E., Giner, J., & Leal, C. (2008). Valoración de la sobrecarga en cuidadores informales de pacientes con esquizofrenia antes y después de un programa psicoeducativo. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *36*(2), 63–69.
- Leucht, C., Heres, S., Kane, J. M., Kissling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2011). Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research*, *127*(1–3), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>
- Limosin, F., Loze, J.-Y., Philippe, A., Casadebaig, F., & Rouillon, F. (2007). Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *94*(1–3), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.031>
- Lin, D., Thompson-Leduc, P., Ghelerter, I., Nguyen, H., Lafeuille, M.-H., Benson, C., Mavros, P., & Lefebvre, P. (2021). Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*, *35*(5), 469–481. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00815-y>
- Ljungdalh, P. M. M. (2017). Non-adherence to pharmacological treatment in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders – An updated systematic literature review. *The European Journal of Psychiatry*, *31*(4), 172–186. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2017.08.001>
- López-Muñoz, F., Rubio, G., Molina, J. D., Shen, W. W., Pérez-Nieto, M. A., Moreno, R., Huelves, L., Noriega, C., García-García, P., & Alamo, C. (2013). Mapping the scientific research on atypical antipsychotic drugs in Spain: a bibliometric

- assessment. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 41(6), 349–360.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24203507>
- López-Muñoz, F., Sanz-Fuentenebro, J., Rubio, G., García-García, P., & Álamo, C. (2015). Quo Vadis Clozapine? A Bibliometric Study of 45 Years of Research in International Context. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 23012–23034. <https://doi.org/10.3390/ijms160923012>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., Shinfuku, N., Pae, C. U., Castle, D. J., Chung, A. K., Sim, K., & Álamo, C. (2014). A Bibliometric Study on Second-generation Antipsychotic Drugs in the Asia-Pacific Region. *Journal of Experimental and Clinical Medicine (Taiwan)*, 6(4), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2014.06.001>
- López-Muñoz, F., Tracy, D. K., Povedano-Montero, F. J., Breedvelt, J., García-Pacios, J., Fernández-Martín, M. P., Rubio, G., & Álamo, C. (2019). Trends in the scientific literature on atypical antipsychotic drugs in the United Kingdom: a bibliometric study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 2045125318820207. <https://doi.org/10.1177/2045125318820207>
- Marcus, S. C., Zummo, J., Pettit, A. R., Stoddard, J., & Doshi, J. A. (2015). Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(9), 754–769. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.9.754>
- Marshall, M., & Lockwood, A. (2000). Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001089. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001089>
- Marshall, Max. (n.d.). What have we learnt from 40 years of research on Intensive Case Management? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 17(2), 106–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589624>
- Marshall, Max, Bond, G., Stein, L. I., Shepherd, G., McGrew, J. M., Hault, J., Rosen, A., Huxley, P., Diamond, R. J., Warner, R., Olsen, M., Latimer, E., Craig, T. K. J., Meisler, N., Test, M. A., & Goering, P. (1999). PRiSM Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, 175(6), 501–503. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.501>
- Marshall, Max, Gray, A., Lockwood, A., & Green, R. (2011). Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2–5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000050>

- Masand, P. S., Roca, M., Turner, M. S., & Kane, J. M. (2009). Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 11*(4), 147–154. <https://doi.org/10.4088/PCC.08r00612>
- McFarlane, W. R. (1994). Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *New Directions for Mental Health Services, 62*, 13–22. <https://doi.org/10.1002/yd.23319946204>
- McFarlane, W. R. (2016). Family Interventions for Schizophrenia and the Psychoses: A Review. *Family Process, 55*(3), 460–482. <https://doi.org/10.1111/famp.12235>
- McGrew, J. H., Pescosolido, B., & Wright, E. (2003). Case managers' perspectives on critical ingredients of assertive community treatment and on its implementation. *Psychiatric Services (Washington, D.C.), 54*(3), 370–376. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.3.370>
- Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. (2018). *Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª Revisión. Modificación Clínica. CIE-10-ES. Tomo I: Diagnósticos*. https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2018_diag_pdf_20180202.pdf
- Ministry of Health Social Services and Equality of Spain. (2011). Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2009-2013. *Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad Centro de Publicaciones*. <https://doi.org/Depósito Legal: A V-8-2011>
- Misawa, F., Kishimoto, T., Hagi, K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2016). Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophrenia Research, 176*(2–3), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.018>
- Miyamoto, S., & Wolfgang Fleischhacker, W. (2017). The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Current Treatment Options in Psychiatry, 4*(2), 117–126. <https://doi.org/10.1007/s40501-017-0115-z>
- Modestin, J., Pian, D. D., & Agarwalla, P. (2005). Clozapine Diminishes Suicidal Behavior. *The Journal of Clinical Psychiatry, 66*(04), 534–538. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0418>
- Moncrieff, J., Crellin, N. E., Long, M. A., Cooper, R. E., & Stockmann, T. (2020). Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with

- discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 225, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.035>
- Montemagni, C., Frieri, T., & Rocca, P. (2016). Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 917–929. <https://doi.org/10.2147/NDT.S88632>
- Montross, L. P., Zisook, S., & Kascow, J. (2005). Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 17(3), 173–182. <https://doi.org/10.1080/10401230591002156>
- Morin, L., & Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 100. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Moritz, S., Klein, J. P., Lysaker, P. H., & Mehl, S. (2019). Metacognitive and cognitive-behavioral interventions for psychosis: new developments . *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), 309–317. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/smoritz>
- Mueser, K. T., Bond, G. R., Drake, R. E., & Resnick, S. G. (1998). Models of community care for severe mental illness: a review of research on case management. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 37–74. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033314>
- Mueser, K. T., Deavers, F., Penn, D. L., & Cassisi, J. E. (2013). Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(1), 465–497. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620>
- Mueser, K. T., Pratt, S. I., Bartels, S. J., Swain, K., Forester, B., Cather, C., & Feldman, J. (2010). Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(4), 561–573. <https://doi.org/10.1037/a0019629>
- Munday, J., Greene, M., Chang, E., Hartry, A., Yan, T., & Broder, M. S. (2019). Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. *Current Medical Research and Opinion*, 35(7), 1231–1239. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1571295>
- Nasrallah, H. A. (2018). Triple advantages of injectable long acting second generation

- antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophrenia Research*, 197(2018), 69–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.004>
- Nasrallah, H. A., Targum, S. D., Tandon, R., McCombs, J. S., & Ross, R. (2005). Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 56(3), 273–282. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.3.273>
- National Institute of Mental Health. (1987). Towards a model for a comprehensive community based mental health system. *Washington DC: National Institute of Mental Health*.
- Nijman, S. A., Veling, W., van der Stouwe, E. C. D., & Pijnenborg, G. H. M. (2020). Social Cognition Training for People With a Psychotic Disorder: A Network Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1086–1103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa023>
- Novick, D., Haro, J. M., Suarez, D., Perez, V., Dittmann, R. W., & Haddad, P. M. (2010). Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 176(2–3), 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004>
- Olivares, J. M., Sermon, J., Hemels, M., & Schreiner, A. (2013). Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Annals of General Psychiatry*, 12(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-12-32>
- Pahwa, R., Bromley, E., Brekke, B., Gabrielian, S., Braslow, J. T., & Brekke, J. S. (2014). Relationship of Community Integration of Persons With Severe Mental Illness and Mental Health Service Intensity. *Psychiatric Services*, 65(6), 822–825. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300233>
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 247–253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Lasalvia, A., & Leese, M. (2006). Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(6), 457–463. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Park, S.-C., Choi, M. Y., Choi, J., Park, E., Tchoe, H. J., Suh, J. K., Kim, Y. H., Won, S. H., Chung, Y.-C., Bae, K.-Y., Lee, S.-K., Park, C. M., & Lee, S.-H. (2018).

- Comparative Efficacy and Safety of Long-acting Injectable and Oral Second-generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 16(4), 361–375. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.4.361>
- Pharoah, F., Mari, J., Rathbone, J., & Wong, W. (2010). Family intervention for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD000088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000088.pub2>
- Pilon, D., Tandon, N., Lafeuille, M.-H., Kamstra, R., Emond, B., Lefebvre, P., & Joshi, K. (2017). Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Spending in Medicaid Beneficiaries Initiating Second-generation Long-acting Injectable Agents Versus Oral Atypical Antipsychotics. *Clinical Therapeutics*, 39(10), 1972-1985.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.08.008>
- Pinikahana, J., Happell, B., & Keks, N. A. (2003). Suicide and schizophrenia: A review of literature for the decade (1990-1999) and implications for mental health nursing. *Issues in Mental Health Nursing*, 24(1), 27–43. <https://doi.org/10.1080/01612840305305>
- Pompili, M., Amador, X. F., Girardi, P., Harkavy-Friedman, J., Harrow, M., Kaplan, K., Krausz, M., Lester, D., Meltzer, H. Y., Modestin, J., Montross, L. P., Bo Mortensen, P., Munk-Jørgensen, P., Nielsen, J., Nordentoft, M., Saarinen, P. I., Zisook, S., Wilson, S. T., & Tatarelli, R. (2007). Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Annals of General Psychiatry*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-10>
- Pompili, M., Orsolini, L., Lamis, D. A., Goldsmith, D. R., Nardella, A., Falcone, G., Corigliano, V., Luciano, M., & Fiorillo, A. (2017). Suicide Prevention in Schizophrenia: Do Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) have a Role? *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 16(4), 454–462. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170223163629>
- Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J. M., Goikolea, J. M., González-Pinto, A., Gutiérrez-Rojas, L., Montes, J. M., Vieta, E., Popovic D, Benabarre A, Jm, C., Jm, González-Pinto, G., Gutiérrez-Rojas L, Jm, M., & Vieta E. (2014). Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 418–426. <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Ran, M.-S., Chan, C. L.-W., Ng, S.-M., Guo, L.-T., & Xiang, M.-Z. (2015). The

- effectiveness of psychoeducational family intervention for patients with schizophrenia in a 14-year follow-up study in a Chinese rural area. *Psychological Medicine*, 45(10), 2197–2204. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000197>
- Rapp, C. A. (1993). Theory, principles, and methods of the strengths model of case management. In *Case management for mentally ill patients: Theory and practice*. (pp. 143–164). Harwood Academic Publishers/Gordon.
- Reimer, J., Kuhn, J., Wietfeld, R., Janetzky, W., & Leopold, K. (2019). [Motivational interviewing: A possibility for doctor-patient communication in schizophrenia?]. *Der Nervenarzt*, 90(11), 1144–1153. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0702-x>
- Rössler, W. (2006). Psychiatric rehabilitation today: an overview. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 5(3), 151–157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139342>
- Roy, A., & Pompili, M. (2009). Management of Schizophrenia with Suicide Risk. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(4), 863–883. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Ruggeri, M., & Tansella, M. (2008). Case management or assertive community treatment: are they really alternative approaches? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 17(2), 93–98. <https://doi.org/10.1017/S1121189X0000275X>
- Saiz Ruiz, J., Bobes García, J., Vallejo Ruiloba, J., Giner Ubago, J., & García-Portilla González, M. (2008). Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp. Psiquiatr.*
- Salyers, M. P., & Tsemberis, S. (2007). ACT and recovery: integrating evidence-based practice and recovery orientation on assertive community treatment teams. *Community Mental Health Journal*, 43(6), 619–641. <https://doi.org/10.1007/s10597-007-9088-5>
- San, L., Bernardo, M., Gómez, A., & Peña, M. (2013). Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(1), 2–9. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.687452>
- Sashidharan, S. P., Smyth, M., & Owen, A. (1999). PRiSM Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, 175(6), 504–507. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.504>
- Savitz, A. J., Xu, H., Gopal, S., Nuamah, I., Ravenstijn, P., Janik, A., Schotte, A., Hough, D., & Fleischhacker, W. W. (2016). Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter,

- Double-Blind, Noninferiority Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(7), pyw018. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw018>
- Schinnar, A. P., Rothbard, A. B., Kanter, R., & Yoon Soo Jung. (1990). An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 147(12), 1602–1608. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.12.1602>
- Schöttle, D., Janetzky, W., Luedecke, D., Beck, E., Correll, C. U., & Wiedemann, K. (2020). The use of long-acting Aripiprazole in a multi-center, prospective, uncontrolled, open-label, cohort study in Germany: a report on global assessment of functioning and the WHO wellbeing index. *BMC Psychiatry*, 20(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02488-1>
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). (2018). *Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el SSPA. Metodología y procedimientos de trabajo*.
- Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. (2013). *Gestión de Casos en Salud Mental*.
- Shrivastava, A., Johnston, M., Shah, N., & Bureau, Y. (2010). Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters. *Current Opinion in Psychiatry*, 23(2), 120–126. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328336662e>
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 209(5), 385–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
- Solomon, P. (1992). The efficacy of case management services for severely mentally disabled clients. *Community Mental Health Journal*, 28(3), 163–180. <https://doi.org/10.1007/BF00756815>
- Stein, L. I., & Test, M. A. (1980). Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Archives of General Psychiatry*, 37(4), 392–397. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780170034003>
- Swartz, M. S., Perkins, D. O., Stroup, T. S., Davis, S. M., Capuano, G., Rosenheck, R. A., Reimherr, F., McGee, M. F., Keefe, R. S. E., McEvoy, J. P., Hsiao, J. K., Lieberman, J. A., & CATIE Investigators. (2007). Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3),

428–436. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.428>

- Taipale, H., Mehtälä, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study With 20-Year Follow-up. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1381–1387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>
- Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *197*(2018), 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, *122*(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
- Tandon R, J. M. (2003). Suicidal behavior in schizophrenia: diagnosis, neurobiology, and treatment implications. *Curr Opin Psychiatry*, *16*, 193–197.
- Taylor, D. M., Sparshatt, A., O’Hagan, M., & Dzahini, O. (2016). Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *37*, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.009>
- Thornicroft, G. (1991). The concept of case management for long-term mental illness. *International Review of Psychiatry*, *3*(1), 125–132. <https://doi.org/10.3109/09540269109067527>
- Thornicroft, G., Strathdee, G., Phelan, M., Holloway, F., Wykes, T., Dunn, G., McCrone, P., Leese, M., Johnson, S., & Szmukler, G. (1998). Rationale and design. PRiSM Psychosis Study I. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *173*(5), 363–370. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.5.363>
- Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P. M., Patel, M. X., & Korhonen, P. (2011). A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *168*(6), 603–609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2017). Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 686–693.

- <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>
- Torrey, E. F. (1986). Continuous treatment teams in the care of the chronic mentally ill. *Hospital & Community Psychiatry*, 37(12), 1243–1247. <https://doi.org/10.1176/ps.37.12.1243>
- Turner, D. T., McGlanaghy, E., Cuijpers, P., van der Gaag, M., Karyotaki, E., & MacBeth, A. (2018). A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 475–491. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx146>
- Vanderwaal, F. M. (2015). Impact of Motivational Interviewing on Medication Adherence in Schizophrenia. *Issues in Mental Health Nursing*, 36(11), 900–904. <https://doi.org/10.3109/01612840.2015.1058445>
- Vaskinn, A., Sundet, K., Hultman, C. M., Friis, S., & Andreassen, O. A. (2009). Social problem-solving in high-functioning schizophrenia: specific deficits in sending skills. *Psychiatry Research*, 165(3), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.009>
- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. P., & Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70 Suppl 4, 1–46; quiz 47–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686636>
- Ward, A., Ishak, K., Proskorovsky, I., & Caro, J. (2006). Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clinical Therapeutics*, 28(11), 1912–1921. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.002>
- Wittman, L., & Lerner, Y. (1990). Classification system for the chronic mentally ill outpatient. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 27(1), 17–28.
- Xia, J., & Li, C. (2007). Problem solving skills for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(2), CD006365. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006365.pub2>
- Xia, J., Merinder, L. B., & Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(6), CD002831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>

- Yanagida, N., Uchino, T., & Uchimura, N. (2017). The Effects of Psychoeducation on Long-term Inpatients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *The Kurume Medical Journal*, 63(3.4), 61–67. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS00011>
- Yildiz, M. (2021). Psychosocial Rehabilitation Interventions in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 58(Suppl 1), S77–S82. <https://doi.org/10.29399/npa.27430>
- Zapata Ospina, J. P., Rangel Martínez-Villalba, A. M., & García Valencia, J. (2015). Psicoeducación en esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(3), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.03.005>
- Ziguras, S. J., & Stuart, G. W. (2000). A Meta-Analysis of the Effectiveness of Mental Health Case Management Over 20 Years. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 51(11), 1410–1421. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.51.11.1410>

DISCUSIÓN

1. Adherencia al tratamiento

El incumplimiento del tratamiento es un grave problema en lo relativo a las personas con esquizofrenia. Las tasas de adherencia en los pacientes tratados por enfermedades crónicas en general oscilan entre el 40% y el 80%. Los datos sobre la prevalencia de la falta de adherencia entre los pacientes con esquizofrenia varían notablemente en los distintos estudios, debido principalmente a la ausencia de criterios definitorios claramente establecidos y a las dificultades que presenta su evaluación (Acosta et al., 2012; Ljungdahl, 2017; Velligan et al., 2009). Se estima que las tasas de falta de adherencia oscilan entre el 20% y el 89%, por lo que no hay duda en afirmar que su prevalencia es muy elevada entre los pacientes con esquizofrenia (Kane et al., 2013). El impacto de este no cumplimiento terapéutico en la evolución de las personas con esquizofrenia aumenta el riesgo de recaídas con hospitalización y los costes sanitarios, y disminuye la calidad de vida de pacientes y cuidadores (Abdullah-Koolmees et al., 2021; Bodén et al., 2011).

El pronóstico de esquizofrenia tiene una estrecha relación con el cumplimiento que mantenga el paciente del plan terapéutico. Un 25% lo abandona en la primera semana tras el alta hospitalaria después de un primer brote, un 50% lo hace a lo largo del siguiente año y al cabo de dos años ya lo hace el 75%. Sin el tratamiento psicofarmacológico, entre el 70 y el 80% de las personas que han tenido un episodio de esquizofrenia van a presentar durante los siguientes doce meses un nuevo episodio. El riesgo de recaída tras un primer episodio se incrementa hasta cinco veces cuando se interrumpe el tratamiento antipsicótico (Abdullah-Koolmees et al., 2021). La interrupción del tratamiento o la atención no adecuada de los pacientes con esquizofrenia empeora el curso de la enfermedad, incrementa la intensidad de los síntomas y la gravedad clínica en general, y el riesgo de recaídas y de suicidio (Díaz-Fernández et al., 2019; Ljungdahl, 2017; Novick et al., 2010; San et al., 2013; Tandon et al., 2010), y en definitiva sus resultados a largo plazo (Díaz-Fernández et al., 2020; Greene et al., 2018; Huang et al., 2021; Christy Lai Ming Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Pompili et al., 2017).

Existen diversas intervenciones, tanto psicosociales como farmacológicas, que han mostrado ser efectivas para conseguir mejorar la adherencia en pacientes con TMG, especialmente con diagnóstico de esquizofrenia (Acosta et al., 2012; Bernardo et al., 2017; Bodén et al., 2011; García-Pérez et al., 2020; Kirson et al., 2013; Reimer et al., 2019; Velligan et al., 2009; Yanagida et al., 2017). En concreto, las estrategias e

intervenciones generales para favorecer la adherencia terapéutica pasan por considerar una administración adecuada de la medicación. En este sentido, los antipsicóticos inyectables de acción prolongada se consideran una estrategia de tratamiento eficaz para mejorar la adherencia (Hui et al., 2018; Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Novick et al., 2010). Y por lograr un acuerdo con el paciente (Hudon et al., 2017; Zapata-Ospina et al., 2015) y desarrollar programas de psicoeducación (Alhadidi et al., 2020; García-Pérez et al., 2020; Xia et al., 2011).

El disminuir la pérdida de contacto con los servicios sanitarios es un objetivo prioritario de los programas comunitarios de continuidad de cuidados, como la gestión de casos, y forman parte de los indicadores habituales de su efectividad (Dieterich et al., 2010; Gorey et al., 1998; Ziguras & Stuart, 2000). Cuando se comparó la GC con la atención estándar, la GC redujo la cantidad de personas que abandonaron el tratamiento. Algunos estudios sugieren que el cumplimiento del tratamiento puede estar ligado a la efectividad del abordaje con GC, especialmente cuanto más intensiva es (Byford et al., 2000; Díaz-Fernández et al., 2019; Gorey et al., 1998; Marshall & Lockwood, 2000; Marshall et al., 2011; Solomon, 1992; Ziguras & Stuart, 2000).

Varios hallazgos son llamativos en ese estudio, y el primero de ellos es la elevada adherencia conseguida, por encima de la mayoría de los estudios realizados con personas con esquizofrenia (Fusar-Poli et al., 2013; Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2014; Leucht et al., 2011; Miyamoto & Fleischhacker, 2017; Montemagni et al., 2016), y primer objetivo del PTMG, pues es condición para lograr otros. Este estudio permite medir la retención en el tratamiento de personas con esquizofrenia etiquetada como grave, que en muchas de ellas se traduce en falta de conciencia de enfermedad y en abandono de los tratamientos (Acosta et al., 2012; Barak & Aizenberg, 2012; Bernardo et al., 2017; Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Novick et al., 2010).

Se conoce que la interrupción del tratamiento de pacientes con esquizofrenia influye negativamente en el curso de la enfermedad y en su gravedad global (Barak & Aizenberg, 2012; Bernardo et al., 2017; Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Novick et al., 2010). Aunque se ha mostrado que las personas que están incluidas en programas con GC tienen más probabilidades de seguir en contacto con los servicios de salud mental y de mejorar el cumplimiento de la medicación (Marshall et al., 2011), ningún estudio en nuestro país lo había evaluado. La tasa de retención registrada en este estudio es superior a la informada por la mayoría de los estudios realizados con personas con esquizofrenia,

incluidos los de programas de GC (Burns et al., 2007; Dieterich et al., 2010; Solomon, 1992). Por otro lado, si bien la adherencia al tratamiento fue significativamente mayor en el PTMG que en los CSM, los abandonos fueron mucho mayores, en ambos tratamientos, entre los pacientes con AP orales que en los tratados con ILD, lo que muestra la superioridad de estos últimos, independientemente del tipo de atención no farmacológica brindada.

Al comparar los hallazgos de esta investigación con otras similares (Burns et al., 2007; Byford et al., 2000; Dieterich et al., 2010; Marshall et al., 2011), las posibles razones que expliquen que el PTMG consiga tan prolongado contacto con los pacientes están probablemente vinculadas no solo a un contacto más estrecho e intensivo con ellos, sino también a la integración de abordajes farmacológicos y psicosociales, y al tratamiento antipsicótico proporcionado (Kishimoto et al., 2021; Mueser et al., 2013; Nasrallah, 2018; Pahwa et al., 2014; Pilon et al., 2017). Las pocas interrupciones del tratamiento también respaldan la amplia aceptación por parte de los pacientes, tanto del programa general como de la formulación antipsicótica inyectable.

2. Recaídas e ingresos en unidad hospitalaria de psiquiatría

Un indicador frecuente en la medida de efectividad de los tratamientos de pacientes con esquizofrenia son los ingresos en unidades hospitalarias, al considerarlos como recaída/descompensación clínica grave (Moncrieff et al., 2020; Olivares et al., 2013). Las recaídas con necesidad de hospitalización referidas en general en estudios previos con un perfil de paciente semejante son elevadas (Barak & Aizenberg, 2012; Ciudad et al., 2012; Swartz et al., 2007). También es un objetivo de los programas de continuidad de cuidados el que casi la totalidad de estos ingresos sean voluntarios.

Las elevadas tasas de incumplimiento terapéutico entre las personas con esquizofrenia, y muy especialmente en aquellos pacientes con mayor gravedad y deterioro funcional, se han relacionado con recaídas y con (re)hospitalizaciones (Miguel Bernardo et al., 2017; Masand et al., 2009; Novick et al., 2010). En este sentido, los programas comunitarios con tratamiento multicomponente y GC se han mostrado efectivos si se comparan con los tratamientos estándar realizados en los CSM. (Burns, 2008; Burns, Catty, Dash, et al., 2007; Byford et al., 2000; Dieterich et al., 2010; McGrew et al., 2003). De hecho, uno de los propósitos clave de la GC es reducir las admisiones hospitalarias (Byford et al., 2000; Marshall et al., 2011), especialmente en comparación con la atención

estándar (Burns et al., 2007; Byford et al., 2000; Dieterich et al., 2010). Cuando se comparó la GC con la atención estándar, la GC redujo ligeramente la cantidad de días en el hospital por mes (Dieterich et al., 2010).

Respecto a la medicación antipsicótica, en general tanto la clozapina como los APILD de segunda generación han mostrado las tasas más elevadas respecto a la prevención de recaídas en esquizofrenia. El riesgo de rehospitalización es al menos un 20%-30% más bajo con APILD de segunda generación que con las formulaciones orales equivalentes (Haddad et al., 2015; Kishimoto et al., 2014; Leucht et al., 2011; Montemagni et al., 2016; Misawa et al., 2016; Nasrallah, 2018; Park et al., 2018;), en especial en estudios naturalísticos (Lafeuille et al., 2013; Munday et al., 2019; Pilon et al., 2017; Taipale, Mehtälä, et al., 2018) más que en metaanálisis (Chawla et al., 2017; Fernández-Miranda et al., 2021; Kane et al., 2013; Marcus et al., 2015).

La superioridad de APILD sobre los AP orales (APO) en la eficacia es más evidente en estudios en espejo y en estudios de cohortes (Fusar-Poli et al., 2013; Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013; Tiihonen et al., 2017). En efecto, los estudios que comparan períodos de tratamiento con APILD frente a los APO en los mismos pacientes pueden reflejar mejor su impacto en el mundo real (Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Leucht et al., 2011).

Por otro lado, los estudios de cohorte muestran resultados mixtos, aunque la mayoría de ellos reportan mejores resultados para los APILD que para los APO (Fusar-Poli et al., 2013; Montemagni et al., 2016; Tiihonen et al., 2017). Incluso algunos estudios naturalísticos han reportado menos ingresos hospitalarios con dosis altas de APILD en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (Fernández-Miranda et al., 2020; Fernández-Miranda et al., 2015; Fernández-Miranda & Díaz-Fernández, 2017).

En esta investigación se muestra que los pocos ingresos hospitalarios que surgen en el PTMG son significativamente inferiores, no solo en comparación con el tratamiento estándar, sino también con los reportados en estudios previos con este perfil de pacientes (Burns et al., 2007; Chawla et al., 2017; Díaz-Fernández et al., 2019; Fernández-Miranda et al., 2021; Marcus et al., 2015; Park et al., 2018). También es notable que hubo menos ingresos involuntarios en el PTMG que en los CSM. Además, otro hallazgo relevante es que su número e involuntariedad fue significativamente menor entre los pacientes con APILD que con orales. En resumen, las escasas recaídas con necesidad de hospitalización encontradas son marcadamente menores que las mostradas generalmente en previas investigaciones con este perfil de enfermos, que pasa por tener un elevado riesgo de

incumplimiento terapéutico y de recaídas por ello (Masand et al., 2009; Swartz et al., 2007). También es un notable logro el que la mayor parte de estas hospitalizaciones sean voluntarias, y su significativo menor número en comparación con las previas al tratamiento en el PTMG, lo que podría señalar de forma indirecta una probable mejor relación terapéutica y una mayor comodidad con el tratamiento antipsicótico.

3. Tentativas de suicidio

Si se comparan con la población general, las personas con esquizofrenia presentan un riesgo de suicidio 8,5 veces mayor. Entre el 20 y el 50% tiene antecedentes de intentos de suicidio y entre el 4 y el 13% finalmente se suicida (Fleischhacker et al., 2014; Hor & Taylor, 2010; Limosin et al., 2007; Montross et al., 2005; Palmer et al., 2005). Los factores de riesgo de suicidio incluyen la presencia de intentos previos y una alta gravedad de la enfermedad (Tandon, 2003). El apoyo social media fuertemente en los niveles de conductas suicidas (Mueser et al., 2013; Pinikahana et al., 2003). Los tratamientos intensivos con enfoque multidisciplinario y manejo de casos pueden constituir un modelo eficiente para la prevención de conductas suicidas (Fuller-Thomson & Hollister, 2016; Kasckow et al., 2011; Mueser et al., 2010; Pompili et al., 2007; Popovic et al., 2014)

En efecto, los tratamientos con abordaje multidisciplinar y manejo de casos podrían ejercer este efecto (Byford et al., 2000; Díaz-Fernández et al., 2020; Dieterich et al., 2010), al tener un impacto indirecto en la disminución de las tentativas suicidas, ya que ayudan a mejorar la adherencia y disminuir las recaídas (Burns et al., 2007; Byford et al., 2000; Díaz-Fernández et al., 2020; Dieterich et al., 2010). La prevención del comportamiento suicida es también un objetivo de los programas de continuidad de cuidados, y se considera uno de los indicadores de su eficacia (Byford et al., 2000; Marshall et al., 2011; Dieterich et al., 2017). Mejorar la adherencia es importante, ya que se ha mostrado que un mal cumplimiento del tratamiento se asocia con el riesgo de suicidio (Hawton et al., 2005; Kasckow et al., 2011). Sin embargo, la evidencia ha mostrado que la GC puede hacer poca o ninguna diferencia en la reducción de la muerte por suicidio (Dieterich et al., 2010).

Algunos estudios han demostrado que las recaídas y las (re) hospitalizaciones pueden ser factores de riesgo de suicidio entre los pacientes con esquizofrenia no

adherentes (Limosin et al., 2007; Pompili et al., 2007; Popovic et al., 2014). En particular, se ha documentado que la incapacidad para adherirse a los tratamientos y la falta de eficacia incompleta de los antipsicóticos y sus problemas de tolerabilidad son predictores de muerte por suicidio (Hui et al., 2016; Kishi et al., 2016; Kishimoto et al., 2014, 2021; Misawa et al., 2016; Novick et al., 2010; Roy & Pompili, 2009; Tiihonen et al., 2017).

Aunque hay poca evidencia que sugiera que los antipsicóticos previenen el riesgo de suicidio, la existente parece ser más favorable para los de segunda generación, en particular para la clozapina y los ILD (Corigliano et al., 2018; Díaz-Fernández et al., 2020; Huang et al., 2021; Modestin et al., 2005; Pompili et al., 2017), que han registrado las tasas más altas de adherencia al tratamiento y prevención de recaídas en pacientes con esquizofrenia (López-Muñoz et al., 2019; Nasrallah, 2018; Tiihonen et al., 2017). Si ambos hechos están claramente vinculados a la prevención del suicidio es una cuestión abierta (Díaz-Fernández et al., 2020; Huang et al., 2021). Algunos metaanálisis no registraron diferencias significativas entre los ILD y los AP orales con respecto a todas las causas de muerte, y específicamente al suicidio (Kishi et al., 2016; Ljungdalh, 2017). Por el contrario, estudios recientes revelaron que los LAI se asociaron con un menor riesgo de muerte (incluido el suicidio) que los OAP (Huang et al., 2021; Taipale, Mittendorfer-Rutz, et al., 2018). Recientemente, se ha propuesto que los AP inyectables de acción prolongada son útiles para mejorar los síntomas negativos y la ideación suicida (Corigliano et al., 2018).

Por otra parte, la literatura sobre los efectos de los APG es inconsistente para determinar si son útiles para prevenir el suicidio (Palmer et al., 2005; Ward et al., 2006). Dentro de los estudios realizados en el pasado, son pocos los que se refieren a los efectos secundarios de los medicamentos que contribuyen a un mayor riesgo de suicidio, pero en estudios recientes, los efectos secundarios representan un riesgo aún menor en el aumento de suicidios, incluso cuando el paciente está tomando altas dosis de ASG (Fernández-Miranda et al., 2015). En comparación con la primera generación, los ASG, y en particular la clozapina, parecen ser más eficaces para reducir el riesgo de suicidio (De Hert et al., 2010; Hennen & Baldessarini, 2005; Modestin et al., 2005; Roy & Pompili, 2009; Ward et al., 2006). En un estudio retrospectivo de casos y controles de cinco años, los resultados señalaron que hubo una menor tasa de intentos de suicidio cuando los pacientes estaban tomando ASG (Barak et al., 2004).

En esta investigación, el número de intentos de suicidio en el PTMG fue inferior a las cifras habitualmente encontradas en poblaciones con esquizofrenia, no solo

recibiendo tratamientos estándar, sino también en programas específicos para personas con enfermedad grave (Díaz-Fernández et al., 2020; Dieterich et al., 2017; Taipale, Mittendorfer-Rutz, et al., 2018). El bajo número de intentos de suicidio en el PTMG podría ser el resultado de una mejor adherencia al tratamiento durante el programa (Marshall et al., 2011; Mueser et al., 1998; Ziguras & Stuart, 2000) en comparación con otros enfoques o tratamientos estándar, y un aumento mediante el uso de LAI, pues su uso en comparación con los AP orales muestra prevenir más efectivamente los intentos autolíticos.

4. Tratamiento antipsicótico: oral vs. inyectable de larga duración

El debate actual se centra especialmente en el uso de AP orales o ILD, porque en general ya se recomienda la utilización de los de 2ª generación (Brissos et al., 2014; Correll et al., 2016; Haddad et al., 2015; Miyamoto & Wolfgang Fleischhacker, 2017). En este sentido, los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon APILD con APO (ambos de 2ª generación) han puesto en evidencia resultados discrepantes (Fusar-Poli et al., 2013; Kishimoto et al., 2013, 2014, 2021; Leucht et al., 2011; Montemagni et al., 2016).

Si bien en general se recomienda el uso de APILD para mejorar la adherencia y los resultados del tratamiento en personas con esquizofrenia (Brissos et al., 2014; Carpenter & Buchanan, 2015; Fernández-Miranda et al., 2021; Kishimoto et al., 2021; Nasrallah, 2018; Pilon et al., 2017), no existe todavía un consenso claro: los metaanálisis que los comparan con los orales han arrojado resultados discrepantes (Haddad et al., 2015; Kishimoto et al., 2014; Leucht et al., 2011; Park et al., 2018), posiblemente debido a los sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013). La mayor efectividad de los ILD sobre los orales es más evidente en los estudios espejo y de cohortes (Díaz-Fernández et al., 2019; Díaz-Fernández et al., 2020; Haddad et al., 2015; Lin et al., 2021) incluso en dosis elevadas (Fernández-Miranda et al., 2020; Fernández-Miranda et al., 2015; Fernández-Miranda & Díaz-Fernández, 2017).

Y es que los ECA pueden no ser la mejor manera de evaluar la relación de los APILD con la adherencia, dados sus sesgos de selección y de cumplimiento mejorado del tratamiento oral (Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013). Las investigaciones con diseño de imagen en espejo pueden reflejar mejor su impacto en el mundo real (Haddad et al., 2015; Kishimoto et al., 2014; Leucht et al., 2011).

Los estudios de cohortes no muestran resultados claros, pero la mayoría de ellos reportan mejores resultados para los APILD que para los APO (Ciudad et al., 2012; (Fusar-Poli et al., 2013; Kirson et al., 2013; Montemagni et al., 2016; Misawa et al., 2016).

Un estudio que exploró la adherencia a los ASG mostró que una buena adherencia a la medicación se asociaba con una reducción en las hospitalizaciones, con un menor riesgo de suicidio y de muerte en general (Ward et al., 2006). En un metaanálisis de 52 ECA, no se hallaron diferencias significativas entre los ILD y los APO con respecto a las muertes por cualquier causa y específicamente con la muerte por suicidio (Kishi et al., 2016); pero, por el contrario, una cohorte nacional de casi 30.000 pacientes con esquizofrenia seguidos durante 7,5 años mostró que el uso de ILD se asociaba con un riesgo treinta veces menor de muerte (incluida la producida por suicidio) en comparación con los AP orales (Taipale, Mehtälä, et al., 2018). Por otra parte, tan sólo existen unas pocos estudios comparando directamente los diferentes APILD, y parece no haber ninguna ventaja de uno sobre otro en cuanto a la efectividad (Misawa et al., 2016).

En definitiva, los antipsicóticos inyectables de acción prolongada se consideran una estrategia de tratamiento efectiva para mejorar la adherencia (Hui et al., 2018; Hui et al., 2016; Kane et al., 2013; Novick et al., 2010) y disminuir las recaídas y las rehospitalizaciones (Brissos et al., 2014; Hui et al., 2018; Kishimoto et al., 2014; Misawa et al., 2016; Tiihonen et al., 2017). Estudios de corte naturalístico demuestran elevada adherencia y tolerabilidad, con disminución de ingresos, a dosis altas en pacientes graves (Fernández-Miranda et al., 2015; Fernández-Miranda & Díaz-Fernández, 2017). Un área de interés es si pueden disminuir indirectamente el suicidio o no (Brissos et al., 2014; Corigliano et al., 2018; Leucht et al., 2011; Palmer et al., 2005; Pompili et al., 2017), al igual que la clozapina (López-Muñoz et al., 2015). En términos generales, tanto la clozapina como los APILD de 2ª generación han mostrado las tasas más altas de adherencia al tratamiento y de prevención de recaídas en personas con esquizofrenia (Kishi et al., 2016; López-Muñoz et al., 2014, 2015; Nasrallah, 2018; Schöttle et al., 2020; Tiihonen et al., 2017).

5. Efectividad del Programa vs. el tratamiento estándar

En comparación con la atención estándar, la GC parece efectiva para mejorar muchos resultados relevantes para las personas con enfermedades mentales graves: puede

reducir las admisiones hospitalarias y aumentar la retención (Burns, Catty, Becker et al., 2007; Byford et al., 2000; Dieterich et al., 2017; Marshall et al., 2011). Sin embargo, todavía es necesario confirmar su eficacia sobre otros modelos de continuidad de cuidados o sobre el tratamiento estándar (Byford et al., 2000; Dieterich et al., 2017; Gorey et al., 1998; Marshall et al., 2011). Y es que la eficacia de la GC ha sido demostrada principalmente por estudios heterogéneos y con calidad baja a moderada (Burns et al., 2007; Dieterich et al., 2017; Marshall et al., 2011). El programa estudiado incluye un tratamiento integrado que supone una mayor intensidad en tratamientos psicosociales que muchos otros programas de GC. Este estudio sugiere que este tipo de intervención mejora claramente la adherencia al tratamiento y reduce los ingresos hospitalarios y los intentos de suicidio.

Por otro lado, los APILD son una opción de tratamiento segura, tolerable (Chen & Nasrallah, 2019; Misawa et al., 2016; Park et al., 2018) y eficaz, que previene las recaídas y los ingresos hospitalarios, y una estrategia para mejorar la adherencia (Fernández-Miranda et al., 2021; Kishimoto et al., 2021; Lin et al., 2021; Munday et al., 2019; Nasrallah, 2018; Schöttle et al., 2020). Sin embargo, la mayoría de las investigaciones recientes que comparan APO con APILD en pacientes gravemente enfermos son relativamente escasos y tienen la desventaja de un seguimiento breve y muestras relativamente pequeñas (Chawla et al., 2017; Greene et al., 2018; Marcus et al., 2015).

En nuestro estudio, el cumplimiento del tratamiento fue significativamente mayor en el PTMG que en los CSM, aunque los abandonos fueron significativamente mayores en ambos tratamientos entre los pacientes con AP orales que en los tratados con ILD, como se muestra independientemente del tipo de atención brindada (aunque más significativo en el PTMG que en los CSM). Nuestra investigación también muestra que tanto la GC como el uso de los APILD están asociados con fuertes reducciones en las admisiones hospitalarias y los intentos de suicidio en comparación con el tratamiento habitual en los CSM y los AP orales. Todo ello hace que se pueda calificar al modelo de gestión de casos en programas multicomponentes más efectivo que el tratamiento estándar, y a los APILD más efectivos que los orales, en el abordaje de personas con esquizofrenia grave.

6. Limitaciones y fortalezas

Respecto a esta investigación, es necesario abordar varias limitaciones:

Se ha diseñado un estudio abierto y no aleatorizado, en condiciones de práctica habitual. No hay comparador activo durante el curso del estudio, no existe un grupo de control, pero se ha utilizado un diseño de imagen en espejo, con los mismos sujetos como comparador del tratamiento en el PTMG con el estándar en los CSM. Somos conscientes de que este diseño podría presentar un sesgo a favor del programa estudiado. Además, se ha usado la escala ICG-G como una medida generalmente aceptable de la gravedad, pero es un instrumento inespecífico.

Aunque claramente existen muchas intervenciones dentro del abordaje integral e integrado que sigue el programa con los pacientes, y que influye en sus resultados finales, aquí se ha elegido la medicación AP por su importancia en el tratamiento general, su discutible efectividad en cuanto al tipo de AP y vía de administración, y su medida más objetiva que la de las escasas intervenciones psicosociales manualizadas.

Otro aspecto a considerar es que había más pacientes que estaban con ILD en el PTMG que previamente en los CSM, y esto puede ser un factor de confusión; sin embargo, se destaca como ha influido en los resultados globales el tipo de tratamiento AP.

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron clasificados como gravemente enfermos por el ICG-G. Es posible que los resultados presentados aquí no se generalicen a poblaciones con enfermedad menos grave.

También se ha de señalar algunas fortalezas:

El diseño del estudio nos permite comparar el tratamiento estándar con el realizado en el PTMG con un enfoque "naturalista", proporcionando una instantánea de los resultados basados en la práctica clínica habitual, evitando sesgos de los ECA, y con una elevada validez externa. Se ha podido hacer así una aproximación a la efectividad de los programas comunitarios de continuidad de cuidados multicomponentes y con GC comparándolos con el tratamiento estándar en los CSM.

Y se han utilizado variables de resultados de tratamiento "duras", objetivas, y habituales en la medida de resultados en TMG (además del contacto con los servicios sanitarios, las recaídas medidas por ingresos hospitalarios y los intentos suicidas con atención psiquiátrica urgente constatada).

Hay que destacar que este estudio es el primero en evaluar la retención del tratamiento y la efectividad de un programa con GC y multicomponente frente al estándar, y de AP orales frente a ILD, en una muestra amplia del mundo real y durante un muy largo período de tiempo. Y con los pacientes que más gravemente están afectados. Sobre todo, teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios que evalúan y comparan tratamientos y abordajes en pacientes con esquizofrenia grave son escasos y con un seguimiento más breve y muestras relativamente pequeñas.

CONCLUSIONES

1. La adherencia al Programa para personas con trastorno mental grave (PTMG) de pacientes con esquizofrenia grave y antecedentes de abandonos de tratamiento fue muy alta, y significativamente mayor que la del tratamiento estándar en los centros de Salud Mental (CSM).
2. Los abandonos de tratamiento fueron significativamente más habituales entre los pacientes con antipsicóticos orales que en los tratados con inyectables de larga duración (APILD), incluso independientemente del tipo de atención brindada (aunque más evidente esta relación en el PTMG que en los CSM).
3. Los ingresos hospitalarios por descompensaciones psicopatológicas fueron escasos a lo largo del contacto con el Programa, y mucho menos numerosos que los habidos en el tratamiento estándar previo. Lo mismo puede decirse de los ingresos que fueron involuntarios.
4. Las tentativas suicidas a lo largo del PTMG fueron pocas, produciéndose un drástico descenso en comparación con las realizadas durante el tratamiento en los CSM.
5. El tipo de tratamiento antipsicótico juega un papel importante. Los APILD se asociaron a claras reducciones en las admisiones hospitalarias y en los intentos de suicidio, en comparación con los orales.
6. El género no influyó ni en la adherencia al tratamiento ni en los resultados del mismo (recaídas y tentativas suicidas).
7. Las estrategias específicas diseñadas para aumentar la adherencia, como los programas comunitarios multicomponentes con gestión de casos, y la utilización de APILD en ellos, disminuyen las recaídas y el comportamiento suicida.
8. Las significativas diferencias entre el tratamiento estándar y un programa comunitario con un abordaje farmacológico y psicosocial integrado, y una metodología de gestión de casos, en términos de adherencia al tratamiento, hospitalizaciones y conducta suicida, permiten considerar al PTMG como más efectivo para los pacientes con esquizofrenia grave que el tratamiento estándar proporcionado en los CSM.

9. El uso de AP inyectables de larga duración en los programas de continuidad de cuidados para personas con esquizofrenia con importante gravedad clínica muestra una manifiesta relación con la mejora del cumplimiento y de los resultados del tratamiento en ellos.

10. Aunque es posible que no se pueda afirmar con rotundidad la efectividad del enfoque de gestión de casos y abordaje multicomponente integrado, dado el diseño de la investigación, se pueden hacer una serie de sugerencias sólidas: La implementación de programas comunitarios integrales con gestión de casos, tratamiento integrado psicológico, farmacológico y de rehabilitación, y el uso de medicación antipsicótica inyectable de acción prolongada, debería ser generalizada, y una opción muy a considerar para las personas con esquizofrenia grave y alto riesgo de interrupción del tratamiento, pues muestran evidentes mejores resultados que los abordajes estándar .

BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah-Koolmees, H., Nawzad, S., Egberts, T. C. G., Vuyk, J., Gardarsdottir, H., & Heerdink, E. R. (2021). The effect of non-adherence to antipsychotic treatment on rehospitalization in patients with psychotic disorders. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *11*, 20451253211027450. <https://doi.org/10.1177/20451253211027449>
- Aberg-Wistedt, A., Cressell, T., Lidberg, Y., Liljenberg, B., & Osby, U. (1995). Two-year outcome of team-based intensive case management for patients with schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *46*(12), 1263–1266. <https://doi.org/10.1176/ps.46.12.1263>
- Acosta, F. J., Hernández, J. L., Pereira, J., Herrera, J., & Rodríguez, C. J. (2012). Medication adherence in schizophrenia. *World Journal of Psychiatry*, *2*(5), 74–82. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i5.74>
- Alhadidi, M. M., Lim Abdullah, K., Yoong, T. L., Al Hadid, L., & Danaee, M. (2020). A systematic review of randomized controlled trials of psychoeducation interventions for patients diagnosed with schizophrenia. *The International Journal of Social Psychiatry*, *66*(6), 542–552. <https://doi.org/10.1177/0020764020919475>
- Allott, K., Van-der-El, K., Bryce, S., Parrish, E. M., McGurk, S. R., Hetrick, S., Bowie, C. R., Kidd, S., Hamilton, M., Killackey, E., & Velligan, D. (2020). Compensatory Interventions for Cognitive Impairments in Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *46*(4), 869–883. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz134>
- Alonso Suárez, M., Bravo Ortiz, M. F., & Fernández Liria, A. (2004). Origen y desarrollo de los programas de seguimiento y cuidados para pacientes mentales graves y crónicos en la Comunidad. *Revista de La Asociación Española de Neuropsiquiatría*, *24*(92), 25–51. <https://doi.org/10.4321/S0211-57352004000400003>
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Bachrach, L. L. (1988). Defining chronic mental illness: a concept paper. *Hospital & Community Psychiatry*, *39*(4), 383–388. <https://doi.org/10.1176/ps.39.4.383>
- Barak, Y., Mirecki, I., Knobler, H. Y., Natan, Z., & Aizenberg, D. (2004). Suicidality and second generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled

- retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacology*, *175*(2), 215–219. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1801-2>
- Barak, Yoram, & Aizenberg, D. (2012). Clinical and psychosocial remission in schizophrenia: Correlations with antipsychotic treatment. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-108>
- Barkhof, E., Meijer, C. J., de Sonnevile, L. M. J., Linszen, D. H., & de Haan, L. (2013). The effect of motivational interviewing on medication adherence and hospitalization rates in nonadherent patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(6), 1242–1251. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt138>
- Bellani, M., Ricciardi, C., Rossetti, M. G., Zovetti, N., Perlini, C., & Brambilla, P. (2019). Cognitive remediation in schizophrenia: the earlier the better? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *29*, e57. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000532>
- Bernardo, Miguel, Cañas, F., Herrera, B., & García Dorado, M. (2017). Adherence predicts symptomatic and psychosocial remission in schizophrenia: Naturalistic study of patient integration in the community. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *10*(3), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.04.001>
- Bernardo, Miquel, de Dios, C., Pérez, V., Ignacio, E., Serrano, M., Vieta, E., Mira, J. J., Guilabert, M., & Roca, M. (2018). Quality indicators in the treatment of patients with depression, bipolar disorder or schizophrenia. Consensus study. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, *11*(2), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.09.002>
- Bitter, I., Fehér, L., Tényi, T., & Czobor, P. (2015). Treatment adherence and insight in schizophrenia. *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiatriai Tarsasag Tudományos Folyoirata*, *30*(1), 18–26.
- Bodén, R., Brandt, L., Kieler, H., Andersen, M., & Reutfors, J. (2011). Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.024>
- Bond, G. R., Drake, R. E., Mueser, K. T., & Latimer, E. (2001). Assertive Community Treatment for People with Severe Mental Illness. *Disease Management and Health Outcomes*, *9*(3), 141–159. <https://doi.org/10.2165/00115677-200109030-00003>
- Brissos, S., Veguilla, M. R., Taylor, D., & Balanzá-Martinez, V. (2014). The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: A critical appraisal. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *4*(5), 198–219.

<https://doi.org/10.1177/2045125314540297>

- Brown, E., Gray, R., Jones, M., & Whitfield, S. (2013). Effectiveness of adherence therapy in patients with early psychosis: a mirror image study. *International Journal of Mental Health Nursing*, 22(1), 24–34. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0349.2012.00829.x>
- Buckley, L. A., Maayan, N., Soares-Weiser, K., & Adams, C. E. (2015). Supportive therapy for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (4), CD004716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004716.pub4>
- Burns, T. (2008). Case management or assertive community treatment. What is the difference? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 17(2), 99–105. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00002761>
- Burns, T., Catty, J., Becker, T., Drake, R. E., Fioritti, A., Knapp, M., Lauber, C., Rössler, W., Tomov, T., van Busschbach, J., White, S., Wiersma, D., & EQOLISE Group. (2007). The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 370(9593), 1146–1152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61516-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61516-5)
- Burns, T., Catty, J., Dash, M., Roberts, C., Lockwood, A., & Marshall, M. (2007). Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 335(7615), 336. <https://doi.org/10.1136/bmj.39251.599259.55>
- Burns, T., & Perkins, R. (2000). The future of case management. *International Review of Psychiatry*, 12(3), 212–218. <https://doi.org/10.1080/irp.12.3.212.218>
- Byford, S., Fiander, M., Torgerson, D. J., Barber, J. A., Thompson, S. G., Burns, T., Van Horn, E., Gilvarry, C., Creed, F., & UK700 Group. (2000). Cost-effectiveness of intensive v. standard case management for severe psychotic illness. UK700 case management trial. *British Journal of Psychiatry*, 176(6), 537–543. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.6.537>
- Carpenter, W. T., & Buchanan, R. W. (2015). Expanding Therapy With Long-Acting Antipsychotic Medication in Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 745–746. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0485>
- Cassidy, E., Hill, S., & O’Callaghan, E. (2002). Eficacia de una intervención psicoeducativa en la mejora del conocimiento de los familiares sobre la esquizofrenia y la reducción de nuevas hospitalizaciones. *European Psychiatry (Ed. Española)*, 9(2), 117–122. <https://doi.org/10.1017/S1134066500007244>

- Chamberlain, R., & Rapp, C. A. (1991). A decade of case management: a methodological review of outcome research. *Community Mental Health Journal*, 27(3), 171–188. <https://doi.org/10.1007/BF00752419>
- Chawla, K., Bell, M., & Chawla, B. (2017). Long Acting Injectable versus Oral Antipsychotics in Reducing Hospitalization Outcomes in Schizophrenia: A Mirror-Image Study. *International Journal of Emergency Mental Health and Human Resilience*, 19(4), 377. <https://doi.org/10.4172/1522-4821.1000377>
- Chen, A. T., & Nasrallah, H. A. (2019). Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 208, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.009>
- Chien, W. T., Mui, J. H. C., Cheung, E. F. C., & Gray, R. (2015). Effects of motivational interviewing-based adherence therapy for schizophrenia spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 270. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0785-z>
- Cid L, F., & Cavieres F, A. (2013). Efecto del Programa Psicoeducativo ProFamilie en el grado de sobrecarga y síntomas psíquicos en familiares cuidadores de personas enfermas de esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 51(2), 102–109. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272013000200003>
- Ciudad, A., San, L., Bernardo, M., Olivares, J. M., Polavieja, P., Valladares, A., & Gilaberte, I. (2012). Relapse and therapeutic interventions in a 1-year observational cohort study of nonadherent outpatients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 36(2), 245–250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.10.014>
- Coles, B. A. (2018). Intensive Case Management for Severe Mental Illness. *Issues in Mental Health Nursing*, 39(2), 195–197. <https://doi.org/10.1080/01612840.2017.1355184>
- Corigliano, V., Comparelli, A., Mancinelli, I., Montalbani, B., Lamis, D. A., De Carolis, A., Erbuto, D., Girardi, P., & Pompili, M. (2018). Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics Improve Negative Symptoms and Suicidal Ideation in Recent Diagnosed Schizophrenia Patients: A 1-Year Follow-up Pilot Study. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2018, 4834135. <https://doi.org/10.1155/2018/4834135>
- Correll, C. U., Citrome, L., Haddad, P. M., Lauriello, J., Olfson, M., Calloway, S. M., & Kane, J. M. (2016). The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in

- Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(suppl 3), 1–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimon, J. M., Arrojo, M., Bravo-Ortiz, M. F., Cabrera-Cifuentes, A., Carretero-Román, J., Franco-Martín, M. A., García-Portilla, P., Haro, J. M., Olivares, J. M., Penadés, R., Del Pino-Montes, J., Sanjuán, J., & Arango, C. (2017). Effectiveness, efficiency and efficacy in the multidimensional treatment of schizophrenia: Rethinking project. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 10(1), 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.001>
- De Hert, M., Correll, C. U., & Cohen, D. (2010). Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophrenia Research*, 117(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.029>
- Díaz-Fernández, Silvia, Frías-Ortiz, D. F., & Fernández-Miranda, J. J. (2019). Mirror image study (10 years of follow-up and 10 of standard pre-treatment) of psychiatric hospitalizations of patients with severe schizophrenia treated in a community-based, case-managed programme. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, xx. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.04.004>
- Díaz-Fernández, Sylvia, Frías-Ortiz, D. F., & Fernández-Miranda, J. J. (2020). Suicide attempts in people with schizophrenia before and after participating in an intensive case managed community program: A 20-year follow-up. *Psychiatry Research*, 287,112479. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112479>
- Dieterich, M., Irving, C. B., Bergman, H., Khokhar, M. A., Park, B., & Marshall, M. (2017). Intensive case management for severe mental illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*,1 (1), CD007906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub3>
- Dieterich, M., Irving, C. B., Park, B., & Marshall, M. (2010). Intensive case management for severe mental illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(10), CD007906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub2>
- Fernández-Miranda, J J, Díaz-Fernández, S., & López-Muñoz, F. (2020). High Doses of Second-Generation Long-Acting Antipsychotics in The Treatment of Patients with Severe Resistant Schizophrenia: A Six-Year Mirror-Image Study. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 335–345. <https://doi.org/10.5455/PCP.20201011042823>
- Fernández-Miranda, Juan J., Caramés-García, V., & Sánchez-García, A. (2015).

- Effectiveness, good tolerability, and high compliance of doses of risperidone long-acting injectable higher than 75 mg in people with severe schizophrenia: A 3-year follow-up. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(6), 630–634. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000400>
- Fernández-Miranda, Juan J., & Díaz-Fernández, S. (2017). Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 32(1), 6–12. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000151>
- Fernández-Miranda, Juan J., Díaz-Fernández, S., & López-Muñoz, F. (2021). Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotic Treatment for People With Severe Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 209(5), 330–335. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001299>
- Figueira, M. L., & Brissos, S. (2011). Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(2), 91–99. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283438119>
- Fleischhacker, W. W., Kane, J. M., Geier, J., Karayal, O., Kolluri, S., Eng, S. M., Reynolds, R. F., & Strom, B. L. (2014). Completed and attempted suicides among 18,154 subjects with schizophrenia included in a large simple trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(3), e184-90. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08563>
- Franck, N. (2016). [How to involve patients with schizophrenia in their treatment using psychoeducation]. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, 45(9), 742–748. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.012>
- Fuller-Thomson, E., & Hollister, B. (2016). Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2016, 3165243. <https://doi.org/10.1155/2016/3165243>
- Fusar-Poli, P., Kempton, M. J., & Rosenheck, R. A. (2013). Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 57–66. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835b091f>
- García-Pérez, L., Linertová, R., Serrano-Pérez, P., Trujillo-Martín, M., Rodríguez-Rodríguez, L., Valcárcel-Nazco, C., & Del Pino-Sedeño, T. (2020). Interventions to improve medication adherence in mental health: the update of a systematic review of cost-effectiveness. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 24(4),

- 416–427. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1782434>
- Gisbert, C., & others. (2002). Rehabilitación psicosocial del trastorno mental severo: situación actual y recomendaciones. *Cuadernos Técnicos*, 6, 117. <http://aen.es/wp-content/uploads/2009/04/CTecnicos6.pdf>
- Goldman, H. H., Gattozzi, A. A., & Taube, C. A. (1981). Defining and counting the chronically mentally ill. *Hospital & Community Psychiatry*, 32(1), 21–27. <https://doi.org/10.1176/ps.32.1.21>
- González-Rodríguez, A., Catalán, R., Penadés, R., Garcia-Rizo, C., Bioque, M., Parellada, E., & Bernardo, M. (2015). Profile of paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable in the management of schizophrenia: long-term safety, efficacy, and patient acceptability - a review. *Patient Preference and Adherence*, 9, 695–706. <https://doi.org/10.2147/PPA.S63948>
- Gorey, K. M., Leslie, D. R., Morris, T., Carruthers, W. V, John, L., & Chacko, J. (1998). Effectiveness of case management with severely and persistently mentally ill people. *Community Mental Health Journal*, 34(3), 241–250. <https://doi.org/10.1023/a:1018761623212>
- Greene, M., Yan, T., Chang, E., Hartry, A., Touya, M., & Broder, M. S. (2018). Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Journal of Medical Economics*, 21(2), 127–134. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1379412>
- Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave. (2009). Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el trastorno mental grave. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, *Guías de práctica clínica en el SNS / Ministerio de Sanidad y Política Social ; 2007-05*. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_453_TMG_ICS_resum.pdf
- Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Mental. (2005). *Programa de atención a personas con trastorno mental grave*. Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA).
- Haddad, P. M., Kishimoto, T., Correll, C. U., & Kane, J. M. (2015). Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(3), 216–221. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000160>
- Haracz, K., & Ashby, S. (2019). Social skills training shows comparable effectiveness

- with other interventions, including medications, for reducing negative symptoms in people with psychotic disorders. *Australian Occupational Therapy Journal*, 66(1), 121–122. <https://doi.org/10.1111/1440-1630.12545>
- Harmanci, P., & Budak, F. K. (2021). The Effect of Psychoeducation Based on Motivational Interview Techniques on Medication Adherence, Hope, and Psychological Well-Being in Schizophrenia Patients. *Clinical Nursing Research*, 10547738211046438. <https://doi.org/10.1177/10547738211046438>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H.-J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 187, 9–20. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.1.9>
- Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2005). Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 73(2–3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.015>
- Hesse, K., & Klingberg, S. (2018). [Psychosis: Cognitive Behavioral Treatment Strategies]. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 68(11), 481–494. <https://doi.org/10.1055/a-0645-0704>
- Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K. J., Diez, T., Granström, O., & De Hert, M. (2013). Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 3(4), 200–218. <https://doi.org/10.1177/2045125312474019>
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 81–90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Huang, C.-Y., Fang, S.-C., & Shao, Y.-H. J. (2021). Comparison of Long-Acting

- Injectable Antipsychotics With Oral Antipsychotics and Suicide and All-Cause Mortality in Patients With Newly Diagnosed Schizophrenia. *JAMA Network Open*, 4(5), e218810. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8810>
- Hudon, C., Chouinard, M.-C., Lambert, M., Diadiou, F., Bouliane, D., & Beaudin, J. (2017). Key factors of case management interventions for frequent users of healthcare services: a thematic analysis review. *BMJ Open*, 7(10), e017762. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017762>
- Hui, C., Honer, W. G., Lee, E., Chang, W. C., Chan, S., Chen, E., Pang, E., Lui, S., Chung, D., Yeung, W. S., Ng, R., Lo, W., Jones, P. B., Sham, P., & Chen, E. (2018). Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *The Lancet Psychiatry*, 5(5), 432–442. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30090-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30090-7)
- Hui, C., Poon, V., Ko, W. T., Miao, H. Y., Chang, W. C., Lee, E., Chan, S., Lin, J., & Chen, E. (2016). Risk factors for antipsychotic medication non-adherence behaviors and attitudes in adult-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 174(1–3), 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.026>
- Hunt, G. E., Siegfried, N., Morley, K., Brooke-Sumner, C., & Cleary, M. (2019). Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD001088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001088.pub4>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jäger, M., Riedel, M., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R., Seemüller, F., Messer, T., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L. G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Kühn, K.-U., Lemke, M. R., Rütger, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Bottlender, R., & Möller, H.-J. (2010). Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.002>
- Jann, M. W., & Penzak, S. R. (2018). Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. *CNS Drugs*, 32(3),

241–257. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0508-6>

- Johnson, S., Leese, M., Brooks, L., Clarkson, P., Guite, H., Thornicroft, G., Holloway, F., & Wykes, T. (1998). Frequency and predictors of adverse events. PRiSM Psychosis Study. 3. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *173*, 376–384. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.5.376>
- Kane, J. M., Kishimoto, T., Correll, C. U., Kishimoto T, C. C. K. J., Kane, J. M., Kishimoto, T., & Correll, C. U. (2013). Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *12*(3), 216–226. <https://doi.org/10.1002/wps.20060>
- Kanter, J. (1989). Clinical case management: definition, principles, components. *Hospital & Community Psychiatry*, *40*(4), 361–368. <https://doi.org/10.1176/ps.40.4.361>
- Kasckow, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, *25*(2), 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>
- Kern, R. S., Glynn, S. M., Horan, W. P., & Marder, S. R. (2009). Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(2), 347–361. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn177>
- Kirson, N. Y., Weiden, P. J., Yermakov, S., Huang, W., Samuelson, T., Offord, S. J., Greenberg, P. E., & Wong, B. J. O. (2013). Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(6), 568–575. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08167>
- Kishi, T., Matsunaga, S., & Iwata, N. (2016). Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(6), 1438–1445. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw043>
- Kishimoto, T., Hagi, K., Kurokawa, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2021). 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. *The Lancet. Psychiatry*, *8*(5), 387–404. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00039-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00039-0)
- Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review

- and meta-analysis of mirror-image studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(10), 957–965. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08440>
- Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M., Borenstein, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2014). Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 192–213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>
- Lafeuille, M.-H., Laliberté-Auger, F., Lefebvre, P., Frois, C., Fastenau, J., & Duh, M. S. (2013). Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. *BMC Psychiatry*, 13(1), 221. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-221>
- Lamb, H. R. (1980). Therapist-Case Managers: More Than Brokers of Services. *Psychiatric Services*, 31(11), 762–764. <https://doi.org/10.1176/ps.31.11.762>
- Leal, M. I., Sales, R., Ibáñez, E., Giner, J., & Leal, C. (2008). Valoración de la sobrecarga en cuidadores informales de pacientes con esquizofrenia antes y después de un programa psicoeducativo. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 36(2), 63–69.
- Leucht, C., Heres, S., Kane, J. M., Kissling, W., Davis, J. M., & Leucht, S. (2011). Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.020>
- Limosin, F., Loze, J.-Y., Philippe, A., Casadebaig, F., & Rouillon, F. (2007). Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 94(1–3), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.031>
- Lin, D., Thompson-Leduc, P., Ghelerter, I., Nguyen, H., Lafeuille, M.-H., Benson, C., Mavros, P., & Lefebvre, P. (2021). Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 35(5), 469–481. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00815-y>
- Ljungdalh, P. M. M. (2017). Non-adherence to pharmacological treatment in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders – An updated systematic literature review. *The European Journal of Psychiatry*, 31(4), 172–186. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2017.08.001>

- López-Muñoz, F., Rubio, G., Molina, J. D., Shen, W. W., Pérez-Nieto, M. A., Moreno, R., Huelves, L., Noriega, C., García-García, P., & Alamo, C. (2013). Mapping the scientific research on atypical antipsychotic drugs in Spain: a bibliometric assessment. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, *41*(6), 349–360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24203507>
- López-Muñoz, F., Sanz-Fuentenebro, J., Rubio, G., García-García, P., & Álamo, C. (2015). Quo Vadis Clozapine? A Bibliometric Study of 45 Years of Research in International Context. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(9), 23012–23034. <https://doi.org/10.3390/ijms160923012>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., Shinfuku, N., Pae, C. U., Castle, D. J., Chung, A. K., Sim, K., & Álamo, C. (2014). A Bibliometric Study on Second-generation Antipsychotic Drugs in the Asia-Pacific Region. *Journal of Experimental and Clinical Medicine (Taiwan)*, *6*(4), 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2014.06.001>
- López-Muñoz, F., Tracy, D. K., Povedano-Montero, F. J., Breedvelt, J., García-Pacios, J., Fernández-Martín, M. P., Rubio, G., & Álamo, C. (2019). Trends in the scientific literature on atypical antipsychotic drugs in the United Kingdom: a bibliometric study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *9*, 2045125318820207. <https://doi.org/10.1177/2045125318820207>
- Marcus, S. C., Zummo, J., Pettit, A. R., Stoddard, J., & Doshi, J. A. (2015). Antipsychotic Adherence and Rehospitalization in Schizophrenia Patients Receiving Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotics Following Hospital Discharge. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, *21*(9), 754–769. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.9.754>
- Marshall, M., & Lockwood, A. (2000). Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD001089. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001089>
- Marshall, M. (2008). What have we learnt from 40 years of research on Intensive Case Management? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, *17*(2), 106–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589624>
- Marshall, M., Bond, G., Stein, L. I., Shepherd, G., McGrew, J., Hoult, J., Rosen, A., Huxley, P., Diamond, R. J., Warner, R., Olsen, M., Latimer, E., Goering, P., Craig, T. K., Meisler, N., & Test, M. A. (1999). PRiSM Psychosis Study. Design limitations, questionable conclusions. *British Journal of Psychiatry*, *175*(6), 501–

503. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.501>
- Marshall, M., A., Lockwood, A., & Green, R. (2011). Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD000050. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000050.pub2>
- Masand, P. S., Roca, M., Turner, M. S., & Kane, J. M. (2009). Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 11(4), 147–154. <https://doi.org/10.4088/PCC.08r00612>
- McFarlane, W. R. (1994). Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *New Directions for Mental Health Services*, (62), 13–22. <https://doi.org/10.1002/yd.23319946204>
- McFarlane, W. R. (2016). Family Interventions for Schizophrenia and the Psychoses: A Review. *Family Process*, 55(3), 460–482. <https://doi.org/10.1111/famp.12235>
- McGrew, J. H., Pescosolido, B., & Wright, E. (2003). Case managers' perspectives on critical ingredients of assertive community treatment and on its implementation. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 54(3), 370–376. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.3.370>
- Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. (2018). *Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª Revisión. Modificación Clínica. CIE-10-ES. Tomo I: Diagnósticos*. https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2018_diag_pdf_20180202.pdf
- Ministry of Health Social Services and Equality of Spain. (2011). Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2009-2013. *Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad Centro de Publicaciones*. <https://doi.org/Depósito Legal: A V-8-2011>
- Misawa, F., Kishimoto, T., Hagi, K., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2016). Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophrenia Research*, 176(2–3), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.018>
- Miyamoto, S., & Wolfgang Fleischhacker, W. (2017). The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 4(2), 117–126. <https://doi.org/10.1007/s40501-017-0115-z>
- Modestin, J., Pian, D. D., & Agarwalla, P. (2005). Clozapine Diminishes Suicidal

- Behavior. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(04), 534–538.
<https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0418>
- Moncrieff, J., Crellin, N. E., Long, M. A., Cooper, R. E., & Stockmann, T. (2020). Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 225, 47–54.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.035>
- Montemagni, C., Frieri, T., & Rocca, P. (2016). Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 917–929.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S88632>
- Montross, L. P., Zisook, S., & Kasckow, J. (2005). Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 17(3), 173–182. <https://doi.org/10.1080/10401230591002156>
- Morin, L., & Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 100.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Moritz, S., Klein, J. P., Lysaker, P. H., & Mehl, S. (2019). Metacognitive and cognitive-behavioral interventions for psychosis: new developments . *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), 309–317. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/smoritz>
- Mueser, K. T., Bond, G. R., Drake, R. E., & Resnick, S. G. (1998). Models of community care for severe mental illness: a review of research on case management. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 37–74.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033314>
- Mueser, K. T., Deavers, F., Penn, D. L., & Cassisi, J. E. (2013). Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(1), 465–497.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620>
- Mueser, K. T., Pratt, S. I., Bartels, S. J., Swain, K., Forester, B., Cather, C., & Feldman, J. (2010). Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(4), 561–573. <https://doi.org/10.1037/a0019629>
- Munday, J., Greene, M., Chang, E., Hartry, A., Yan, T., & Broder, M. S. (2019). Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower

- hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. *Current Medical Research and Opinion*, 35(7), 1231–1239. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1571295>
- Nasrallah, H. A. (2018). Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. *Schizophrenia Research*, 197(2018), 69–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.004>
- Nasrallah, H. A., Targum, S. D., Tandon, R., McCombs, J. S., & Ross, R. (2005). Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 56(3), 273–282. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.3.273>
- National Institute of Mental Health. (1987). Towards a model for a comprehensive community based mental health system. *Washington DC: National Institute of Mental Health*.
- Nijman, S. A., Veling, W., van der Stouwe, E. C. D., & Pijnenborg, G. H. M. (2020). Social Cognition Training for People With a Psychotic Disorder: A Network Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1086–1103. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa023>
- Novick, D., Haro, J. M., Suarez, D., Perez, V., Dittmann, R. W., & Haddad, P. M. (2010). Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 176(2–3), 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004>
- Olivares, J. M., Sermon, J., Hemels, M., & Schreiner, A. (2013). Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Annals of General Psychiatry*, 12(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-12-32>
- Pahwa, R., Bromley, E., Brekke, B., Gabrielian, S., Braslow, J. T., & Brekke, J. S. (2014). Relationship of Community Integration of Persons With Severe Mental Illness and Mental Health Service Intensity. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 65(6), 822–825. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300233>
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 247–253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Lasalvia, A., & Leese, M. (2006). Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental

- health service interventions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *41*(6), 457–463. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Park, S.-C., Choi, M. Y., Choi, J., Park, E., Tchoe, H. J., Suh, J. K., Kim, Y. H., Won, S. H., Chung, Y.-C., Bae, K.-Y., Lee, S.-K., Park, C. M., & Lee, S.-H. (2018). Comparative Efficacy and Safety of Long-acting Injectable and Oral Second-generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience : The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, *16*(4), 361–375. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.4.361>
- Pascual Pastor, F., Fernández Miranda, J. J., Díaz Fernández, S., & Sala Añó, C. (2017). *Comorbilidad psiquiátrica en adicciones. Concepto, epidemiología y diagnóstico. Marco general de tratamiento. Guías clínicas basadas en la evidencia científica.*
- Pharoah, F., Mari, J., Rathbone, J., & Wong, W. (2010). Family intervention for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD000088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000088.pub2>
- Pilon, D., Tandon, N., Lafeuille, M.-H., Kamstra, R., Emond, B., Lefebvre, P., & Joshi, K. (2017). Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Spending in Medicaid Beneficiaries Initiating Second-generation Long-acting Injectable Agents Versus Oral Atypical Antipsychotics. *Clinical Therapeutics*, *39*(10), 1972-1985.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.08.008>
- Pinikahana, J., Happell, B., & Keks, N. A. (2003). Suicide and schizophrenia: A review of literature for the decade (1990-1999) and implications for mental health nursing. *Issues in Mental Health Nursing*, *24*(1), 27–43. <https://doi.org/10.1080/01612840305305>
- Pompili, M., Amador, X. F., Girardi, P., Harkavy-Friedman, J., Harrow, M., Kaplan, K., Krausz, M., Lester, D., Meltzer, H. Y., Modestin, J., Montross, L. P., Bo Mortensen, P., Munk-Jørgensen, P., Nielsen, J., Nordentoft, M., Saarinen, P. I., Zisook, S., Wilson, S. T., & Tatarelli, R. (2007). Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Annals of General Psychiatry*, *6*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-6-10>
- Pompili, M., Orsolini, L., Lamis, D. A., Goldsmith, D. R., Nardella, A., Falcone, G., Corigliano, V., Luciano, M., & Fiorillo, A. (2017). Suicide Prevention in Schizophrenia: Do Long-Acting Injectable Antipsychotics (LAIs) have a Role? *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, *16*(4), 454–462.

<https://doi.org/10.2174/1871527316666170223163629>

- Popovic, D., Benabarre, A., Crespo, J. M., Goikolea, J. M., González-Pinto, A., Gutiérrez-Rojas, L., Montes, J. M., Vieta, E., Popovic D, Benabarre A, Jm, C., Jm, González-Pinto, G., Gutiérrez-Rojas L, Jm, M., & Vieta E. (2014). Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(6), 418–426. <https://doi.org/10.1111/acps.12332>
- Ran, M.-S., Chan, C. L.-W., Ng, S.-M., Guo, L.-T., & Xiang, M.-Z. (2015). The effectiveness of psychoeducational family intervention for patients with schizophrenia in a 14-year follow-up study in a Chinese rural area. *Psychological Medicine*, *45*(10), 2197–2204. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000197>
- Rapp, C. A. (1993). Theory, principles, and methods of the strengths model of case management. In M. Harris & H. C. Bergman (Eds.), *In Case management for mentally ill patients: Theory and practice*. (pp. 143–164). Harwood Academic Publishers/Gordon.
- Reimer, J., Kuhn, J., Wietfeld, R., Janetzky, W., & Leopold, K. (2019). [Motivational interviewing: A possibility for doctor-patient communication in schizophrenia?]. *Der Nervenarzt*, *90* (11), 1144–1153. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0702-x>
- Rössler, W. (2006). Psychiatric rehabilitation today: an overview. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *5*(3), 151–157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139342>
- Roy, A., & Pompili, M. (2009). Management of Schizophrenia with Suicide Risk. *Psychiatric Clinics of North America*, *32*(4), 863–883. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.08.005>
- Ruggeri, M., & Tansella, M. (2008). Case management or assertive community treatment: are they really alternative approaches? *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, *17*(2), 93–98. <https://doi.org/10.1017/S1121189X0000275X>
- Saiz Ruiz, J., Bobes García, J., Vallejo Ruiloba, J., Giner Ubago, J., & García-Portilla González, M. (2008). Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp. Psiquiatr*, *36* (5), 251-264
- Salyers, M. P., & Tsemberis, S. (2007). ACT and recovery: integrating evidence-based practice and recovery orientation on assertive community treatment teams. *Community Mental Health Journal*, *43*(6), 619–641. <https://doi.org/10.1007/s10597-007-9088-5>

- San, L., Bernardo, M., Gómez, A., & Peña, M. (2013). Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *17*(1), 2–9. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.687452>
- Sashidharan, S. P., Smyth, M., & Owen, A. (1999). PRiSM Psychosis Study. Thro'a glass darkly: a distorted appraisal of community care. *British Journal of Psychiatry*, *175*(6), 504–507. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.504>
- Savitz, A. J., Xu, H., Gopal, S., Nuamah, I., Ravenstijn, P., Janik, A., Schotte, A., Hough, D., & Fleischhacker, W. W. (2016). Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(7), pyw018. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw018>
- Schinnar, A. P., Rothbard, A. B., Kanter, R., & Yoon Soo Jung. (1990). An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *American Journal of Psychiatry*, *147*(12), 1602–1608. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.12.1602>
- Schöttle, D., Janetzky, W., Luedecke, D., Beck, E., Correll, C. U., & Wiedemann, K. (2020). The use of long-acting Aripiprazole in a multi-center, prospective, uncontrolled, open-label, cohort study in Germany: a report on global assessment of functioning and the WHO wellbeing index. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02488-1>
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). (2018). *Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el SSPA. Metodología y procedimientos de trabajo*. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.
- Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. (2013). *Gestión de Casos en Salud Mental*. Dirección Regional de Salud Mental. Dirección General de Atención Sanitaria y Calidad. Servicio de Salud de Castilla-la Mancha.
- Shrivastava, A., Johnston, M., Shah, N., & Bureau, Y. (2010). Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters. *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(2), 120–126. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328336662e>
- Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., & Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *209*(5), 385–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>

- Solomon, P. (1992). The efficacy of case management services for severely mentally disabled clients. *Community Mental Health Journal*, 28(3), 163–180. <https://doi.org/10.1007/BF00756815>
- Stein, L. I., & Test, M. A. (1980). Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Archives of General Psychiatry*, 37(4), 392–397. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780170034003>
- Swartz, M. S., Perkins, D. O., Stroup, T. S., Davis, S. M., Capuano, G., Rosenheck, R. A., Reimherr, F., McGee, M. F., Keefe, R. S. E., McEvoy, J. P., Hsiao, J. K., Lieberman, J. A., & CATIE Investigators. (2007). Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *The American Journal of Psychiatry*, 164(3), 428–436. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.428>
- Taipale, H., Mehtälä, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study With 20-Year Follow-up. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1381–1387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>
- Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 197(2018), 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 122(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.025>
- Tandon R, J. M. (2003). Suicidal behavior in schizophrenia: diagnosis, neurobiology, and treatment implications. *Curr Opin Psychiatry*, 16, 193–197.
- Taylor, D. M., Sparshatt, A., O’Hagan, M., & Dzahini, O. (2016). Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 37, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.009>
- Thornicroft, G. (1991). The concept of case management for long-term mental illness. *International Review of Psychiatry*, 3(1), 125–132. <https://doi.org/10.3109/09540269109067527>
- Thornicroft, G., Strathdee, G., Phelan, M., Holloway, F., Wykes, T., Dunn, G., McCrone,

- P., Leese, M., Johnson, S., & Szmukler, G. (1998). Rationale and design. PRiSM Psychosis Study I. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *173*(5), 363–370. <https://doi.org/10.1192/bjp.173.5.363>
- Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P. M., Patel, M. X., & Korhonen, P. (2011). A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *168*(6), 603–609. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2017). Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 686–693. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>
- Torrey, E. F. (1986). Continuous treatment teams in the care of the chronic mentally ill. *Hospital & Community Psychiatry*, *37*(12), 1243–1247. <https://doi.org/10.1176/ps.37.12.1243>
- Turner, D. T., McGlanaghy, E., Cuijpers, P., van der Gaag, M., Karyotaki, E., & MacBeth, A. (2018). A Meta-Analysis of Social Skills Training and Related Interventions for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(3), 475–491. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx146>
- Vanderwaal, F. M. (2015). Impact of Motivational Interviewing on Medication Adherence in Schizophrenia. *Issues in Mental Health Nursing*, *36*(11), 900–904. <https://doi.org/10.3109/01612840.2015.1058445>
- Vaskinn, A., Sundet, K., Hultman, C. M., Friis, S., & Andreassen, O. A. (2009). Social problem-solving in high-functioning schizophrenia: specific deficits in sending skills. *Psychiatry Research*, *165*(3), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.009>
- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. P., & Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70 Suppl 4*, 1–46; quiz 47–48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686636>
- Ward, A., Ishak, K., Proskorovsky, I., & Caro, J. (2006). Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for

- hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clinical Therapeutics*, 28(11), 1912–1921. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.002>
- Wittman, L., & Lerner, Y. (1990). Classification system for the chronic mentally ill outpatient. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 27(1), 17–28.
- Xia, J., & Li, C. (2007). Problem solving skills for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(2), CD006365. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006365.pub2>
- Xia, J., Merinder, L. B., & Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011 (6), CD002831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002831.pub2>
- Yanagida, N., Uchino, T., & Uchimura, N. (2017). The Effects of Psychoeducation on Long-term Inpatients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *The Kurume Medical Journal*, 63(3.4), 61–67. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS00011>
- Yildiz, M. (2021). Psychosocial Rehabilitation Interventions in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 58(Suppl 1), S77–S82. <https://doi.org/10.29399/npa.27430>
- Zapata Ospina, J. P., Rangel Martínez-Villalba, A. M., & García Valencia, J. (2015). Psicoeducación en esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(3), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.03.005>
- Ziguras, S. J., & Stuart, G. W. (2000). A Meta-Analysis of the Effectiveness of Mental Health Case Management Over 20 Years. *Psychiatric Services*, 51(11), 1410–1421. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.51.11.1410>

ANEXOS

Anexo 1:

**Resolución y Código de la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación
del Medicamento del Principado de Asturias.**



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

UNIVERSIDAD CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del
Principado de Asturias
C/ Celestino Vilamilich
33003, Oviedo
Tfno: 985 10.79.37/988 10.91.29
e-mail: ceinr_asturias@hca.es

Área Sanitaria

Oviedo, 08 de Junio de 2016

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 88/16, titulado: "RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA EN UN PROGRAMA DE TRASTORNOS MENTALES GRAVES" Investigadores Principales, Dr. Juan José Fernández Miranda y Dra. Silvia Díaz Fernández, De Salud Mental Área V.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emitir su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Maral
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



Anexo 2:

**Autorización del Proyecto de Investigación por la Gerencia del Área Sanitaria V
del Servicio de Salud del Principado de Asturias- SESPA**



Autorización proyecto de investigación

SOLICITUD

Investigador/es: Fernández Miranda Juan José, Díaz Fernández Silvia

Teléfono contacto: 985142483 Correo electrónico: juanjofmiranda@gmail.com

Tutor/ Asesor metodológico:

Título del proyecto de investigación:
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA EN UN PROGRAMA DE TRASTORNOS MENTALES GRAVES

Fecha: 19 de mayo de 2016

REVISIÓN UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

¿Precisa autorización de la Dirección?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
¿Precisa visto Bueno de la Comisión de Investigación?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Se adjunta Acta nº
¿Precisa autorización del Comité Ético de Investigación Clínica en Asturias?	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Se adjunta informe

AUTORIZACIÓN

Leído el proyecto y vistos los informes de la Comisión de investigación y, en su caso, del Comité Ético de Investigación Clínica en Asturias, la Gerencia del Área V /Dirección de Asistencia Sanitaria y Salud Pública del Área V, autoriza la realización del proyecto con las siguientes consideraciones:

Consideraciones:

FIRMAS

 ELABORADO: Fecha: 20/5/2016 Grupo Investigador	SE ADJUNTA Vº Bº correo electrónico REVISADO: Fecha: 6/6/16 Unidad de Investigación D. Patricio Suárez Gil	 AUTORIZADO: Fecha: 5-8-16 Director A. Sanitaria y Salud Pública	 AUTORIZADO: Fecha: 18-8-16 Gerente Área V
--	--	--	---

Anexo 3:
Consentimiento informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad y desarrollos legislativos posteriores (Ley 41/2002 de 14 de Noviembre).

D^o/D^{ña}..... de
..... años de edad y con D.N.I. como paciente, libre y voluntariamente.

MANIFIESTO:

Que, por el Médico Psiquiatra abajo firmante, he sido informada/o, en términos comprensibles, de la enfermedad/trastorno/alteración que presento, de los objetivos terapéuticos y de las alternativas de tratamientos disponibles, de los beneficios esperados, las incomodidades y los riesgos potenciales derivados del mismo, efectos secundarios más importantes y/o habituales así como del carácter voluntario de este tratamiento.

Asimismo he sido informado de los detalles prácticos para el cumplimiento del tratamiento que se me prescribe, incluyendo dosis y horas en que debo realizar las tomas correspondientes y me han respondido a todas las preguntas que he hecho, habiendo entendido y estando satisfecho/a con todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre las mismas.

Para que así conste, OTORGO MI CONSENTIMIENTO firmando el presente documento en

Gijón, a de del 20.....

.....
.....

(Firma del paciente)
Médico)

(Nombre, Apellidos y Firma del
Médico)

En caso de incapacidad legal o imposibilidad manifiesta del paciente: Nombre, Apellidos, D.N.I. y Firma del familiar o allegado:

.....

Anexo 4:
Artículos
(Primera página)

Research Article

Psychosocial and Pharmacological Approaches for Improving Treatment Adherence and Outcomes in People With Severe Schizophrenia: A 10-Year Follow-up

SILVIA DÍAZ-FERNÁNDEZ, MHN
FRANCISCO LÓPEZ-MUÑOZ, PhD
JUAN J. FERNÁNDEZ-MIRANDA, MD, PhD

The objective of this study was to understand the psychosocial and pharmacological approaches linked to better treatment adherence and outcomes (psychiatric hospitalizations, clinical severity, and suicide attempts) among patients with schizophrenia receiving the standard treatment in mental health units (MHUs) compared with patients in a community-based, case-managed program (CMP). An observational, prospective (10 y) study was conducted involving patients with severe schizophrenia (N = 688). The treatment adherence of patients in the CMP was higher than among those in the MHUs (12.2% vs. 84.3% abandoning treatment; $P < 0.0001$). Hospital admissions and suicide attempts were significantly lower among those treated in the CMP than among those receiving standard care in the MHUs ($P < 0.001$). Scores on the clinical severity scale decreased significantly more in the group in the CMP than in the group in the MHUs ($P < 0.005$). Treatment with long-acting injectable antipsychotic medication was closely linked with higher treatment retention ($P < 0.001$) and fewer hospital admissions and suicide attempts compared with treatment with oral antipsychotics in both patient groups, with the effect greater in the group in the CMP ($P < 0.001$). We highlight how patients with severe schizophrenia treated in a CMP with integrated treatment showed a higher retention rate, fewer psychiatric hospital admissions and suicide attempts, and less clinical severity compared with those receiving standard treatment in MHUs. Treatment with long-acting antipsychotics was also clearly related to these outcomes. A combination of intensive case-managed integrated treatment and treatment with long-acting antipsychotic medication facilitated the achievement of clinical and rehabilitation goals in patients with schizophrenia with severe symptoms and impairment

compared with standard care and treatment with oral antipsychotics.
(*Journal of Psychiatric Practice* 2021;27:417–426)

KEY WORDS: schizophrenia, case management, antipsychotic, long-acting injectable antipsychotic, adherence, hospitalization, suicide

Lack of adherence to treatment among patients diagnosed with schizophrenia hinders remission of symptoms and recovery.^{1–4} Several factors may affect adherence in this population of patients, including those related to general treatment (eg, community or hospital based, intensity of care)^{1,4,5} as well as those related specifically to antipsychotic (AP) medications (eg, lack of efficacy, adverse effects, route of administration, treatment duration).^{6–10} Poor treatment

DÍAZ-FERNÁNDEZ: Asturian Mental Health Service Área V - Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Gijón, Spain; Faculty of Health Sciences, University Camilo José Cela, Madrid, Spain; and Asturian Institute on Health Research (ISPA), Oviedo, Spain; LÓPEZ-MUÑOZ: Faculty of Health Sciences, University Camilo José Cela, Madrid, Spain; Neuropsychopharmacology Unit, Hospital 12 de Octubre Research Institute (i+12), Madrid, Spain; Portuguese Institute of Neuropsychology and Cognitive and Behavioural Neurosciences (INPP), Portuguese University, Porto, Portugal; Thematic Network for Cooperative Health Research (RETICS), Addictive Disorders Network, Health Institute Carlos III, MICINN and FEDER, Madrid, Spain; FERNÁNDEZ-MIRANDA: Asturian Mental Health Service Área V - Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Gijón, Spain; Asturian Institute on Health Research (ISPA), Oviedo, Spain

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Please send correspondence to: Silvia Díaz-Fernández, MHN, Centro de Tratamiento Integral, AGCSM-HUCAB, SESPA - Asturian Mental Health Service, C/Alava s.n., Gijón 33211, Spain (e-mail: marmotilla22@gmail.com).

The authors declare no conflicts of interest.

DOI: 10.1097/PRA.0000000000000581



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Estudio en imagen en espejo (10 años de seguimiento y 10 de pretratamiento estándar) de ingresos hospitalarios de personas con esquizofrenia grave en un programa comunitario con gestión de casos

Silvia Díaz-Fernández^{a,b}, Danny Francisco Frías-Ortiz^a y Juan José Fernández-Miranda^{a,*}

^a Centro de Tratamiento Integral, Área de Gestión Clínica de Salud Mental V, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Servicio de Salud del Principado de Asturias-SESPA, Gijón, España

^b Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela, Madrid, España

Recibido el 9 de septiembre de 2018; aceptado el 28 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Esquizofrenia;
Adherencia al
tratamiento;
Hospitalización;
Gestión de casos;
Antipsicóticos

Resumen

Objetivos: Conocer los ingresos en una unidad hospitalaria de psiquiatría de pacientes con esquizofrenia grave antes (tratamiento estándar en CSM) y después de su incorporación a un programa comunitario, integral y con gestión de casos. También la influencia de la medicación antipsicótica (oral o inyectable de larga duración) en ello.

Método: Estudio observacional, en espejo, de 10 años de seguimiento y 10 retrospectivos (-pretratamiento: estándar) de pacientes con esquizofrenia grave en un programa comunitario, de tratamiento farmacológico y psicossocial integrado y con gestión de casos intensiva (n = 344). Se registraron los motivos de alta en el programa y los ingresos hospitalarios (y si eran involuntarios) 10 años antes y durante el tratamiento. También los antipsicóticos utilizados.

Resultados: La retención conseguida en el programa fue elevada: a los 10 años solo el 12,2% de los pacientes fueron altas voluntarias, frente a al 84,3% que lo habían sido en algún momento en el tratamiento estándar previo. El porcentaje de pacientes con ingresos hospitalarios y su número disminuyeron drásticamente tras la incorporación al programa (p < 0,0001), así como su involuntariedad (p < 0,0001). El hecho de estar con medicación antipsicótica inyectable de larga duración se relacionó estos resultados (p < 0,0001).

Conclusiones: La incorporación de pacientes con esquizofrenia grave a un programa integral, de base comunitaria y con gestión de casos intensiva consiguió una elevada retención en el tratamiento, y fue efectivo para disminuir drásticamente las hospitalizaciones por recaídas, comparado con el tratamiento estándar previo en CSM. El tratamiento con antipsicóticos inyectables de larga duración se relacionó con estos resultados.

© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjofmiranda@gmail.com (J.J. Fernández-Miranda).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.04.004>

1888-9891/© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Díaz-Fernández S, et al. Estudio en imagen en espejo (10 años de seguimiento y 10 de pretratamiento estándar) de ingresos hospitalarios de personas con esquizofrenia grave en un programa comunitario con gestión de casos. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.04.004>

Descargado para Anonymous User (iva) en Gobierno del Principado de Asturias Consejería de Sanidad de ClinicalKey.es por Elsevier en junio 09, 2019.
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Suicide attempts in people with schizophrenia before and after participating in an intensive case managed community program: A 20-year follow-up

Sylvia Díaz-Fernández^{a,b}, Danny F Frías-Ortiz^{a,b}, Juan J. Fernández-Miranda^{a,b,*}^a Centro de Tratamiento Integral-AGC SM-HUCAB-SESAuturian Mental Health Service, Gijón, Spain^b Health Sciences Dr. Cayetano J Cela University, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Schizophrenia
Suicide
Case management
Antipsychotics
Clinical severity
Treatment adherence
Follow-up
Mirror-image study

ABSTRACT

Lack of treatment compliance in patients with schizophrenia is a risk factor that leads to illness-relapse, hospitalization and potentially strengthens suicidal behavior. The purpose of this investigation was to assess treatment adherence, reasons for treatment discharge, suicidal behaviour and impact of route of antipsychotics administration in a group of patients with schizophrenia treated in a comprehensive, community-based, intensive case managed program for people with severe mental illness. And to compare it to previous standard treatment received in mental health units (MHU).

An observational, longitudinal, mirror-image study of patients with severe schizophrenia ($N = 344$) was carried out ten years of follow-up (Program) and ten years retrospective (MHU).

Reasons for treatment discharge, suicide attempts and antipsychotic (AP) medication were recorded. Treatment adherence during the Program was higher than in MHU (abandonment of treatment: 12.2% vs. 84.3% of patients). Forty patients died during follow-up, five of them due to suicide. Suicidal attempts significantly decreased during Program treatment compared to the standard one (7.6% vs. 38.9% of patients). Long-acting injectable (LAI) AP medication was significantly related to this outcome. A combination of intensive case-managed and LAIAP treatment helped to improve compliance and to reduce suicidal behavior compared to standard treatment in patients with severe schizophrenia.

1. Introduction

Case management is an important component of the services provided to patients with severe mental illness which has been successful in the reduction of clinical severity, duration and number of hospitalizations, and improvement of social functioning of patients (Mueser et al., 1998, 2010). Intensive Case Management (ICM) is a community-based package of care aiming to provide long-term care for severely mentally-ill people who do not require immediate admission, and evolved from two original community models of care: Assertive Community Treatment (ACT) and Case Management (CM). ICM emphasizes the importance of small caseload (fewer than 20) and high-intensity input. However, the debate about its effectiveness and superiority over other treatment models and standard treatment remains open (Cressel et al., 1995; Dieterich et al., 2017). When ICM was compared with standard care for the outcome service use, ICM slightly reduced the number of days in hospital per month and reduced the number of people leaving treatment. Yet, the evidence showed that ICM may make little or no difference in reducing death by suicide (Dieterich et al.,

2017).

Preventing suicidal behaviour is a priority in these programs, and it is regarded as one of the most common indicators of program's effectiveness (UK700 Group, 2000; Dieterich et al., 2017). Case management (CM) programs can have a direct impact on the prevention of suicide, since they help to improve adherence and to decrease relapses (Dieterich et al., 2017; Meltzer et al., 2003). An integrated approach within ICM uses several psychosocial modalities and medications and is regarded as standard practice in treating patients with schizophrenia (DeLeo, 2003; Mueser et al., 2013). In order to achieve clinical and functional objectives with patients who have severe schizophrenia it is necessary to reach high adherence to treatment and to provide a comprehensive treatment that ensures continuity of care.

Compared to the general population, people with schizophrenia have an 8.5 times greater risk of suicide. Between 20–50% have a history of suicide attempts and 4–13% eventually commit suicide (Montross et al., 2005; Palmer et al., 2005; Hor and Tylor, 2010; Limosin et al., 2007; Fleishhacker et al., 2014). Suicide risk factors include the presence of previous attempts and high illness severity

* Corresponding author at: Centro de Tratamiento Integral Auturian Health Service-SESPA, Mental Health AGC SM-V, C/ Alava s.n. 33211. Gijón-Spain.
E-mail address: juanjofernandez@gmail.com (J.J. Fernández-Miranda).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112479>

Received 30 December 2018; Received in revised form 9 July 2019; Accepted 9 July 2019
Available online 10 July 2019

0165-1781/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Oral Versus Long-Acting Injectable Antipsychotic Treatment for People With Severe Schizophrenia

A 5-Year Follow-up of Effectiveness

Juan J. Fernández-Miranda, MD, PhD,*†

Silvia Díaz-Fernández, RN,*†‡ and Francisco López-Muñoz, MD, PhD‡§||¶

Abstract: The objective here is to compare the effectiveness of long-acting injectable antipsychotics (LAI-APs) and oral ones (OAPs) in patients with severe (Global Clinical Impression-Severity ≥ 5) schizophrenia ($N = 688$). A 5-year follow-up study has been conducted in patients undergoing standard treatment in mental health units (MHUs) or on a severe mental illness program (SMIP). A total of 8.7% of the patients on the SMIP discontinued treatment, whereas 43.6% did so in MHUs ($p < 0.0001$). In both cases, treatment retention was significantly higher in patients on LAI-APs ($p < 0.001$). Also, hospital admissions were in both cases fewer among those on LAI-APs ($p < 0.001$). There was a significant link between suicide attempts and OAP treatment ($p < 0.01$). Given the relationship between the use of LAI-APs versus oral treatments in achieving higher adherence and less relapses and suicide attempts, the use of second-generation antipsychotics LAIs should be considered more suitable for people with severe schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, treatment adherence, hospitalization, suicide, antipsychotics

(*J Nerv Ment Dis* 2021;209: 330–335)

There is now a debate on the use of oral (OAPs) or long-acting injectable (LAI) antipsychotics (APs) for improving adherence and treatment outcomes in people with schizophrenia (Correll et al., 2016; Kishimoto et al., 2013; Leucht et al., 2011; Nasrallah, 2018). LAI-APs seem to be an effective treatment strategy for improving adherence (Kane et al., 2013; Lai Ming Hui et al., 2016; Novick et al., 2010). In general, the use of second-generation antipsychotics (SGAs) LAIs has already been recommended (Correll et al., 2016; Nasrallah, 2018), although there is still no clear consensus: meta-analyses of randomized clinical trials (RCTs) comparing LAI-APs to OAPs (both SGAs) have provided contrasting results (Brisso et al., 2014; Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013).

The meta-analysis of RCTs lasting at least 12 months and including patients with schizophrenia has shown that LAI-APs are associated with sharp reductions in relapses and dropouts due to a lack of efficacy when compared with OAPs (Leucht et al., 2011; López-Muñoz et al., 2013; Park et al., 2018). These results are not consistent because RCTs are heavily influenced by the biases of the study design (Correll et al.,

2016; Fusar-Poli et al., 2013; Haddad et al., 2015; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2014).

RCTs comparing OAPs and LAI-APs have often failed to show any clear advantages of LAI-APs over OAPs in terms of relapse and/or hospital admission risk. The superior effectiveness of LAI-APs over OAPs is more evident in mirror studies (Chawla et al., 2017; Díaz-Fernández et al., 2019a; Kirson et al., 2013; Kishimoto et al., 2013) and in cohort studies (Leucht et al., 2011; Taipale et al., 2018a; Tiihonen et al., 2017). Furthermore, the greater efficacy of LAI-APs compared with OAPs is often shown in studies lasting more than a year, rather than in the ones lasting less than that time (Leucht et al., 2011; Park et al., 2018). In general, LAI-APs seem to reduce relapses and hospital readmissions.

In general terms, LAI-APs seem to have recorded the highest rates of treatment adherence and relapse and hospital readmissions prevention in schizophrenia patients (Carpenter and Buchanan, 2015; Correll et al., 2016; Díaz-Fernández et al., 2019a; Pilon et al., 2017; Tiihonen et al., 2017). All these have also been revealed in recent bibliometric studies (López-Muñoz et al., 2019, 2014, 2013). An area of interest is whether or not they can indirectly decrease suicide attempts (Corrigiano et al., 2018; Díaz-Fernández et al., 2019b; Pompili et al., 2017).

However, nowadays further research is yet needed to confirm whether LAI-APs (especially SGAs) confer advantages over OAPs in terms of improved adherence, lower risk of hospital admissions, and suicidal behavior among patients in real-world settings, especially for those patients with clinical and functional severity, and a history of abandonment of treatment, both in standard care settings and in specific programs that precisely promote the continuity of care in seriously ill patients. In this sense, studies in routine clinical practice comparing OAPs with LAIs are scarce, and they suffer from short time follow-ups and relatively small samples.

The objective of this study was to compare the effectiveness of LAI-APs with respect to OAPs in terms of adherence to treatment, hospital admissions, and suicide attempts in patients with severe schizophrenia in standard care treatments (in mental health units [MHUs]) and on specific program for people with severe mental illness (SMIP).

METHODS

General Design

A naturalistic, observational, longitudinal (5-year follow-up) study of patients with severe schizophrenia (*ICD-10: F-20*; Global Clinical Impression-Severity [*GCI-S*] ≥ 5) was implemented. The aim was to compare OAP versus LAI-AP treatment in terms of adherence, hospital admissions, and suicidal behavior in patients undergoing standard treatment in MHUs and in a case-managed community-based SMIP, with an integrated psychological and pharmacological intervention. The study was carried out in Gijón (Spain) at the regional mental health service (Servicio de Salud del Principado de Asturias) belonging to the Spanish National Health Service.

The SMIP is based on the principles of community care, with intensive case management (case manager/patient ratio = 1:20) and a multidisciplinary team intervention. It provides a comprehensive range

*Asturian Mental Health Service Área V, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Gijón; †Asturian Institute on Health Research-ISA, Oviedo; ‡Faculty of Health Sciences, University Camilo José Cela, Madrid; §Neuropsychopharmacology Unit, Hospital 12 de Octubre Research Institute, Madrid, Spain; ¶Portuguese Institute of Neuropsychology and Cognitive and Behavioral Neuroscience, Portuguese University, Porto, Portugal; and ¶Thematic Network for Cooperative Health Research, Addictive Disorders Network, Health Institute Carlos III, MICINN and FEDER, Madrid, Spain.

Send reprint requests to Juan J. Fernández-Miranda, MD, PhD, Centro de Tratamiento Integral, Asturian Health Service, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Mental Health AGC-V HUCAB, C/Aleiva, s.n. 33211, Gijón, Spain.

E-mail: juanofmiranda@gmail.com.

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0022-3018/21/20905-0330

DOI: 10.1097/NMD.0000000000001299

