



Revisión

Risperidona inyectable de acción prologada en comparación con la presentación oral para el control de la sintomatología para pacientes con esquizofrenia. Una revisión sistemática y meta-análisis

Long-acting injectable risperidone compared to the oral version for symptom control of people with schizophrenia. A systematic review and meta-analysis

Linda Margarita López-Rangel¹ y Víctor Manuel Mendoza-Núñez^{2*}

¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Coordinador Académico del Diplomado de Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Antecedentes. La risperidona alivia los principales síntomas que se presentan en la esquizofrenia tales como las alucinaciones, delusiones y comportamientos erráticos. La medicación antipsicótica inyectable de acción prolongada de segunda generación tiene un enorme potencial para brindar estabilidad clínica a las personas con esquizofrenia. Sin embargo, los medicamentos de acción prolongada rara vez se usan después de un primer episodio de esquizofrenia. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto de la Risperidona inyectable de acción prolongada en comparación con la presentación oral sobre el control de la sintomatología psicótica en pacientes con esquizofrenia. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, y TESIUNAM acorde con los lineamientos de PRISMA. Se analizaron los estudios publicados hasta el 17 diciembre de 2021. **Resultados.** Un total de 155 artículos fueron identificados y 5 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad, para la revisión sistemática. **Conclusión.** La Risperidona inyectable de acción prolongada tiene una mayor eficacia en el tratamiento del control de la sintomatología en la esquizofrenia en comparación con su forma oral.

Palabras clave: Esquizofrenia, risperidona inyectable, risperidona oral.

ABSTRACT

Background. Risperidone relieves the main symptoms that occur in schizophrenia such as hallucinations, delusions and erratic behavior. Second-generation long-acting injectable antipsychotic medication has enormous potential to bring clinical stability to people with schizophrenia. However, long-acting medications are rarely used after a first episode of schizophrenia. **Aim.** To present a synthesis of knowledge about the effect of long-acting injectable Risperidone compared to the oral presentation regarding the control of psychotic symptoms in patients with schizophrenia. **Method.** A search for studies out in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, and TESIUNAM was carried according to PRISMA guidelines. The selected studies were published until December 17, 2021. **Results.** A total of 155 articles were identified and 5 studies met the eligibility criteria for the systematic review. **Conclusion.** Long-acting injectable Risperidone has greater efficacy in the treatment of symptom control in schizophrenia compared to its oral version.

Key words: Schizophrenia, injectable risperidone, oral risperidone.

Correspondencia: Víctor Manuel Mendoza-Núñez

E.mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 15 de abril de 2022

Artículo aceptado: 20 de mayo de 2022

López-Rangel LM y Mendoza-Núñez VM. Risperidona inyectable de acción prologada en comparación con la presentación oral para el control de la sintomatología para pacientes con esquizofrenia. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2022; 4(1):57-71
DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.1.6>



INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la esquizofrenia es del 0,5-1,0% en la población general y constituyen un grupo de trastornos psiquiátricos causados por factores genéticos y ambientales.¹ En el ámbito psiquiátrico, los síntomas se clasifican como positivos cuando se presenta alguna alteración que no se tenía y como negativos cuando se pierde alguna capacidad o característica que tenía el paciente. En este sentido, los síntomas positivos que se presentan con mayor frecuencia en la esquizofrenia son los delirios, alucinaciones y delusiones, y el síntoma negativo más frecuente es la anhedonia (incapacidad para disfrutar la vida), cuyo pronóstico suele ser malo.² La recuperación completa ocurre en menos del 14% de todos los pacientes dentro de los cinco años posteriores al primer episodio psicótico y solo el 16% experimenta una recuperación de inicio tardío,^{3,4} lo que refleja una trayectoria a menudo crónica e invalidante. El diagnóstico del espectro de la esquizofrenia requiere un seguimiento a largo plazo y visitas periódicas a clínicas ambulatorias, para supervisar tanto la medicación como el funcionamiento general.⁵ Algunos pacientes presentan episodios psicóticos severos que afectan el bienestar, por lo que se justifica la hospitalización.⁶

La medicación antipsicótica inyectable de acción prolongada de segunda generación como la risperidona tiene un enorme potencial para brindar estabilidad clínica a las personas con esquizofrenia.⁶ Sin embargo, los medicamentos de acción prolongada rara vez se usan después de un primer episodio de esquizofrenia.^{6,7} Por otro lado, se ha observado que la falta de adherencia al tratamiento con risperidona oral se asocia con la recidiva de los síntomas psicóticos en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. La medicación antipsicótica oral requiere un compromiso del consumo diario del tratamiento, lo que se ve obstaculizado por la falta de conciencia de los pacientes, sobre la necesidad de un tratamiento continuo.⁷ Por tal motivo, la medicación antipsicótica inyectable de acción prolongada tiene el potencial de controlar los síntomas psicóticos. La causa más común y potencialmente remediable de fracaso del tratamiento en pacientes con esquizofrenia es la falta de adherencia a los medicamentos orales recetados. Al asegurar niveles sostenidos de fármaco en la sangre, la administración inyectable de acción prolonga-

da puede mejorar el control de los síntomas y reducir la tasa de recaída y hospitalización.⁸

En los Estados Unidos de Norteamérica, el primer agente antipsicótico de segunda generación disponible en un sistema de administración inyectable de acción prolongada fue la risperidona.⁸ Al respecto, la risperidona tiene menos reacciones adversas de tipo parkinsoniano, que los fármacos más antiguos, como la clorpromazina y el haloperidol.⁹

La risperidona es un antagonista selectivo monoaminérgico con una elevada afinidad frente a los receptores serotoninérgicos (5-HT₂) y dopaminérgicos (D₂). El tratamiento convencional de los síndromes psicóticos se basa en la teoría de que las vías dopaminérgicas hiperactivas contribuyen a las manifestaciones de la esquizofrenia y que el bloqueo de los receptores D₂ mejora los síntomas de la enfermedad. Los antipsicóticos convencionales alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia tales como las alucinaciones, delusiones y comportamientos erráticos, no obstante, el bloqueo D₂ es responsable de la aparición de los síntomas extrapiramidales (movimientos involuntarios).⁶⁻⁸ En este sentido, en la esquizofrenia también están implicadas vías serotoninérgicas y se considera que los efectos terapéuticos de la risperidona se deben a la combinación de sus efectos antagonistas de la dopamina y la serotonina.⁶ Por tal motivo, algunos autores señalan que un exceso de dopamina en el sistema límbico es el responsable de los síntomas positivos de la esquizofrenia, asimismo, que el bloqueo de la dopamina en el tracto mesocortical es el responsable de los efectos negativos y que, en las vías nerviosas que se proyectan desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado es la que produce los síntomas extrapiramidales. Al antagonizar los efectos de la dopamina en estas tres áreas, los antipsicóticos convencionales alivian los síntomas positivos, pero empeoran los síntomas negativos y producen los síntomas extrapiramidales. Por su parte, la risperidona antagoniza los receptores D₂ pero sólo en el sistema límbico. En el tracto mesocortical la risperidona muestra un bloqueo serotoninérgico, lo que ocasiona un exceso de dopamina y un aumento de la transmisión de este neurotransmisor. Este exceso de dopamina eliminaría los síntomas negativos.¹⁰

La Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia. Numerosos estudios han analizado la estructura factorial de esta escala, y han propuesto la existencia de cinco factores: negativo, positivo, excitación, ansiedad/depresión y desorganización (o cognitivo).¹¹

Como se señaló anteriormente, la vía de administración puede ser determinante para el control de los pacientes esquizofrénicos, de ahí la importancia de disponer del conocimiento sobre las ventajas de la vía parenteral en contraste con la oral de un medicamento de segunda generación como la risperidona, sin embargo, no se encontró alguna revisión sistemática publicada. Por tal motivo, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto de risperidona inyectable vs. vía oral para el control de la sintomatología de pacientes esquizofrénicos, a través de una revisión sistemática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de investigación

Se llevó a cabo una revisión sistemática acorde con los lineamientos internacionales de PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹² (Apéndice A). La pregunta de investigación se estableció siguiendo el acrónimo PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados) fue: (i) P, pacientes con esquizofrenia; (ii) I, Risperidona inyectable de acción prolongada; (iii) C, Risperidona oral; (iv) O, efectividad. Se utilizó la siguiente combinación de términos MeSH: ("Risperidone"[Mesh] OR "Risperdal") AND "injectable" AND "Long-acting" AND "Oral") AND "efficacy" NOT quetiapine NOT olanzapine NOT paliperidone palmitate. Se realizó una búsqueda en las bases científicas de datos PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, y TESIUNAM. Se seleccionaron los estudios publicados hasta el 17 diciembre 2021.

Criterios y Selección de Estudios

Se incluyeron los estudios que cumplieran con los siguientes criterios: 1) ensayos clínicos aleatorizados,

estudios cuasi-experimentales, 2) pacientes con esquizofrenia; 3) comparación de risperidona inyectable con risperidona oral; 4) escala de medición PANSS (Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia, *The Positive and Negative Syndrome Scale*); (idioma, inglés, francés y español).

Se excluyeron los estudios que no comparaban la risperidona inyectable con risperidona oral, artículos que incluyeron otros medicamentos. También se excluyeron estudios que no fueron publicados como reportes completos (extractos de conferencias, cartas al editor, reportes de caso) y publicados en idiomas diferentes a los señalados.

La selección, extracción de datos y evaluación de los estudios incluidos fue llevada a cabo por dos investigadores de forma independiente (LMLR y RCL). Cualquier desacuerdo o inconformidad fue discutida con un tercero (VMMN), para llegar a un acuerdo. Se realizó un compendio de los estudios incluidos, en una base de datos Excel.

Proceso de Selección de Estudios

Todos los estudios fueron analizados considerando los siguientes datos: 1) autores y año de publicación, 2) población de estudio, 3) escala, 4) dosis 5) duración del tratamiento y 6) resultados.

Evaluación de Resultados

Esta revisión sistemática se enfoca en un resultado principal; la eficacia del tratamiento con la disminución de la sintomatología de la esquizofrenia. Para evaluar de forma cuantitativa la disminución de los síntomas de esquizofrenia se consideró los datos reportados del total de porcentaje por medio de la escala PANSS.

Riesgo de Sesgos

Una vez seleccionados los estudios relevantes, cada documento fue sometido a una evaluación del riesgo de sesgo utilizando el instrumento Review Manager 5.4.1. realizada por la Colaboración Cochrane, en la que se analizan los estudios respecto a la parcialidad de cada ensayo clínico en "bajo", "poco claro" y "alto". Se evalúan los dominios relativos generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección); ocultamiento



de la asignación (sesgo de selección); cegamiento de participantes y personal (sesgo de pertinencia); cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección); datos de resultado incompletos (sesgo de deserción); informes selectivos (sesgo de informes) y otros sesgos.

RESULTADOS

Siguiendo la estrategia de búsqueda se encontraron 155 estudios (PubMed: 42; Scopus: 30; Web of Science: 55; LILACS: 25; SciELO: 3; TESIUNAM: 6). Después de excluir duplicados se revisaron 148 y fueron excluidos 138 después de revisar títulos y resúmenes (Figura 1).

Selección de estudios

De los 11 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y fueron revisados de texto completo, se excluyeron 6 que no cumplieron los criterios de elegibilidad (Apéndice B).

Características de los estudios

De los cinco estudios incluidos en el análisis sumaron un total de 1708 personas diagnosticadas con esquizofrenia. En dos artículos el tratamiento tuvo una duración 12 semanas,¹⁴⁻¹⁵ uno de seis meses,¹³ otro de un año¹⁶ y el último de 50 semanas.¹⁷ En dos artículos se hace una comparación con dos grupos uno con el tratamiento oral y otro con el inyectable y se evalúan los resultados de ambos grupos¹³⁻¹⁵ y tres artículos se les administra a los pacientes en primera instancia risperidona oral y posteriormente la inyectable. En cada estudio se evaluó el porcentaje total de la escala PANSS y se determinó en el estado basal y en el término del tratamiento (Cuadro 1).

Evaluación de riesgo de sesgos

De los cinco estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad, en todos se presentaron los datos completos (sesgo de deserción). Asimismo, un estudio (Bai *et al.* 2006) fue de confiabilidad moderada y tres estudios (Schmauss *et al.* 2007; Lasser *et al.* 2005; Lasser *et al.* 2004) su confiabilidad fue limitada, sobre todo, porque no cumplieron con el ocultamiento y sesgo de selección y cegamiento de participantes (Figuras 2 y 3).

META-ANÁLISIS

Es importante señalar que el diseño de los cinco estudios incluidos en el meta-análisis es heterogéneo, en dos de ellos se llevó a cabo la comparación de risperidona inyectable vs. oral^{14,15} y tres fueron estudios de un solo grupo, en los que primero les indicaron a los pacientes risperidona oral y posteriormente la inyectable.¹⁶⁻¹⁸ En todos los estudios se utilizó la escala PANSS para valorar el efecto respecto al control de la sintomatología psicótica.¹¹ Por tal motivo, se presenta una síntesis de los resultados en un "forest plot" con los cinco estudios y posteriormente, el análisis diferenciado por diseño.

La heterogeneidad del análisis de los cinco estudios fue de $I^2=96\%$, con un puntaje promedio de la escala PANSS de 5.53 [0.33, 10.74] ($p<0.05$) a favor de la risperidona en su presentación inyectable (Figura 4).

Análisis de sensibilidad incluyendo el diseño con dos grupos de estudio

El "forest plot" en el que se incluyen los dos estudios que comparan la modalidad de tratamiento oral vs. inyectable, muestra una heterogeneidad de $I^2=26\%$, con un puntaje promedio de PANSS 5.58 [-3.47, 7.70] ($p<0.0001$) a favor de la risperidona inyectable (Figura 5).

Análisis de sensibilidad incluyendo el diseño de un solo grupo

El "forest plot" mostró una heterogeneidad de $I^2=59\%$, con un puntaje promedio de la escala de PANSS fue de 8.33 [5.44, 11.21] ($p<0.001$) a favor de la risperidona en su presentación inyectable (Figura 6).

DISCUSIÓN

La revisión sistemática que se llevó a cabo se muestra un mejor efecto para el control de la sintomatología psicótica con la administración de la risperidona inyectable en comparación con la vía oral, ya que las medias muestran una disminución del porcentaje total de la escala PANSS, lo cual sugiere una ventaja terapéutica, para la remisión de la sintomatología del paciente. En este sentido, es importante señalar, que cuando se lleva a cabo un análisis individualiza-

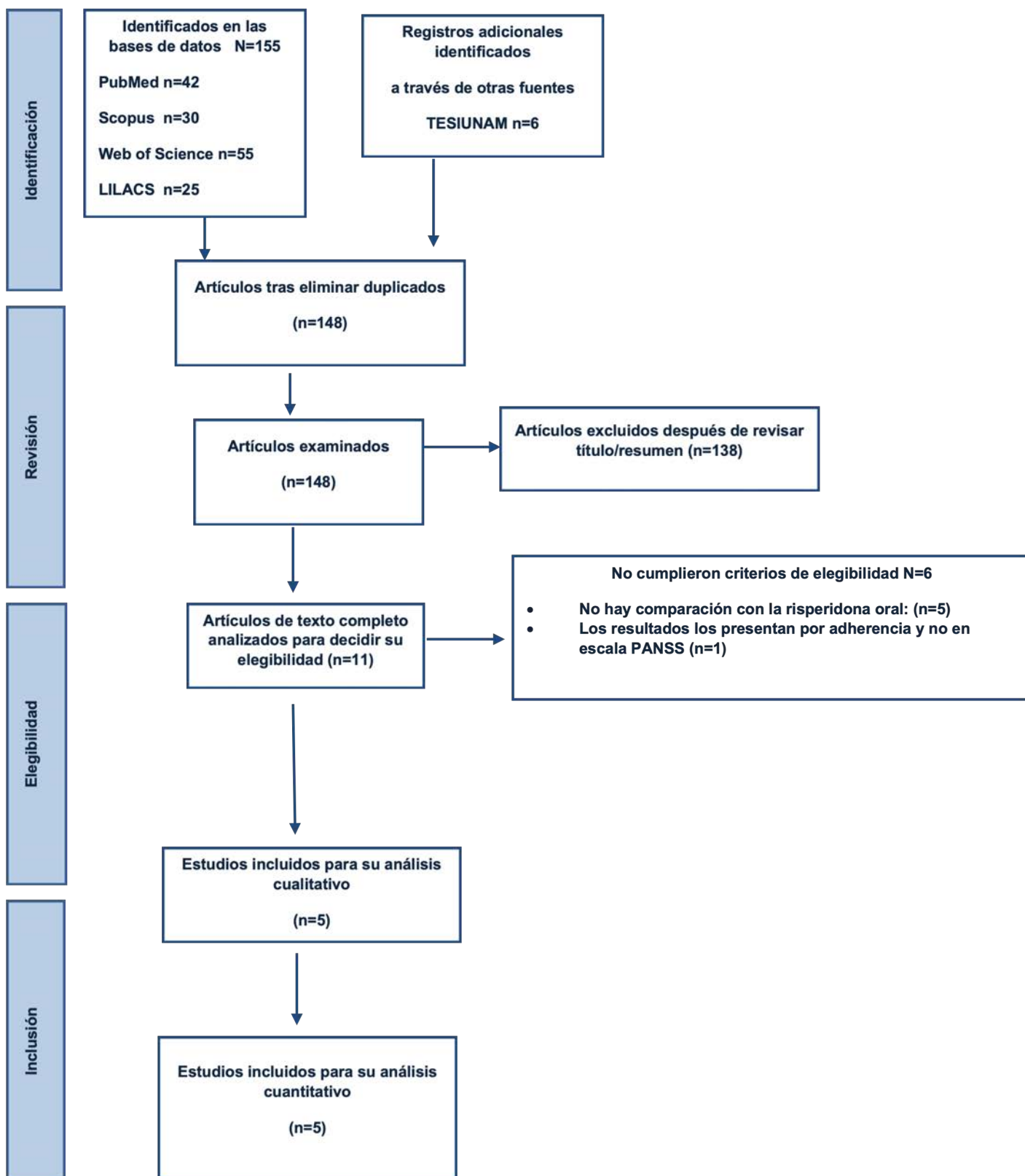


Figura 1. Diagrama de la selección de estudios para la revisión sistemática

Cuadro 1. Evidencias sobre el efecto de la risperidona inyectable vs. oral para el control de la sintomatología de pacientes con esquizofrenia.

Autor Año	Grupo	Criterio de resultado	Risperidona Inyectable (dosis)	Risperidona Oral (dosis)	Duración del tratamiento	Resultados
Schmauss et al. (2007) ¹³	572	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)	25-50 mg cada 2 semanas	Tratamiento previo 4-6mg/ día	6 meses	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Basal: 71.9 ± 22.4 Punto Final: 61.7 ± 22.6 Diferencia: -10.2
Bai et al. (2006) ¹⁴	50	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)	25-50 mg cada 2 semanas 25 pacientes	4-6mg/ día 25 pacientes	12 semanas	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Risperidona Oral Basal: 70.2±19.6 Punto Final: 67.8 Diferencia: -2.4±10.4 Risperidona Inyectable Basal: 65.2±17.6 Punto Final: 65.04 Diferencia: -0.16 ± 9.04
Chue et al. (2005) ¹⁵	640	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)	266 pacientes 25mg 126 pacientes recibieron 50mg 105 pacientes 75 mg. Cada 2 semanas	275 pacientes 2 mg/día 126 pacientes 4 mg/día 109 pacientes 6 mg/día.	12 semanas	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Risperidona Oral Basal: 69.3±0.9 Punto Final: 63.3±1.0 Diferencia: 6.3 ± 0.7 Risperidona Inyectable Basal: 68.4±1.0 Punto Final: 63.3±1.1 Diferencia: -5.4±0.7 95%CI*=-0.90, 2.78
Lasser et al. (2005) ¹⁶	336	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)	25-75 mg Cada 2 semanas	Tratamiento previo 1-12 mg/ día	12 meses	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Basal: 64.7±17.7 Punto Final: 58.8±19.9 Diferencia: -5.8
Lasser et al. (2004) ¹⁷	110	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)	25-75 mg Cada 2 semanas	Tratamiento previo 1-6 mg/día de risperidona oral	50 semanas	Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Basal: 62.3±18.3 Punto Final: 53.3±15.5 Diferencia: -9.0

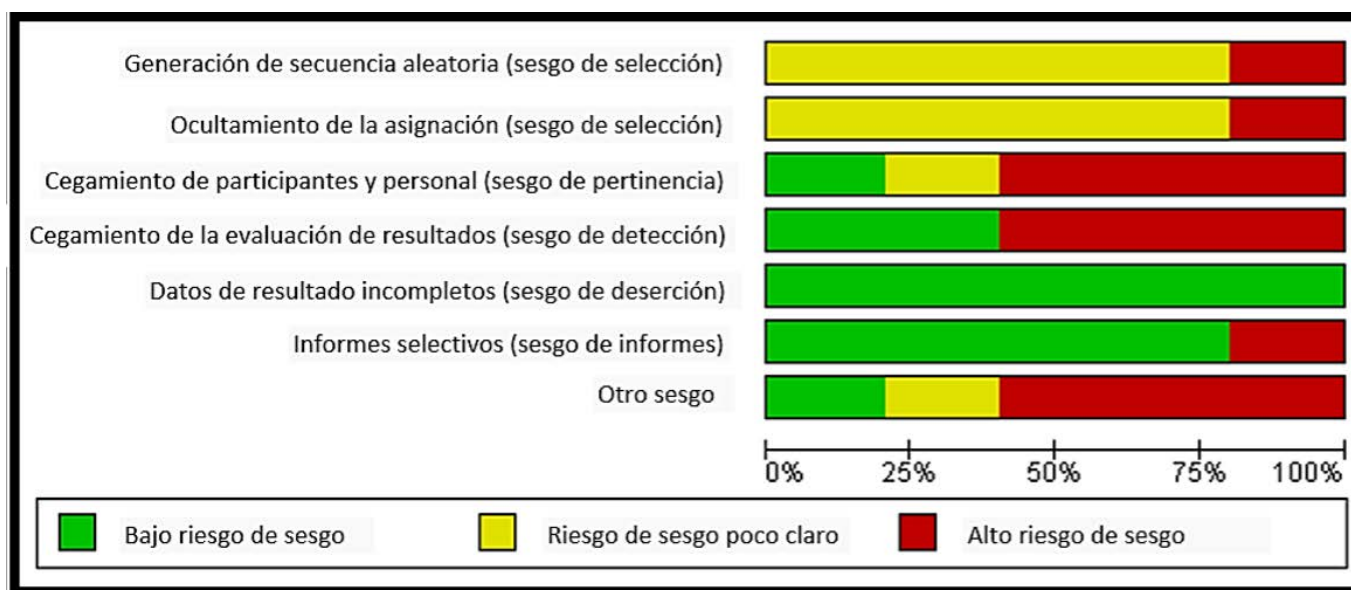


Figura 2. Calidad de riesgo de sesgos general.

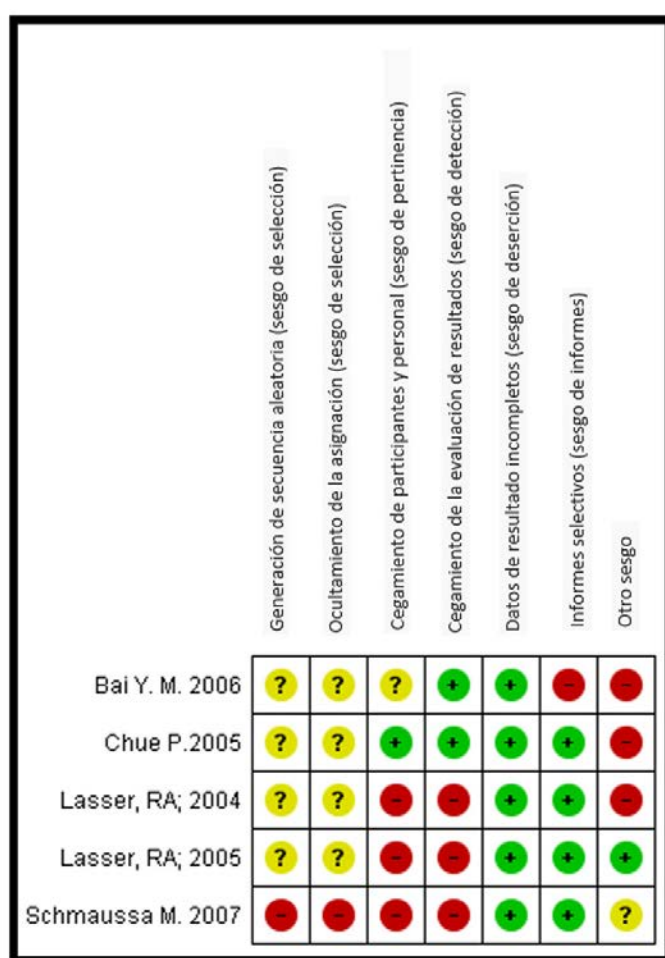


Figura 3. Gráfica de riesgo de sesgos

do de los estudios en los que comparan la risperidona inyectable o vía oral con otros antipsicóticos, ambos muestran ventajas, sin embargo, cuando se compara el mismo fármaco respecto a la vía de administración, la opción inyectable es significativamente mejor,¹³⁻¹⁴ estos dos estudios son los que tuvieron menos riesgo de sesgo y por lo tanto una mayor confiabilidad en comparación con los otros tres artículos.^{13,16,17}

En cuanto a los estudios con diseño de un solo grupo en los que primero se les administró risperidona vía oral y posteriormente la forma inyectable,¹⁶⁻¹⁸ se observó una mejoría significativa en el periodo del tratamiento vía inyectable en comparación con la vía oral evaluado a través de la medición del puntaje en la escala PANSS, por lo que los resultados sugieren que la forma inyectable es mejor para disminuir los síntomas de la esquizofrenia, aunque es importante señalar que estos estudios tienen un sesgo de selección alto, ya que no eran cegados y no incluyeron un comparador con tratamiento por vía oral, grupo de comparación u otros controles. También existe un elemento de contra-sesgo, por parte de los evaluadores clínicos en el estudio, ya que tenían la previsión de mejoras significativas en pacientes que ya se habían sido tratados con el antipsicótico oral. Asimismo, las dosis fueron seleccionadas clínicamente para la equivalencia farmacocinética aproximada a la anterior a la dosis oral

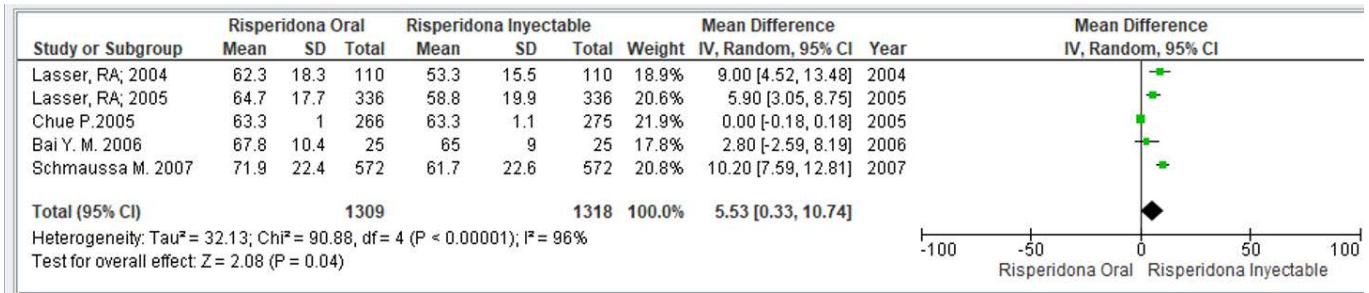


Figura 4. "Forest plot" del efecto del tratamiento con risperidona inyectable vs . oral sobre el puntaje total de PANSS de todos los estudios incluidos en el análisis.

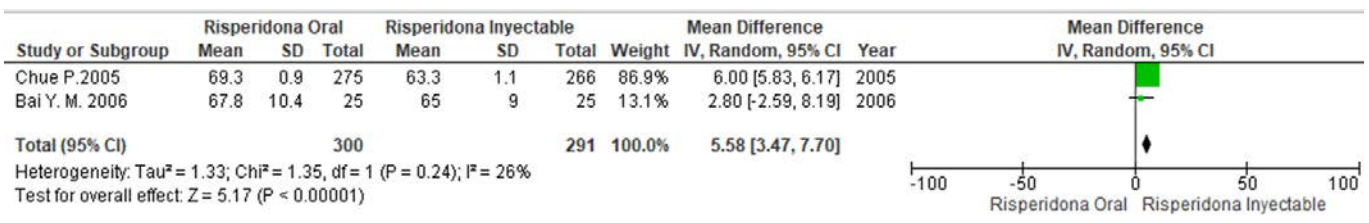


Figura 5. Análisis de sensibilidad incluyendo el diseño de los estudios con dos grupos de comparación (risperidona oral vs inyectable).

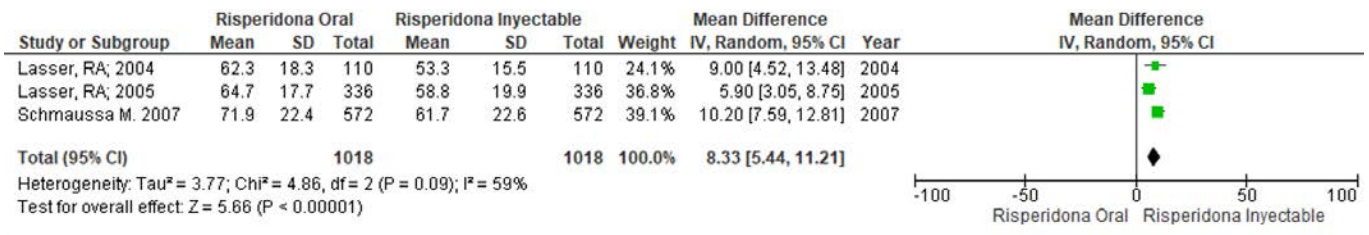


Figura 6. Análisis de sensibilidad incluyendo los estudios con diseño de un solo grupo con tratamiento de risperidona oral al inicio del estudio y posteriormente risperidona inyectable.

diaria total de risperidona, por lo que es probable que la dosificación no aleatoria sea mayor en más pacientes sintomáticos o menos sensibles al tratamiento. También se debe considerar que si los pacientes tenían un tratamiento previo con una concentración del fármaco en la sangre, ya se encontraba estable al momento de administrar la inyectable, por lo tanto, esta solo podría seguir controlando los síntomas y/o disminuirlos, aunque en los artículos donde se hace una comparación de dos grupos uno con cada forma farmacéutica distinta, se nos señala que los pacientes antes de iniciar con el estudio se les administró risperidona oral para que todos se encontraran en un estado basal similar, esto nos demuestra que el

hecho de que se administró primero un tratamiento y después el otro en un mismo paciente no tendría que afectar los resultados.

Los pacientes con esquizofrenia, que habían sido mantenidos con risperidona oral durante un periodo de tiempo, mejoraron más durante la administración de risperidona de acción prolongada. Muchos pacientes mostraron mejoras sustanciales y sostenidas en el síntoma estándar escala de calificación (PANSS). Existen otros factores en la comparación de ambas presentaciones, entre los que se pueden señalar la aceptación de los pacientes de la medicación antipsicótica inyectable de acción prolongada y la adhe-

rencia a la terapia vía oral. Además, la risperidona inyectable de acción prolongada confirió una serie de ventajas sobre la risperidona oral para la prevención de recaídas y el control de los síntomas psicóticos. La falta de adherencia a un régimen de medicación oral a menudo es difícil de detectar. Existe una potencial de mejora adicional mediante el uso de un agente antipsicótico atípico de acción prolongada, ya que, mejora la adherencia parcial y sintomática en comparación con la risperidona oral.¹⁹⁻²¹

La consistencia de los niveles sanguíneos alcanzados con formulaciones de acción prolongada se traduce en menos eventos adversos asociados con el pico de nivel en sangre. Los niveles de prolactina están relacionados con las fluctuaciones, ya que los pacientes que recibieron risperidona de acción prolongada mostraron una reducción significativa desde el inicio hasta el final en el suero niveles de prolactina.^{20,21}

Muchos pacientes con esquizofrenia pueden preferir inyecciones de acción prolongada a medicamentos orales por razones que incluyen, mayor comodidad, control más eficaz de los síntomas y una reducción en la tensión cuidador-paciente o médico-paciente alrededor de recordatorios constantes relacionados con la toma de medicamentos.²²

También se destacó que las mejoras en la psicopatología tuvieron una magnitud similar, incluso en el grupo de pacientes que antes recibían >6 mg de risperidona oral. Este grupo de pacientes informó la peor historia de la enfermedad y la PANSS de referencia más alta y, por lo tanto, se esperaba que respondieran con menor mejoría al tratamiento. Aunque estos pacientes habían sido clasificados como sintómicamente estables con un régimen de risperidona oral, fueron todos considerados para requerir un cambio de régimen, debido a las ventajas de la risperidona inyectable de acción prolongada para prevenir las recaídas y hospitalización.

Finalmente, se puede señalar que ambas formas farmacéuticas tienen una buena eficacia en cuanto a la disminución de los síntomas de esquizofrenia, pero la forma inyectable muestra mejores resultados que la oral, demostrando ser una mejor opción para el

tratamiento de esta enfermedad. También se observó que si se quiere hacer un cambio de una presentación oral a una inyectable es seguro para el paciente. El tratamiento con cualquiera de las formulaciones fue bien tolerado y asociado con una baja incidencia de recidivas. Además de la eficacia, se deben considerar otros factores, tales como los efectos secundarios y costos entre otros, que se deben tomar en cuenta para elegir la mejor vía de administración del tratamiento, aunque en ambas modalidades es recomendable una supervisión estricta de los familiares.

CONCLUSIONES

La síntesis del conocimiento presentada en esta revisión sistemática apoya la propuesta de que la risperidona inyectable de acción prolongada tiene una mayor eficacia en el tratamiento del control de la sintomatología en la esquizofrenia en comparación con su forma oral, ya que en los estudios evaluados nos demuestran una disminución del porcentaje de los síntomas en base a la escala PANSS, con la forma inyectable en comparación con la vía oral. Sin embargo, considerando las limitaciones de la revisión sistemática es necesario llevar a cabo más estudios, para confirmar nuestros hallazgos.

AGRADECIMIENTOS

Raquel Cuellar Laureano (R C-L) llevó a cabo de manera paralela la búsqueda de los estudios y la selección de las investigaciones que cumplieron los criterios de elegibilidad. A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica. El estudio se llevó a cabo como parte de la formación académica del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica de la FES Zaragoza, UNAM.



REFERENCIAS

1. Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):203–212.
2. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187–193.
3. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):473–479.
4. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, *et al*. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2001;178:506–517.
5. Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012;2(5):74–82.
6. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-13-50>
7. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Helleman GS, Gretchen-Doorly D, *et al*. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):822–829.
8. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, *et al*. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med*. 2011;364(9):842–851.
9. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD000440. doi: 10.1002/14651858.CD000440.
10. Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica -ANMAT – Argentina. VADEMECUM. Risperidona. [Consultado el 7 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r018.htm>
11. Gil D, Bengochea R, Arrieta M, Fernández M, Alvarez A, Sánchez R, *et al*. Validity of the cognitive factor of the Positive and Negative Syndrome Scale as a measure of cognitive functioning in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2(4):160-168.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-341.
13. Schmauss M, Sacchetti E, Kahn J-P, Medori R. Efficacy and safety of risperidone long-acting injectable in stable psychotic patients previously treated with oral risperidone. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(2):85–92.
14. Bai YM, Chen TT, Wu B, Hung CH, Lin WK, Hu TM, *et al*. A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2006;39(4):135–141.
15. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, *et al*. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(1):111–117.
16. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Baldessarini RJ. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):427–438.
17. Lasser R, Bossie CA, Gharabawi G, Eerdeken M, Nasrallah HA. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2004;83(2–3):263–275.

18. Mohl A, Westlye K, Opjordsmoen S, Lex A, Schreiner A, Benoit M, *et al.* Long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol.* 2005;19(5 Suppl):22–31.
19. Verma S, Subramaniam M, Abdin E, Sim K, Su A, Lee N, *et al.* Safety and efficacy of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia spectrum disorders: a 6-month open-label trial in Asian patients. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(3):230–235.
20. Parellada E, Andrezina R, Milanova V, Glue P, Masiak M, Turner MSJ, *et al.* Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable. *J Psychopharmacol.* 2005;19(5 Suppl):5–14.
21. Möller H-J, Llorca P-M, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E, *et al.* Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(3):121–130.
22. Kissling W, Heres S, Lloyd K, Sacchetti E, Bouhours P, Medori R, *et al.* Direct transition to long-acting risperidone--analysis of long-term efficacy. *J Psychopharmacol.* 2005;19(5 Suppl):15–21.



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen es- tructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	3
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	3-5
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	5
Criterios de ad- misibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	5
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	5

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	5
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	6
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	6
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	6
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	-
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	-
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	7



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	7-8
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	8
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	8
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	8-9
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	8
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	-
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	9-10
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	10
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	12
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	12

Apéndice B. Estudios revisados de texto completo que no cumplieron los criterios de elegibilidad.

Referencia	Razón por la que no cumplieron con los criterios de elegibilidad
1. Mohl A, Westlye K, Opjordsmoen S, Lex A, Schreiner A, Benoit M, <i>et al.</i> Long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. <i>J Psychopharmacol.</i> 2005;19(5 Suppl):22-31. doi: 10.1177/0269881105056515.	No se hace un comparación directa de risperidona inyectable de acción prolongada vs. oral sino que se evalúa la transición de otros antipsicóticos a risperidona inyectable de acción prolongada en pacientes con trastorno esquizoafectivo
2. Verma S, Subramaniam M, Abdin E, Sim K, Su A, Lee N, <i>et al.</i> Safety and efficacy of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia spectrum disorders: a 6-month open-label trial in Asian patients. <i>Hum Psychopharmacol.</i> 2010 Apr;25(3):230-235. doi: 10.1002/hup.1104.	No se hace una comparación de ambas formas farmacéuticas, se evalúa a pacientes que fueron cambiados de su antipsicótico actual a LAR sin un fase previa de preinclusión con risperidona ora.
3. Parellada E, Andrezina R, Milanova V, Glue P, Masiak M, Turner MS, <i>et al.</i> Patients in the early phases of schizophrenia and schizoaffective disorders effectively treated with risperidone long-acting injectable. <i>J Psychopharmacol.</i> 2005;19(5 Suppl):5-14. doi: 10.1177/0269881105056513.	Solo se evaluó la risperidona inyectable, ya que los pacientes que comenzaron con el tratamiento fue sin risperidona oral previa. Los pacientes continuaron con su anterior medicación antipsicótica por hasta 3 semanas hasta el tratamiento con RLAI.
4. Möller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E; StoRMi Study Group. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2005;20(3):121-130. doi: 10.1097/00004850-200505000-00001.	Se hizo la transición de los pacientes de su antipsicótico anterior a RLAI sin una administración oral de risperidona. Se permitió la suplementación con risperidona oral solo para manejar cualquier exacerbación de los síntomas psicóticos. así que no existe una comparación entre ambas presentaciones.
5. Kissling W, Heres S, Lloyd K, Sacchetti E, Bouhours P, Medori R, <i>et al.</i> Direct transition to long-acting risperidone--analysis of long-term efficacy. <i>J Psychopharmacol.</i> 2005;19(5 Suppl):15-21. doi: 10.1177/0269881105056514.	Fueron transferidos directamente de su anterior régimen antipsicótico a RLAI sin un período previo de risperidona oral. Además de RLAI, los pacientes podrían recibir otros psicotrónicos medicación que había sido iniciada antes del ensayo para otras razones, como la inducción del sueño o la sedación,
6. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D, <i>et al.</i> Long-Acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial. <i>JAMA Psychiatry.</i> 2015;72(8):822-829. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0270.	No se hace un medición con la escala PANSS, se evaluó la adherencia a la medicación.