

Adherencia y efectividad de fármacos antipsicóticos de liberación prolongada en el ámbito hospitalario

Kazuhiro Tajima-Pozo

*Médico psiquiatra. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, España
E-mail: kazutajima@hotmail.com*

Sergio Reinoso Barragán

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Mónica Pozuelo Ruiz

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Elia Pérez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Francisco Montañes-Rada

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Unidad de Psiquiatría

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y deteriorante de pacientes jóvenes en la que es fundamental el tratamiento antipsicótico para el control sintomático y de la progresión. La alta tasa de recaídas en estos pacientes (10%) se debe sobre todo al abandono de la medicación, por lo que es necesario encontrar herramientas para aumentar la adherencia. Los antipsicóticos de liberación retardada inyectables (antipsicóticos depot) suponen en los últimos años una alternativa efectiva ya que han demostrado aumentar el cumplimiento terapéutico. *Objetivo:* Evaluación de la efectividad y adherencia del tratamiento farmacológico con antipsicóticos depot en pacientes con trastornos psicóticos. *Metodología:* Se realizó un estudio observacional longitudinal retrospectivo a una población de 89 sujetos del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) con diagnóstico de trastorno psicótico, a los que se les aplicaron diversos antipsicóticos depot desde septiembre de 2015 hasta junio de 2017. Se comparó la incidencia de nuevos eventos sintomáticos -objetivados en forma de visitas a Urgencias e ingresos generales y psiquiátricos- en los meses posteriores al inicio de la toma de los depot (6, 12 y 24 meses) con la incidencia ocurrida en los meses anteriores (6, 12 y 24 meses) en los que tenían su tratamiento habitual. *Resultados:* Se obtiene una reducción significativa del riesgo relativo (RR) de ingresos generales y psiquiátricos con todos los antipsicóticos inyectables utilizados, siendo superior el Palmitato de Paliperidona, que además es el único que reduce el número de visitas a Urgencias generales. Aripiprazol sólo disminuyó el RR de ingresos psiquiátricos. Los antipsicóticos depot aplicados tuvieron una alta adherencia (73%). Entre las causas de no adherencia del tratamiento (23%) la principal es el incumplimiento/abandono de la pauta prescrita. *Conclusión:* Los antipsicóticos depot son una alternativa efectiva de tratamiento al aumentar la adherencia terapéutica en enfermos con trastornos psicóticos, lo cual conlleva una menor incidencia de síntomas y por tanto una menor necesidad de ingresos hospitalarios y visitas a urgencias.

Palabras clave: Esquizofrenia - Antipsicóticos de liberación prolongada - Palmitato de Paliperidona.

TREATMENT ADHERENCE AND EFFECTIVENESS OF EXTENDED-RELEASE ANTIPSYCHOTICS IN A HOSPITAL SETTING

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental disorder that affects young patients in which antipsychotic treatment is essential for symptomatic control and preventing progression. The high rate of relapse in these patients (10%) is mainly due to the abandonment of the medication. It is necessary to find tools to increase adherence. The long acting injectable antipsychotics (depot antipsychotics) represent a useful alternative in the recent years, since there is great evidence that they improve therapeutic compliance. *Objective:* To evaluate the effectiveness and adherence to pharmacological treatment with depot antipsychotics in patients with psychotic disorders. *Methodology:* A retrospective longitudinal observational study was performed on a population of 89 subjects from Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) with psychotic disorders, who received depot antipsychotics since September 2015 until June 2017. The incidences of new symptomatic episodes (assessed as visits to Emergency Department, general hospital admissions and psychiatric admissions) were compared at 6, 12, 24 months before and 6, 12, 14 months after the start of the depot treatment. *Results:* There is a significant reduction in the relative risk of general and psychiatric admissions with all depot antipsychotics. Paliperidone Palmitate is superior to the others, being the only one that reduces the number of visits to general Emergencies. Aripiprazole only decreased the relative risk of psychiatric admissions.

The depot antipsychotics used had a high adherence (73%). Among the causes of non-adherence to treatment (23%), the most important is non-compliance with the prescribed regimen. *Conclusion:* Depot antipsychotics are an effective alternative to improve therapeutic adherence in patients with psychotic disorders, which means a lower incidence of symptoms and lower hospital requirements.

Keywords: Schizophrenia - Long acting antipsychotics - Paliperidone Palmitate.

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta al 1% de la población mundial según datos de la OMS (1). El mayor pico de incidencia se encuentra en la segunda década de la vida (2). Este trastorno incluye una gran variedad de síntomas, que se dividen entre los denominados síntomas positivos (delirios, alucinaciones) y síntomas negativos (déficit cognitivo, aislamiento social, aplanamiento afectivo) (1) que desembocan en un deterioro global del paciente: cognitivo, social y funcional (3, 4). Esta patología es una de las principales causas de discapacidad entre los adultos jóvenes (3).

El principal tratamiento de la esquizofrenia es farmacológico, concretamente se utilizan los fármacos antipsicóticos, que se deben mantener a largo plazo debido a la cronicidad de la enfermedad. Actualmente se cuenta con fármacos de primera y de segunda generación, estos últimos con más beneficios, puesto que tienen menos efectos secundarios, son efectivos tanto frente a los síntomas positivos como negativos (en menor medida) y mejoran el deterioro cognitivo (6, 7, 8). Asimismo, podrían reducir el abuso de sustancias, el suicidio y el número de recaídas y tendrían un efecto ansiolítico (9-12).

La escasa adherencia a la medicación es el motivo más frecuente por el que aparecen recaídas, las cuales asocian mayor número de rehospitalizaciones, respuesta al tratamiento y recuperación deficientes y disminución en la capacidad funcional del sujeto (5, 6). La tasa de recaídas en pacientes con esquizofrenia es aproximadamente del 10% al mes, mientras que esa cifra disminuye al 1.5% en pacientes con tratamiento hospitalario y al 3-4% en pacientes ambulatorios (2). Factores como padecer enfermedad grave, tener poca conciencia de enfermedad o una pobre alianza terapéutica médico-paciente, parecen ser determinantes como causas de no adherencia o abandono del tratamiento (5).

Para disminuir estas cifras, desde la década de los sesenta se están utilizando y desarrollando antipsicóticos de liberación retardada, también conocidos como antipsicóticos depot, como alternativa para aumentar la adherencia al tratamiento. En los últimos años ha surgido una amplia evidencia a favor de su uso frente a los orales, puesto que permiten un mayor cumplimiento terapéutico (2, 5, 14), que se acompaña de mejores respuestas y menor discapacidad (4). Aunque son fármacos más costosos que los habituales orales, la disminución de la tasa de recaídas hace que descienda en gran medida el gasto sanitario (16). En cuanto a sus propiedades farmacológicas, disminuyen la variabilidad debida a la absorción y transformación hepática (13, 2) y permiten alcanzar dosis plasmáticas más predecibles que con la presentación oral. Por contra, se asocian a dolor en la zona de inyección, rechazo del paciente al modo de administración, sensación de estar siendo controlado (2) y requieren mayor tiempo para alcanzar niveles estables (6).

Partiendo de esta idea, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad y adherencia de los antipsicóticos depot, aplicándolos a una población de pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico, con el fin de comprobar que realmente son fármacos útiles para la práctica clínica.

Materiales y método

Realizamos un estudio observacional longitudinal retrospectivo a una población de 89 sujetos con trastornos psicóticos a los que se les aplicaron diversos antipsicóticos depot desde septiembre de 2015 hasta junio de 2017, según consta en las historias clínicas del programa Selene del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Los datos recogidos fueron: edad, sexo, situación laboral, consumo de tóxicos, diagnóstico psiquiátrico, fármaco depot utilizado (Palmitato de Paliperidona, Aripiprazol

y otros antipsicóticos), fecha de inicio de administración del fármaco, abandono del tratamiento y motivo del mismo, número de visitas a Urgencias, número de ingresos hospitalarios generales y número de ingresos en el servicio de Psiquiatría. Tanto el número de visitas a Urgencias como los ingresos se contabilizaron antes y después de la administración del fármaco, tomando como periodo de seguimiento los 6, 12 y 24 meses anteriores y posteriores a la administración del fármaco. El seguimiento se realizó mediante revisión prospectiva y retrospectiva de la historia clínica.

Se tomaron como criterios de inclusión: Todos los pacientes que habían recibido fármacos antipsicóticos depot durante ese periodo de tiempo. Dichos pacientes se subdividieron en función de su diagnóstico clínico: psicosis y tipo de psicosis (esquizofrenia, esquizoafectivo, por consumo de tóxicos o trastorno delirante crónico), trastorno bipolar, trastorno de la personalidad o retraso mental. Los datos fueron extraídos del registro hospitalario por lo que inicialmente todos los pacientes fueron internados. Posteriormente se continuó el tratamiento de manera ambulatoria en la mayoría de los pacientes, salvo reingresos hospitalarios.

El motivo de no adherencia al tratamiento se subdividió en: abandono por dosis insuficiente, incumplimiento de la prescripción y abandono por efectos secundarios. Se excluyó a los pacientes que no recibieron medicación depot y a aquellos en los que no se pudo completar su seguimiento en el tiempo por pertenencia a otros centros asistenciales o a otra área.

Se tomó el punto de corte para ingresos hospitalarios o para urgencias por considerarse como el punto de corte clínicamente más relevante y objetivo dado que el ámbito donde se desarrolla este estudio es íntegramente hospitalario.

Para estudiar las diferencias en el número de urgencias e ingresos antes y después de iniciar el tratamiento hemos aplicado el "Test de Wilcoxon", test no paramétrico de medidas repetidas.

Para estudiar las diferencias por tratamiento, se han creado a partir del número de Urgencias e ingresos previos y posteriores variables cualitativas que toman los valores: "Disminuye", "Se mantiene" o "Aumenta" y se comparan mediante el test chi-cuadrado. Para las urgencias se tomó como punto de corte una diferencia de ± 3 mientras que en los ingresos se tomó como corte ± 2 .

Por otro lado, para cuantificar el efecto del tratamiento, se han ajustado modelos con distribución binomial negativa sobre el número de visitas, incluyendo el tiempo (previo y después de iniciar el tratamiento) como un factor de medidas repetidas. Se estiman así los efectos del tiempo como un cociente de incidencias, que se interpreta como un riesgo relativo, con disminución si es < 1 y aumento si es > 1 . Para estudiar si este efecto del tiempo varía en función del tipo de tratamiento, se añade a estos modelos el tipo de tratamiento como un factor fijo y su interacción con el tiempo.

Todos los test se consideran bilaterales y como significativo un p-valor < 0.05 .

Resultados

La muestra se compone de 89 pacientes, de los cuales el 42.7% fueron hombres y el 57.3% mujeres. La media de edad fue de 43 años. Sólo un 19.1% de los pacientes era activo laboralmente. El 32.6% consumía tóxicos y el 84.3% tenían un diagnóstico de psicosis, dentro de los cuales el 65.2% correspondían a esquizofrenia.

Con respecto a los antipsicóticos de liberación prolongada, el 58.1% de los pacientes fueron tratados con Palmitato de Paliperidona, el 26.7% con Aripiprazol y el 15.1% con otros antipsicóticos depot.

Respecto a los tiempos de seguimiento el 50.0% fue seguido durante un año, el 17.4% durante dos años y el 32.6 % durante 6 meses.

La adherencia al tratamiento y los motivos de no adherencia se desglosan en la Figura 1.

Tabla 1. Valores obtenidos en la disminución del riesgo relativo de ingresos generales, ingresos psiquiátricos y urgencias generales durante el seguimiento antes y después del inicio de la administración del fármaco depot.

	TEST WILCOXON	IRR	P-valor	[95% Conf. Interval] Disminución en porcentaje
UG24	0.916	0.834	0.437	17% (-32% - 47%)
UG12	0.016	0.582	0.018	42% (9% - 63%)
UG6	0.118	0.629	0.054	37% (-1% - 61%)
IG24	0.003	0.405	0.002	59% (28% - 77%)
IG12	<0.001	0.408	<0.001	59% (38% - 73%)
IG6	<0.001	0.353	<0.001	65% (48% - 76%)
IP24	0.004	0.386	0.002	61% (29% - 79%)
IP12	<0.001	0.380	<0.001	62% (42% - 75%)
IP6	<0.001	0.267	<0.001	73% (59% - 83%)

UG24, UG12, UG6: número de visitas a Urgencias generales 24, 12 y 6 meses antes y 24, 12 y 6 meses después del inicio del tratamiento depot.

IG24, IG12, IG6: número de ingresos hospitalarios generales 24, 12 y 6 meses antes y 24, 12 y 6 meses después del inicio del tratamiento depot.

IP24, IP12, IP6: número de ingresos en el servicio de Psiquiatría 24, 12 y 6 meses antes y 24, 12 y 6 meses después del inicio del tratamiento depot.

El 27% de los pacientes abandonó el tratamiento siendo el incumplimiento terapéutico el motivo más frecuente con el 66.7% (entendido como discontinuidad o abandono de la pauta adecuada prescrita) seguido de efectos secundarios con el 29.2% y falta de eficacia por dosis insuficiente con el 4.2%.

El riesgo relativo de ingresos generales disminuyó a lo largo de todo el seguimiento de forma estadísticamente significativa, así como el riesgo relativo de ingresos en Psiquiatría. El riesgo relativo de visitas a Urgencias disminuyó un 42% (IC95%: 9-63) de manera significativa a los 12 meses del tratamiento. Aunque el grupo de otros antipsicóticos disminuye el riesgo relativo de ingresos generales y psiquiátricos, Palmitato de Paliperidona es superior a ellos con una disminución del riesgo relativo de ingresos psiquiátricos en un 82% (IC95%: 66-90) a los 6 meses, un 79% (IC95%: 59-89) a los 12 meses y un 86% (IC95%: 43-97) a los 24 meses. Lo mismo sucede respecto a los ingresos generales a los 6 meses (72% IC95%: 53-83), 12 meses (76% IC95%: 54-87) y 24 meses (88% IC95%: 50-97). Respecto a las visitas a Urgencias, únicamente se produjo una reducción significativa del riesgo relativo en el grupo de Palmitato de Paliperidona a los 12 meses del 66% (IC95%: 37-82). El grupo de Aripiprazol únicamente fue significativo en la reducción del riesgo relativo de ingresos psiquiátricos a los 6 meses, un 55% (IC95%: 4-78%), no habiendo una reducción significativa ni en los ingresos generales ni en las visitas a Urgencias.

No se produjeron diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de Chi cuadrado probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

Discusión

A la luz de nuestros resultados todos los antipsicóticos de liberación prolongada analizados disminuyen el número de ingresos generales y psiquiátricos, siendo el principal antipsicótico el Palmitato de Paliperidona,

que además es el único fármaco que disminuye el riesgo relativo de visitas a Urgencias. Nuestro estudio también demuestra que los antipsicóticos de liberación prolongada tienen una alta adherencia (73%), siendo el incumplimiento la principal causa de abandono del tratamiento (entendido como la toma inadecuada según prescripción).

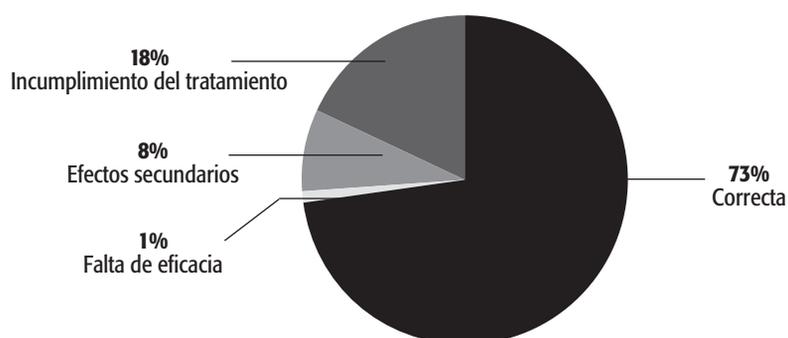
En vista de lo anterior podemos afirmar que estamos en la línea de lo publicado por otros grupos como Tiihonen et al (14) y Biagi et al (15), coincidiendo en que los antipsicóticos depot son una herramienta terapéutica efectiva, sobre todo a expensas de un aumento en la adherencia frente al tratamiento oral. A diferencia de lo ya publicado por otros autores (14, 15, 16, 17), en nuestro estudio los buenos resultados no sólo se han obtenido en el tratamiento de la esquizofrenia, sino también en todo tipo de pacientes tratados con antipsicóticos (trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante crónico y consumo de tóxicos; otros trastornos psiquiátricos: trastorno bipolar, trastorno de la personalidad y retraso mental).

Dentro de los antipsicóticos de liberación prolongada, el Palmitato de Paliperidona (depot) produce la mayor disminución en la tasa de recaídas, seguido de Aripiprazol (depot), no habiendo evidencia en la literatura de superioridad de un inyectable frente al resto. Para Biagi et al (15) el Aripiprazol es superior a Paliperidona en esquizofrenia, sobre todo en población menor de 35 años. Según Tiihonen et al (14) la Clozapina oral tiene la mejor efectividad (junto con los inyectables) frente al resto de orales, dato que apoya el hecho de que el aumento de efectividad de los depot se debe a un aumento de la adherencia, puesto que la Clozapina requiere controles analíticos de seguimiento y esto implica que los pacientes hagan un buen cumplimiento, no siendo así en el resto de orales.

La reducción de los ingresos generales y psiquiátricos (y con Palmitato de Paliperidona la reducción de visitas a urgencias) con respecto a tratamiento antipsicótico oral previo se obtiene de forma global, sin poder comparar

Figura 1. Gráfico de adherencia y motivos de no adherencia al tratamiento antipsicótico de liberación retardada.

Adherencia al Tratamiento



cada inyectable con su respectivo oral, por ser la muestra analizada reducida y heterogénea en cuanto a enfermedades y pautas farmacológicas. Sin embargo, nuestros resultados están en consonancia con la bibliografía, en los que sí se objetiva la superioridad del fármaco inyectable frente a su correspondiente formulación oral (reducen entre un 20-30% el riesgo de rehospitalización) (14). Ante un mismo antipsicótico, hay un aumento de efectividad del inyectable, y ese cambio se deriva de una mejor adherencia. La utilización de medicación depot parece por tanto una buena estrategia terapéutica para mejorar el cumplimiento y disminuir las tasas de abandono de la medicación antipsicótica.

Además, el beneficio es evidente en cualquier momento de la enfermedad, pero será superior cuanto antes se instauren (14, 15, 16, 17). Los estudios sugieren que comenzar desde el primer episodio con un inyectable aumenta la probabilidad de adherencia mantenida en el futuro (14, 16) y un retraso en la evolución de la enfermedad por efecto neuroprotector (evita la desmielinización temprana) (16, 17). Se ha visto que los pacientes con mala adherencia a los orales, al comenzar con inyectables, tendrán mejor continuidad (16). Otros estudios no han encontrado diferencias de efectividad entre orales e inyectables, debido a que incurren en el error de hacer un seguimiento estricto de manera que en ambos grupos de pacientes (orales vs depot) la adherencia es alta, resultado que sería distinto si las condiciones hubieran sido las de la práctica clínica habitual (15, 16).

La causa principal del fracaso/abandono del tratamiento depot en nuestra muestra es el incumplimiento de la prescripción, por encima de los efectos secundarios, intolerancia o falta de eficacia del fármaco por dosis insuficiente. En la bibliografía el incumplimiento se reduce en gran medida con respecto al tratamiento oral y los efectos adversos (entre otros) toman más peso como causa de abandono (15).

La buena efectividad y adherencia de los antipsicóticos depot se ha evaluado a partir de la disminución de clínica aguda, reflejada en el número de urgencias, ingresos generales e ingresos en Psiquiatría; no se han

analizado efectos secundarios a largo plazo u otras complicaciones antes o después del cambio a inyectable. Las limitaciones del estudio vienen dadas tanto por la dificultad de realizar un mayor seguimiento longitudinal de los pacientes como por el reducido tamaño muestral, debido al abandono en el tratamiento farmacológico inyectable.

En conjunto, los resultados de este estudio concuerdan con la amplia evidencia que aboga por la superioridad de los antipsicóticos inyectables frente a los orales en términos de prevención de recaídas, lo que favorece una mejor evolución de la enfermedad, mejor calidad de vida para los pacientes y la reducción de costes sanitarios. Se recomienda por tanto la generalización de su uso en la práctica clínica en el tratamiento de los trastornos psicóticos, incluso como fármacos de primera línea ante un primer episodio y no solo limitarlo a situaciones de mala adherencia, resistencia o enfermedad avanzada (14, 15, 16, 17). Incidimos en la importancia de la relación médico-paciente para la adecuada adherencia al tratamiento.

Conclusiones

En nuestro estudio, Palmitato de Paliperidona es el único fármaco que disminuye el riesgo relativo de visitas a Urgencias además ingresos psiquiátricos e ingresos generales. Todos los antipsicóticos de liberación prolongada disminuyen el número de ingresos generales y psiquiátricos, aunque en menor medida.

La adherencia en nuestra muestra es alta, que se traduce en un aumento de la efectividad con reducción de episodios sintomáticos. El principal motivo de no adherencia a la medicación es el incumplimiento de la prescripción.

Con este estudio podemos afirmar, al igual que numerosos autores, que los antipsicóticos depot son una buena alternativa con respecto a los orales para el tratamiento de los trastornos psicóticos al mejorar el cumplimiento, reduciendo la tasa de recaídas y de gastos sanitarios y mejorando el pronóstico de la enfermedad. ■

Referencias bibliográficas

1. Tajima-Pozo K, de Castro Oller MJ, Lewczuk A, Montañes-Rada F. Understanding direct and indirect costs of patients with schizophrenia. *F1000Research* 2015. 4:182.
2. Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, María Haro J. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2009;2(1):5-28.
3. Pinho L, Pereira A, Chaves C. Influence of sociodemographic and clinical characteristics on the quality of life of patients with schizophrenia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2017;51(0).
4. Popp B, Manea M, Moraru M. Treatment adherence and social functioning in patients diagnosed with schizophrenia and treated with antipsychotic depot medication. *Clujul Medical* 2014;87(2):109.
5. Misdrahi D, Baylé F, Tessier A, Bouju S. Medication adherence in patients with psychotic disorders: an observational survey involving patients before they switch to long-acting injectable risperidone. *Patient Preference and Adherence* 2015;:1333.
6. Brissos S, Veguilla M, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2014;4(5):198-219.

7. Meltzer HY. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 3:3-7.
8. Guthrie SK. Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59 Suppl 5:19-24.
9. Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5:340-6.
10. Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence of risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:279-83.
11. Csernanky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16:473-84.
12. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:1379-89.
13. Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014;9:310-317
14. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):686.
15. Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Advances in Therapy* 2017;34(5):1036-1048.
16. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Preference and Adherence* 2013;1:171.
17. Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *European Psychiatry* 2014;29:1409-1413.