



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

**NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO
ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**NON ADHERENCE IN PATIENS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE
DISORDER. LITERATURE REVIEW**

Dulcinea Vega Dávila. Francisco Javier Acosta Artilles

dulcineavega@hotmail.com

no adherencia, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo

non-adherence, schizophrenia, Schizoaffective disorder

RESUMEN

La no adherencia al tratamiento es un problema significativo en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. La tasa de no adherencia en la esquizofrenia se sitúa entre 40-50%. Entre las limitaciones de la literatura se incluye la dificultad para establecer una definición conceptual y operativa de no adherencia. Las consecuencias de la no adherencia incluyen recaídas, hospitalizaciones, aumento del riesgo de suicidio y aumento de gasto económico.

Desafortunadamente, a pesar de la amplitud de estudios sobre la identificación de factores de riesgo asociados a la no adherencia, son pocos los predictores claramente identificados. Son factores de riesgo consistentemente asociados a no adherencia el pobre insight, actitud negativa hacia el tratamiento, abuso de sustancias y pobre relación terapéutica. Existen aún lagunas en la literatura, dificultando las recomendaciones en los clínicos en esta área.

En esta revisión de la literatura de la no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos nos centramos en definición, prevalencia, consecuencias y factores de riesgo

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

ABSTRACT

Medication non-adherence is a particular problem in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Reported non-adherence rates in schizophrenia range between 40% and 50%. Limitations in the literature include difficulty establishing a conceptual and operative definition of non-adherence. Clinical consequences of nonadherence include relapse, hospitalizations, greater suicide risk, and poor economic outcomes. Unfortunately, despite a wealth of studies seeking to identify factors associated with nonadherence few consistent predictors have been determined. Risk factors consistently associated with nonadherence are previous nonadherence, poor insight, negative attitude towards treatment, substance abuse and poor therapeutic alliance. Several gaps still exist in the literature, and it remains difficult to guide clinicians in this vital area. In this review of literature of non-adherence in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder we focused on definition, prevalence, consequences and risk factors.

DEFINICIÓN DE ADHERENCIA Y NO ADHERENCIA

Definición conceptual

La adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los principales problemas en la práctica clínica médica (Osterberg y Blaschke, 2005). Si bien antiguamente se utilizaba el término *cumplimiento* como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario” (Haynes, 1979), se prefiere en la actualidad el término *adherencia* que la OMS ha definido como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario, aceptadas de mutuo acuerdo” (WHO, 2003). El término adherencia implica la colaboración del paciente y se aleja de un modelo paternalista (Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007).

En este texto se utilizará preferentemente el término adherencia. Sin embargo, se utilizará también el término cumplimiento, básicamente en todos aquellos contenidos que hagan referencia a estudios previos en los que se ha utilizado este término.

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Definición operativa

Un importante problema metodológico ha sido la ausencia, hasta hace unos años, de una definición conceptual y operativa adecuada de adherencia (Velligan et al., 2006; Kikkert et al., 2008; De las Cuevas et al., 2011a), lo que ha determinado una marcada heterogeneidad entre los estudios y sus resultados (Velligan et al., 2006; Kikkert et al., 2008). Se ha planteado también el beneficio de diferenciar la no adherencia completa y la parcial (Velligan et al., 2006; Acosta, Ramallo-Fariña y Siris, 2014) o incluso la valoración de adherencia como un concepto dimensional (Julius et al., 2009).

Tradicionalmente el punto de corte que se tomaba para definir adherencia era variable (oscilaba entre el 50 y el 90%), así como el tiempo durante el cual se consideraba un período sin tratamiento (Velligan et al., 2006). Algunos autores consideraron el corte en 75% (Buchanan et al., 1992) y otros en 85% (Kane et al., 2003; Roca et al., 2007). A partir del consenso de expertos el punto de corte de adherencia se establece en mayor o igual al 80% de la toma del tratamiento, lo que ha favorecido la homogeneidad entre los diferentes estudios sobre adherencia en pacientes con trastorno mental grave, desde entonces (Velligan et al., 2009).

Prevalencia de la adherencia / no adherencia al tratamiento antipsicótico

Se han señalado altas tasas de no adherencia en las diferentes enfermedades somáticas (Kripalani, Yao, y Haynes, 2007) y en los trastornos mentales (Llorca et al., 2008). En la esquizofrenia la prevalencia puede ser mayor que en enfermedades no psiquiátricas (Kane, Kishimoto, y Correll, 2013a). Las tasas de adherencia al tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia se sitúan entre el 40-50% (Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2009).

La tasa de no adherencia varía con el seguimiento y puede aumentar tras el alta hospitalaria (Kane et al., 1985). Cifras bajas se obtienen en el estudio de Olfson et al. (2000) con un 19,2% de no adherencia a los tres meses, en ambos casos con un método único de medida, aumentando en otros estudios de mayor duración. Al menos el 50% de los pacientes serán cumplidores parciales o no cumplidores al año del ingreso, llegando al 75% a los dos años (Weiden y Zygmunt., 1997). Kamali et al. (2006) encuentran que un tercio de los pacientes ingresados por primer episodio de esquizofrenia era no adherente a los seis meses de seguimiento.

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Linden et al. (2001) hallan cifras similares en pacientes con esquizofrenia en seguimiento ambulatorio, donde hasta el 34,4% abandonan en dos años el programa de tratamiento del antipsicótico (en el que incluyen seguimiento terapéutico). El estudio CATIE encontró que 74% de los pacientes abandonan el tratamiento antes de los 18 meses (Lieberman et al., 2005).

Además de la ausencia previa de una definición de adherencia, tal y como se ha mencionado, la mayor limitación en los estudios de prevalencia de adherencia ha sido la falta de un método validado de evaluación (Byerly et al., 2005b; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007), variando la prevalencia dependiendo de los distintos métodos de medición (Velligan et al., 2009). En revisiones de la literatura, el rango de no adherencia en la esquizofrenia era amplio debido a diferentes tipos de medida, oscilando entre el 20-72% (Julius, Novitsky y Dubin, 2009) y 47-95% (Sendt, Tracy, y Bhattacharyya, 2015). En una reciente revisión sistemática que valora la adherencia en pacientes del espectro de la esquizofrenia y trastorno bipolar, encuentran tasas más limitadas según el método de medición de la adherencia, donde el 66% de los estudios utilizan métodos subjetivos para medir la adherencia (encontrando tasas de adherencia de 34-80%), un 16% utilizan métodos subjetivos y objetivos (con tasas de adherencia de 60-81%) y solo un estudio utiliza únicamente métodos objetivos (con tasa media de adherencia de 65,5%) (García et al., 2016). La tasa de adherencia es más limitada en los estudios con métodos objetivos, como con dispositivos MEMS (Medication Event Monitoring System) (Yaegashi et al., 2020), donde alcanza 60-85% el primer mes tras el alta, bajando a menos de 55% a los 3 y 6 meses (Diaz et al., 2001; Byerly et al., 2005b; Remington et al., 2007) e incluso inferior en otros estudios, con una media de 37,3% los primeros seis meses y tendencia a disminuir (Misdrahi et al., 2017). Geretsegger et al. (2019) realizan un estudio de adherencia a través de medición del tratamiento en plasma de todos los pacientes que ingresan, independientemente del diagnóstico, encontrando que dos tercios de los pacientes con esquizofrenia tienen menos tratamiento de lo que corresponde según lo pautado.

Por tanto, las altas tasas de incumplimiento y el hecho de que se trate de un factor potencialmente prevenible (Kane, 2007), determinan que el estudio del incumplimiento en la esquizofrenia sea un objetivo prioritario en psiquiatría, tanto de los factores de riesgo como de la efectividad de las intervenciones para reducirlo (Acosta, Hernández y Pereira, 2009).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Consecuencias de la no adherencia

Entre las consecuencias más destacables de no adherencia en la esquizofrenia se encuentran el empeoramiento clínico (Kane, 2007), las recaídas (Linden y Chaskel, 1981; Kane, 1985; Weiden y Olfson, 1995; Lacro, 2002; Robinson et al., 2002; Weiden et al., 2004; Leucht y Heres, 2006; Julius, Novitsky y Dubin, 2009; Masand et al., 2009; Higashi, et al., 2013), las hospitalizaciones (Weiden, 1995, 2004; Díaz et al., 2001; Raynor, et al., 2001; Valenstein et al., 2002; Rittmannsberger et al., 2004; Knapp et al., 2004; Gilmer et al., 2004; Ascher-Svanum, et al., 2006a; Novick et al., 2010; Caseiro et al., 2012; Higashi et al., 2013; Roberto et al., 2017; Andrews et al., 2017), mayor estancia media (Robinson et al., 2002; Leucht y Heres., 2006), mayor número de urgencias psiquiátricas (Ascher-Svanum et al., 2006b; Desai y Nayak, 2019), mayor consumo de tóxicos (Ascher-Svanum et al., 2006a;2006b), agresividad y problemas legales asociados (Ascher-Svanum et al., 2006b), peor funcionamiento cognitivo (Ascher-Svanum et al., 2006a; Montes et al., 2013; Roberto et al., 2017), mayor discapacidad (Sun et al., 2018), peor pronóstico en general (Keith y Kane, 2003; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Llorca, 2008; Barkhof, et al., 2012; Novick et al., 2010; Haddad, Brain y Scott, 2014; Phan, 2016), baja calidad de vida (Lacro et al., 2002; Coldham, Addington y Addington, 2002; Hayhurst et al., 2014), aumento de las resistencias a los antipsicóticos (Perkins et al., 2008), aumento del riesgo de suicidio (Hawton et al., 2005; Leucht y Heres, 2006; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Llorca, 2008; Novick et al., 2010; Haddad, Brain y Scott, 2014; Higashi et al., 2013) y aumento de mortalidad en general (Tiihonen et al., 2011).

Algunas de las consecuencias nombradas previamente requieren la exposición de una serie de aspectos de consideración. En la esquizofrenia, el predictor más importante de recaída es la no adherencia (Fenton, Blyler, y Heinssen, 1997; Fleischhacker et al., 2003; Weiden et al., 2004; Byerly et al., 2007). El riesgo de recaída psicótica se multiplica por cinco a los cinco años en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo no adherentes (Robinson et al., 1999). La tasa de hospitalización psiquiátrica aumenta en pacientes no adherentes (35%) o parcialmente adherentes (24%), respecto los adherentes (14%) con mayor riesgo a mayor número de días sin tratamiento (Gilmer et al., 2004; Weiden et al., 2004). En el 58,6 % de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo ingresados en Unidades de agudos la razón principal del ingreso es la no adherencia al tratamiento (San et al., 2013).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

En relación con la resistencia, Takeuchi et al. (2019) hallaron incluso una peor respuesta al mismo antipsicótico tras recaída en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

En relación con las consecuencias económicas, muchos estudios apoyan el aumento en general del gasto sanitario en pacientes no adherentes (Weiden y Olfson, 1995; Thieda et al., 2003; Gilmer et al., 2004; Knapp et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Sun et al., 2018; Novick et al., 2010; Barkhof et al., 2012; Dilla et al., 2013; Roberto et al., 2017; Desai et al., 2019). Por otro lado, un ensayo clínico encuentra que los costes de los servicios comunitarios y sociales de los pacientes no adherentes son menores (King et al., 2014) y también un metanálisis informa que el gasto de la hospitalización generada por no adherencia podría compensarse por el no generado por el consumo del fármaco (Pennington y McCrone, 2018). En este sentido, Gilmer et al. (2004) aseguran que los costes sanitarios son mayores en pacientes no adherentes y los de farmacia superiores en adherentes. En estos estudios no se tienen en cuenta otros gastos indirectos como los generados por deterioro funcional. Se ha considerado que un 40% del gasto generado por el tratamiento de las personas con esquizofrenia se debe al incumplimiento (Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007).

FACTORES DE RIESGO DE NO ADHERENCIA

Revisión global

En este apartado se expone una revisión de los factores de riesgo de la no adherencia hallados hasta la actualidad, así como del grado de solidez de tales hallazgos. Estos factores se ofrecen contextualizados en una de las clasificaciones más utilizadas, en aras de mayor claridad expositiva.

El conocimiento de los factores de riesgo es una estrategia básica para poder realizar intervenciones adecuadas encaminadas a reducir la no adherencia (Hugtenburg et al., 2013; Haddad, Brain y Scott, 2014).

Clásicamente los factores se dividen en: relacionados con el paciente, con el médico, con el tratamiento y con el entorno (Acosta, Hernández y Pereira, 2009; Corcóstegui, Prieto y Lertxundi, 2007).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se trata simplemente de una clasificación académica y conceptual, ya que en la práctica clínica un paciente puede presentar varios factores (Fleischhacker et al., 2003). Anexo 1

Factores relacionados con el paciente

En relación con los factores sociodemográficos, varios estudios consideran que son los menos consistentes en relación con su influencia sobre la adherencia (Lacro et al., 2002; Acosta et al., 2009; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015). Velligan et al. (2009) han señalado un patrón de paciente no adherente a antipsicóticos como varón, joven y de bajo nivel socioeconómico. Algunos estudios apoyan el predominio masculino entre los no adherentes (Fleischhacker et al., 2003; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Morken et al., 2007; Tan et al., 2018), aunque no todos (Lacro et al., 2002; Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009), incluso alguno ha hallado una menor adherencia en mujeres (Stentzel et al., 2018). Existen estudios que hallan un predominio de no adherencia en jóvenes (Coldham, Addington y Addington, 2002; Hui et al., 2006b; García et al., 2016) pero este hallazgo no se encuentra en otros estudios que utilizan MEMS (Linden et al., 2001; Valenstein et al., 2004; Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009). No existe consenso en relación con las dificultades económicas como factor de riesgo (Fleischhacker et al., 2003), aunque hay estudios que señalan tal asociación (García et al., 2016; Wang et al., 2016; Ahmad, Khalily, y Hallahan, 2017). Aunque existe algún estudio que relaciona mejor adherencia con la religión, en general no se considera un factor de riesgo consolidado (Gearing et al., 2011), tal y como ocurre con la etnia (Valenstein et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Perkins et al., 2008; García et al., 2016). No parece considerarse el estado civil como factor de riesgo (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009) aunque algún estudio ha hallado mejor adherencia en pacientes casados (Rabinovitch et al., 2009). Tampoco hay acuerdo en relación con peor nivel educativo en paciente no adherentes (Linden et al., 2001; Acosta et al., 2009), aunque es apoyado por varios estudios (Cuffel et al., 1996; Robinson et al., 2002; Hudson et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Bodén et al., 2011; García et al., 2016).

En relación con los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, el más destacable es el deficiente insight. Es un factor de riesgo avalado por múltiples estudios (Olfson et al., 2000; Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Coldham, Addington y Addington,

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2002; Rittmannsberger et al., 2004; Byerly et al., 2005b; Kamali et al., 2006; Ascher-svanum et al., 2006a; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Acosta et al., 2009; Goff, Hill y Freudenreich, 2010; Novick et al., 2010; Baloush-Kleinman et al., 2011; Staring et al., 2011 Higashi et al., 2013; Staring et al., 2013; Vanderwaal et al., 2015; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017), aunque no por todos (Linden et al., 2001; Remington et al., 2007). En el consenso de expertos se ha considerado el insight como uno de los factores de riesgo que más contribuye a la falta de adherencia (Velligan et al., 2009).

El incumplimiento previo es también un factor consistentemente asociado a la no adherencia (Lacro et al., 2002; Ascher-Svanum et al., 2006a; Velligan et al., 2009; Novick et al., 2010).

En relación con la sintomatología de la enfermedad, hay estudios que apoyan la asociación de ideas de perjuicio, persecución y grandeza a la no adherencia al tratamiento (Coldham, Addington y Addington, 2002; Fleischhacker et al., 2003; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Kamali et al., 2006; Janssen et al., 2006; Remington et al., 2007; Velligan et al., 2009; García et al., 2016). La gravedad se ha asociado con la no adherencia (Hudson et al., 2004; Yang et al., 2012; Tessier et al., 2017), pero no en todos los estudios (Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002). Por su parte, la sintomatología negativa puede afectar a la capacidad del paciente para ser cumplidor (Janssen et al., 2006; Rodríguez Chamorro et al., 2008), aunque otros estudios encuentran que los pacientes adherentes tienen más síntomas negativos (Rettenbacher et al., 2004). Pese a estas aparentes contradicciones, el consenso de expertos considera que los síntomas negativos pueden afectar a la adherencia (Velligan et al., 2009). También hay estudios que señalan una influencia negativa de clínica depresiva (Perkins et al., 2008; García et al., 2016) y de la hostilidad en la adherencia (Janssen et al., 2006; Novick et al., 2010; Gabriel et al., 2017).

Entre los factores clínicos generales asociados a la no adherencia, tiene relevancia el consumo de tóxicos, con numerosos estudios que lo avalan (Lacro et al., 2002; Coldham, Addington y Addington, 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Fleischhacker et al., 2003; Hudson et al., 2004; Rittmannsberger et al., 2004; Kamali et al., 2006; Janssen et al., 2006; Ascher-svanum et al., 2006a; 2006b; Perkins et al., 2008; Novick et al., 2010; Higashi et al., 2013; García et al., 2016; Gabriel et al., 2017; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Sin embargo, existen otros estudios, realizados con MEMS, que no hallan tal asociación (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009).

La posible asociación entre el tiempo de evolución y la no adherencia es aún controvertida, con estudios que hallan asociación con un mayor tiempo de evolución (Remington et al., 2007), otros con menor duración de la enfermedad (Lacro et al., 2002; Hui et al., 2006a; García et al., 2016), y otros en los que no se halla asociación (Acosta et al., 2009).

Factores relacionados con el entorno

Entre los factores asociados con el entorno, se ha hallado asociación de la no adherencia con la dificultad de acceso a los servicios sanitarios (Perkins et al., 2002) y a las recetas (Bodén et al., 2011). Muchos estudios relacionan la adherencia con el apoyo familiar y social (Roberts, 1985; Coldham, Addington y Addington, 2002; Hudson et al., 2006; Perkins et al., 2008; Karve et al., 2009; Rabinovitch et al., 2009; Baloush-Kleinman et al., 2011; Velligan et al., 2009; 2017; Tan et al., 2018) y vivir con familiares (Gilmer et al., 2004), aunque no todos los estudios lo apoyan (Verdoux et al., 2000; Rittmannsberger et al., 2014). Además, la convivencia puede ser un factor de riesgo si las relaciones son estresantes (Fleischhacker et al., 2003). También se ha puesto en relación la percepción negativa de la enfermedad por parte del entorno con la no adherencia (Fleischhacker et al., 2003) y con el estigma (Hudson et al., 2004; Hui et al., 2006a; Staring et al., 2009; Brain et al., 2014).

Factores relacionados con los profesionales sanitarios

Existen estudios que vinculan la falta de adherencia con cuestiones relacionadas con el médico. Algunos estudios hallan asociación entre la deficiente relación terapéutica y la no adherencia (Lacro et al., 2002; Löffler et al., 2003; Rittmannsberger et al., 2004; Weiden et al., 2004; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Miller et al., 2009; Novick et al., 2010; Baloush-Kleinman et al., 2011; Sendt et al., 2015; García et al., 2016; Tessier et al., 2017). Los pacientes con adherencia tienen mayor confianza en sus médicos (Linden et al., 2001). La "buena relación con su médico" fue uno de los factores más importantes asociados a la adherencia cuando se estudian los aspectos subjetivos hacia la medicación de pacientes con esquizofrenia (Löffler et al., 2003). Otros factores asociados a la no adherencia han sido una baja frecuencia del contacto terapéutico (Rittmannsberger et al., 2004), y la deficiente planificación del alta hospitalaria (Lacro et al., 2002).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Factores relacionados con el tratamiento

Uno de los factores de riesgo de falta de adherencia más estudiado es la presencia de efectos adversos del tratamiento. La presencia de efectos adversos del tratamiento farmacológico se ha hallado como factor de riesgo de la no adherencia en múltiples estudios (Buchanan et al., 1992; Adams y Howe, 1993; Linden et al., 2001; Löffler et al., 2003; Hudson et al., 2004; Rettenbacher et al., 2004; Karow et al., 2007; Perkins et al., 2008; Velligan et al., 2009; Dibonaventura et al., 2012; García et al., 2016; Ahmad, Khalily y Hallahan, 2017; Velligan et al., 2017), así como la inadecuada eficacia del tratamiento (Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Perkins et al., 2008; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Barkhof et al., 2012; Haddad, Brain y Scott, 2014). Por otro lado, hay autores que señalan que se puede producir un aumento de efectos adversos en pacientes adherentes (Linden et al., 2001; Rettembacher et al., 2004) y que las experiencias subjetivas de secundarismos pueden ser más importantes en la adherencia que la severidad de los efectos adversos (Lacro et al., 2002). El consenso de expertos consideró la preocupación del paciente sobre efectos adversos como un factor importante en la adherencia (Velligan et al., 2009).

En muchos estudios se ha tratado de dilucidar la posible asociación de la no adherencia con el tipo, frecuencia y/o dosis, y vía de administración del antipsicótico (Linden et al., 1981; Linden et al., 2001; Lacro et al., 2002; Valenstein et al., 2004; Lieberman et al., 2005; Osterberg y Blaschke, 2005; Janssen et al., 2006; Kamali et al., 2006; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007; Kane et al., 2007; Llorca, 2008; Velligan et al., 2009; Acosta et al., 2009; Baloush-Kleinman et al., 2011; Kaplan, Casoy y Zummo, 2013; Tham et al., 2016; Kishimoto et al., 2017; 2018; Shafrin et al., 2017; Maestri, et al., 2018; Lertxundi et al., 2018). No hay consenso respecto a que exista mayor adherencia con antipsicóticos atípicos respecto a los clásicos (Lacro et al., 2002; Byerly, Nakonezny y Lescouflair, 2007). En relación con las fórmulas depot / Inyectables de larga duración (ILD) respecto a la oral, la mayoría de estudios hallan una mayor adherencia para los primeros (Burton et al., 2005; Kane et al., 2007; Acosta et al., 2009). La no adherencia se ha asociado con una mayor complejidad de la pauta de tratamiento en algunos estudios (Lacro et al., 2002; Fleischhacker et al., 2003; Burton et al., 2005; Yaegashi et al., 2020), pero no en todos (Remington et al., 2007; Acosta et al., 2009). La mayor duración del ingreso previo (Bodén et al., 2011), así como la involuntariedad del ingreso (Janssen et al., 2006) se han asociado con la no adherencia.

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

En síntesis, teniendo en consideración especial las revisiones sistemáticas y los estudios de mayor relevancia, los factores más consistentemente asociados con la no adherencia han sido el deficiente insight (Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Higashi et al., 2013; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; Velligan et al., 2017), el consumo de tóxicos (Lacro et al., 2002; Nosé, Barbui y Tansella, 2003; Higashi et al., 2013; Velligan et al., 2017), el incumplimiento previo (Lacro et al., 2002; Tham et al., 2016; García et al., 2016), las creencias negativas sobre la enfermedad y las actitudes negativas hacia la enfermedad (Higashi et al., 2013; Sendt, Tracy y Bhattacharyya, 2015; Tham et al., 2016; García et al., 2016), la deficiente relación terapéutica (Lacro et al., 2002; Sendt et al., 2015), la gravedad de los síntomas (Nosé, Barbui y Tansella, 2003; García et al., 2016) y los efectos adversos de los fármacos (García et al., 2016; Velligan et al., 2017).

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta, F.J., Bosch, E., Sarmiento, G., Juanes, N., Caballero-Hidalgo, A. y Mayans, T. (2009). "Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS®) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables". *Schizophrenia Research*, 107(2-3), pp. 213-217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.007> (Consultado 03-03-2018).
2. Acosta Artiles, F.J., Fleta, J.L. y Miragaia, J. (2009). "La Adherencia en la Esquizofrenia y otras psicosis". *Cuadernos de Psiquiatría comunitaria*, 9(1), 29-46.
3. Acosta, F.J., Ramallo-Fariña, Y. y Siris, S.G. (2014). "Should full adherence be a necessary goal in schizophrenia? Full versus non-full adherence to antipsychotic treatment". *Comprehensive Psychiatry*, 55(1), pp. 33-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.09.005> (Consultado 10-05-2018).
4. Adams, S.G., y Howe, J.T. (1993). "Predicting Medication Compliance in a Psychotic Population". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(9), pp. 558-560. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-199309000-00005> (Consultado 15-01-2020).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

5. Adams, J., y Scott, J. (2000.) "Predicting medication adherence in severe mental disorders". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(2), pp. 119-124. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.90061.x> (Consultado 12-09-2018).
6. Ahmad, I., Khalily, M.T. y Hallahan, B. (2017). "Reasons associated with treatment non-adherence in schizophrenia in a Pakistan cohort". *Asian Journal of Psychiatry*, 30, pp. 39-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.07.024> (Consultado 07-11-2018).
7. Andrews, C.E., Baker, K., Howell, C.J., Cuerdo, A., Roberts, J.A., Chaudhary, A., Lechich, S., Nucifora, L.G., Vaidya, D., Mojtabai, Margolis R.L., Sawa, A., y Nucifora, F.C. (2017). "Risk of Hospitalization Due to Medication Nonadherence Identified Through EMRs of Patients With Psychosis". *Psychiatric Services*, 68(8), pp. 847-850. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201600334> (Consultado 22-02-2018).
8. Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D., Lacro, J.P. y Dolde, C.R. (2006a). "A Prospective Study of Risk Factors for Nonadherence With Antipsychotic Medication in the Treatment of Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(07), pp. 1114-1123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v67n0715> (Consultado 23-04-2018).
9. Ascher-Svanum, H., Faries, D.E., Zhu, B., Ernst, F.R., Swartz, M.S. y Swanson, J.W. (2006b). "Medication Adherence and Long-Term Functional Outcomes in the Treatment of Schizophrenia in Usual Care". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(03), pp. 453-460. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v67n0317> (Consultado 14-03-2020).
10. Baloush-Kleinman, V., Levine, Z.S., Roe, D., Shnitt, D., Weizman, A., y Poyurovsky, M. (2011). "Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: A six-month naturalistic follow-up study". *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 379. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.021> (Consultado 17-10-2019).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

11. Barkhof, E., Meijer, C.J., de Sonnevile, L.M.J., Linszen, D.H., y de Haan, L. (2012). "Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—A review of the past decade". *European Psychiatry*, 27(1), pp. 9-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.005> (Consultado 21-05-2019).
12. Bodén, R., Brandt, L., Kieler, H., Andersen, M. y Reutfors, J. (2011). "Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder". *Schizophrenia Research*, 133(1-3), pp. 36-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.024> (Consultado 17-09-2019).
13. Brain, C., Sameby, B., Allerby, K., Quinlan, P., Joas, E., Lindström, E., Burns T., y Waern, M. (2014). "Stigma, discrimination and medication adherence in schizophrenia: Results from the Swedish COAST study". *Psychiatry Research*, 220(3), pp. 811-817. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.016> (Consultado 10-10-2018).
14. Buchanan, A. (1992). "A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia". *Psychological Medicine*, 22(3), pp. 787-797. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291700038228> (Consultado 15-07-2019).
15. Burton, S.C. (2005). "Strategies for Improving Adherence to Second-Generation Antipsychotics in Patients with Schizophrenia by Increasing Ease of Use". *Journal of Psychiatric Practice*, 11(6), pp. 369-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00131746-200511000-00003> (Consultado 24-11-2019).
16. Byerly, M., Fisher, R., Whatley, K., Holland, R., Varghese, F., Carmody, T., Magouirk B. y Rush, A.J. (2005b). "A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia". *Psychiatry Research*, 133(2-3), pp. 129-133. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2004.11.002> (Consultado 04-04-2020).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

17. Byerly, M.J., Nakonezny, P.A. y Lescouflair, E. (2007). "Antipsychotic Medication Adherence in Schizophrenia". *Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), pp. 437-452. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.002> (Consultado 03-10-2018).
18. Byerly, M.J., Thompson, A., Carmody, T., Bugno, R., Erwin, T., Kashner, M. y Rush, A.J. (2007). "Validity of Electronically Monitored Medication Adherence and Conventional Adherence Measures in Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 58(6), pp. 844-847. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.58.6.844> (Consultado 23-03-2018).
19. Caseiro, O., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Pelayo-Terán, J.M., Tabares-Seisdedos, R., Ortiz-García de la Foz, V., Vázquez-Barquero, J.L. y Crespo-Facorro, B. (2012). "Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study". *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), pp. 1099-1105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.05.001> (Consultado 01-06-2018).
20. Corcóstegui Santiago, B., Prieto Peraita, M. y Lertxundi Etxebarria, U. (2017). "Adherencia en Salud Mental". En: Ibarra Barrueta, O. y Morillo Verdugo, R. (Coord.) *Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), pp. 139-166. Disponible en https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf (Consultado 12-03-2020).
21. Coldham, E.L., Addington, J. y Addington, D. (2002). "Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(4), pp. 286-290. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02437.x> (Consultado 18-07-2019).
22. Cuffel, B.J., Alford, J., Fischer, E.P. y Owen, R.R. (1996). "Awareness of Illness in Schizophrenia and Outpatient Treatment Adherence". *The Journal of Nervous and Mental*

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Disease, 184(11), pp. 653-659. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-199611000-00001> (Consultado 14-02-2019).

23. De las Cuevas, C., Rivero-Santana, A., Perestelo-Perez, L., Gonzalez-Lorenzo, M., Perez-Ramos, J. y Sanz, E.J. (2011a). "Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting". *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 26(2), pp. 140-146. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hup.1185> (Consultado 08-06-2019).
24. Desai, R. y Nayak, R. (2019). "Effects of Medication Nonadherence and Comorbidity on Health Resource Utilization in Schizophrenia". *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 25(1), pp. 37-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.1.037> (Consultado 14-05-2018).
25. Diaz, E., Levine, H.B., Sullivan, M.C., Sernyak, M.J., Hawkins, K.A., Cramer, J.A. y Woods, S. W. (2001). "Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia". *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(4), 325 (Consultado 07-12-2019).
26. Dilla, T., Ciudad, A. y Alvarez, M. (2013). "Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia". *Patient preference and adherence*, 7, pp. 275-284. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/PPA.S41609> (Consultado 11-10-2018).
27. Fenton, W.S., Blyler, C.R. y Heinssen, R.K. (1997). "Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings". *Schizophrenia bulletin*, 23(4), pp. 637-651. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/23.4.637> (Consultado 26-03-2019).
28. Fleischhacker, W.W., Oehl, M.A. y Hummer, M. (2003). "Factors influencing compliance in schizophrenia patients". *The Journal of clinical psychiatry*.

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

29. Gabriel, D., Jakubovski, E., Taylor, J.H., Artukoglu, B.B. y Bloch, M.H. (2017). "Predictors of treatment response and drop out in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study". *Psychiatry Research*, 255, pp. 248-255. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.038> (Consultado 24-04-2018).
30. García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E. y González-Pinto, A. (2016). "Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(4), pp. 355-371. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000523> (Consultado 23-09-2020).
31. Gearing, R.E., Alonzo, D., Smolak, A., McHugh, K., Harmon, S. y Baldwin, S. (2011). "Association of religion with delusions and hallucinations in the context of schizophrenia: Implications for engagement and adherence". *Schizophrenia Research*, 126(1-3), pp. 150-163. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.005> (Consultado 15-11-2018).
32. Geretsegger, C., Pichler, E., Gimpl, K., Aichhorn, W., Stelzig, R., Grabher-Stoeffler, G., Hiempke C. y Zernig, G., 2019. "Non-adherence to psychotropic medication assessed by plasma level in newly admitted psychiatric patients: Prevalence before acute admission". *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(4), pp. 175-178. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12809> (Consultado 12-07-2019).
33. Gilmer, T.P., Dolder, C.R., Lacro, J.P., Folsom, D.P., Lindamer, L., García, P. y Jeste, D.V. (2004). "Adherence to Treatment with Antipsychotic Medication and Health Care Costs Among Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, 161(4), pp. 692-699. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.692> (Consultado 01-03-2020).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

34. Goff, D.C., Hill, M. y Freudenreich, O. (2010). "Strategies for Improving Treatment Adherence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(suppl 2), pp. 20-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.9096su1cc.04> (Consultado 15-11-2018).
35. Haddad, P., Brain, C. y Scott, J. (2014). "Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies". *Patient Related Outcome Measures*, p. 43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/prom.s42735> (Consultado 01-03-2019).
36. Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J. y Deeks, J.J. (2005). "Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors". *British Journal of Psychiatry*, 187(1), pp. 9-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.187.1.9> (Consultado 12-01-2020).
37. Hayhurst, K.P., Drake, R.J., Massie, J.A., Dunn, G., Barnes, T.R.E., Jones, P.B. y Lewis, S.W. (2014). "Improved quality of life over one year is associated with improved adherence in patients with schizophrenia". *European Psychiatry*, 29(3), pp. 191-196. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.03.002> (Consultado 18-07-2019).
38. Haynes, R.B. (1979). "Introduction." En: Haynes R.B., Taylor D.W. y Sackett D.L., eds. *Compliance in health care*. Baltimore: John Hopkins University Press, pp. 1-7.
39. Higashi, K., Medic, G., Littlewood, K.J., Diez, T., Granström, O. y 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), pp. 200-218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125312474019> (Consultado 03-03-2019).
40. Hudson, T.J., Owen, R.R., Thrush, C.R., Han, X., Pyne, J.M., Thapa, P. y Sullivan, G. (2004). "A Pilot Study of Barriers to Medication Adherence in Schizophrenia". *The Journal*

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

of *Clinical Psychiatry*, 65(2), pp. 211-216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v65n0211> (Consultado 23-02-2018).

41. Hugtenburg, J., Vervloet, M., Van Dijk, L., Timmers, L. y Elders P. (2013). "Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions". *Patient Preference and Adherence*, p. 675. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s29549> (Consultado 01-04-2018).
42. Hui, C.L.M., Chen, E.Y.H., Kan, C.S., Yip, K.C., Law, C.W. y Chiu, C.P.Y. (2006a). "Detection of non-adherent behaviour in early psychosis". *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(5), pp. 446-451. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01821.x> (Consultado 10-05-2020).
43. Hui, C.L., Chen, E.Y., Kan, C., Yip, K., Law, C. y Chiu, C.P. (2006b). "Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong". *The Keio Journal of Medicine*, 55(1), pp. 9-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2302/kjm.55.9> (Consultado 18-02-2020).
44. Janssen, B., Gaebel, W., Haerter, M., Komaharadi, F., Lindel, B. y Weinmann, S. (2006). "Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders". *Psychopharmacology*, 187(2), pp. 229-236. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0413-4> (Consultado 13-10-2019).
45. Julius, R.J., Novitsky, M.A. y Dubin, W.R. (2009). "Medication Adherence: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice". *Journal of Psychiatric Practice*, 15(1), pp. 34-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pra.0000344917.43780.77> (Consultado 17-12-2018).
46. Kamali, M., Kelly, B.D., Clarke, M., Browne, S., Gervin, M., Kinsella, A., Lane A., Larkin C. y O'Callaghan, E. (2006). "A prospective evaluation of adherence to medication in first

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

episode schizophrenia". *European Psychiatry*, 21(1), pp. 29-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.05.015> (Consultado 18-02-2018).

47. Kane, J.M. (1985). "Compliance Issues in Outpatient Treatment". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5(Supplement), p. 22S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-198506001-00005> (Consultado 14-05-2020).
48. Kane, J.M., Leucht, S., Carpenter, D. y Docherty, J.P. (2003). "The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary". *The Journal of clinical psychiatry*, 64, pp. 5-19.
49. Kane, J.M. (2007). "Treatment Adherence and Long-Term Outcomes". *CNS Spectrums*, 12(S17), pp. 21-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852900026304> (Consultado 20-06-2020).
50. Kane, J.M., Kishimoto, T. y Correll, C.U. (2013b). "Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry". *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(8), pp. S37-S41. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.01.012> (Consultado 17-02-2019).
51. Knapp, M., King, D., Pagner, K. y Lapuerta, P. (2004). "Non-adherence to antipsychotic medication regimens: Associations with resource use and costs". *British Journal of Psychiatry*, 184(6), pp. 509-516. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.184.6.509> (Consultado 22-03-2018).
52. Karow, A., Czekalla, J., Dittmann, R.W., Schacht, A., Wagner, T., Lambert, M., Schimmelmann, B.G. y Naber, D. (2007). "Association of Subjective Well-Being, Symptoms, and Side Effects With Compliance After 12 Months of Treatment in Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(01), pp. 75-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0110> (Consultado 11-004-2019).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

53. Karve, S., Cleves, M.A., Helm, M., Hudson, T.J., West, D.S. y Martin, B.C. (2009). "Prospective Validation of Eight Different Adherence Measures for Use with Administrative Claims Data among Patients with Schizophrenia". *Value in Health*, 12(6), pp. 989-995. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00543.x> (Consultado 03-04-2018).
54. Kikkert, M.J., Barbui, C., Koeter, M.W.J., David, A.S., Leese, M., Tansella, M., Gieler A., Puschner B. y Schene, A.H. (2008). "Assessment of Medication Adherence in Patients With Schizophrenia". *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 196(4), pp. 274-281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/nmd.0b013e31816a4346> (Consultado 07-05-2019).
55. King, D., Knapp, M., Patel, A., Amaddeo, F., Tansella, M., Schene, A., Koeter M., Angermeyer M. y Becker, T. (2014). "The impact of non-adherence to medication in patients with schizophrenia on health, social care and societal costs. Analysis of the QUATRO study". *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 23(1), pp. 61-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s2045796013000097> (Consultado 17-05-2018).
56. Kishimoto, T., Sanghani, S., Russ, M.J., Marsh, A.N., Morris, J., Basu, S., Majnu John y Kane, J.M. (2017). "Indications for and use of long-acting injectable antipsychotics". *International Clinical Psychopharmacology*, 32(3), pp. 161-168. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/yic.000000000000165> (Consultado 19-09-2018).
57. Kishimoto, T., Hagi, K., Nitta, M., Leucht, S., Olfson, M., Kane, J.M. y Correll, C.U. (2018). "Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies". *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), pp. 603-619. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbx090> (Consultado 11-11-2018).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

58. Kripalani, S., Yao, X. y Haynes, R.B. (2007). "Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions". *Archives of Internal Medicine*, 167(6), p. 540. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.6.540> (Consultado 14-01-2020).
59. Lacro, J.P., Dunn, L.B., Dolder, C.R., Leckband, S.G. y Jeste, D.V. (2002). "Prevalence of and Risk Factors for Medication Nonadherence in Patients With Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), pp. 892-909. Disponible: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v63n1007> (Consultado 27-09-2019).
60. Lertxundi, U., Hernandez, R., Corcóstegui, B., Ibarra, O., Mentxaka, G., y Medrano, J. (2018). "Influence of an inconsistent appearance of antipsychotics on drug adherence in patients with schizophrenia". *Medicine*, 97(44), p. e12990. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012990> (Consultado 10-12-2018).
61. Leucht, S. y Heres, S. (2006). "Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia". *The Journal of clinical psychiatry*, 67, pp. 3-8.
62. Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., PhD, Severe, J. y Hsiao, J.K. (2005). "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia". *New England Journal of Medicine*, 353(12), pp. 1209-1223. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa051688> (Consultado 22-04-2018).
63. Linden, M. y Chaskel, R. (1981). "Information and Consent in Schizophrenic Patients in Long-term Treatment". *Schizophrenia Bulletin*, 7(3), pp. 372-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/7.3.372> (Consultado 17-05-2018).
64. Linden, M., Godemann, F., Gaebel, W., Kopke, W., Muller, P., Muller-Spahn, F., Pietzcker A. y Tegeler, J. (2001). "A Prospective Study of Factors Influencing Adherence to a Continuous Neuroleptic Treatment Program in Schizophrenia Patients During 2 Years".

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Schizophrenia Bulletin, 27(4), pp. 585-596. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006898> (Consultado 14-02-2019).

65. Llorca, P.M. (2008). "Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes". *Psychiatry Research*, 161(2), pp. 235-247. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2007.07.012> (Consultado 02-10-2019).
66. Löffler, W., Kilian, R., Toumi, M. y Angermeyer, M.C. (2003). "Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment". *Pharmacopsychiatry*, 36(03), pp. 105-112.
67. Kaplan, G., Casoy, J. y Zummo, J. (2013). "Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia". *Patient Preference and Adherence*, p. 1171. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s53795> (Consultado 12-05-2019).
68. Maestri, T.J., Mican, L.M., Rozea, H. y Barner, J.C. (2018). "Do Long-Acting Injectable Antipsychotics Reduce Readmission Rates to Acute Inpatient Psychiatric Hospitals?" *Biological Psychiatry*, 83(9), p. S442. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.1134> (Consultado 01-09-2018).
69. Masand, P.S., Roca, M., Turner, M.S. y 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), pp. 147-154. Disponible en: <https://doi.org/10.4088/PCC.08r00612> (Consultado 22-02-2020).
70. Miller, R, Ream, G, McCormack, J, Gunduz-Bruce, H, Sevy, S, y Robinson, D 2009. "A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

dropout in first-episode schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 113(2-3), pp.138-144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.018>.

71. Misdrahi, D., Tessier, A., Husky, M., Lange, A.C., Vrijens, B., Llorca, P.M. y Baylé, F.J. (2018). "Evaluation of adherence patterns in schizophrenia using electronic monitoring (MEMS®): A six-month post-discharge prospective study". *Schizophrenia Research*, 193, pp. 114-118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.026> (Consultado 17-10-2018).
72. Montes, J.M., Maurino, J., de Dios, C., y Medina, E. (2013). "Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: impact on clinical outcomes and functioning". *Patient Preference and Adherence*, p. 89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s39290> (Consultado 12-02-2020).
73. Morken, G., Grawe, R.W. y Widen, J.H. (2007). "Effects of Integrated Treatment on Antipsychotic Medication Adherence in a Randomized Trial in Recent-Onset Schizophrenia". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(04), pp. 566-571. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0409> (Consultado 20-03-2020).
74. Nosé, M., Barbui C. y Tansella, M. (2003). "How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review". *Psychological Medicine*, 33(7), pp. 1149-1160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291703008328> (Consultado 03-09-2019).
75. Novick, D., Haro, J.M., Suarez, D., Perez, V., Dittmann, R.W. y 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), pp. 109-113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.05.004> (Consultado 10-12-2019).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

76. Olfson, M., Mechanic, D., Hansell, S., Boyer, C.A., Walkup, J. y Weiden, P.J. (2000). "Predicting Medication Noncompliance After Hospital Discharge Among Patients with Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 51(2), pp. 216-222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.51.2.216> (Consultado 20-02-2018).
77. Osterberg, L. y Blaschke, T. (2005). "Adherence to Medication". *New England Journal of Medicine*, 353(5), pp. 487-497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra050100> (Consultado 14-02-2020).
78. Pennington, M y McCrone, P 2018. "Does Non-Adherence Increase Treatment Costs in Schizophrenia?" *Pharmacoeconomics*, 36(8), pp. 941-955. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-018-0652-3> (Consultado 10-10-2019).
79. Perkins, D.O., Gu, H., Weiden, P.J., McEvoy, J.P., Hamer, R.M. y Lieberman, J.A. (2008). "Predictors of Treatment Discontinuation and Medication Nonadherence in Patients Recovering From a First Episode of Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, or Schizoaffective Disorder". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), pp. 106-113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v69n0114> (Consultado 10-05-2018).
80. Phan, S.V. (2016). "Medication adherence in patients with schizophrenia". *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 51(2), pp. 211-219. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0091217416636601> (Consultado 10-06-2019).
81. Rabinovitch, M., Bécharde-Evans, L., Schmitz, N., Joobor, R. y Malla, A. (2009). "Early Predictors of Nonadherence to Antipsychotic Therapy in First-Episode Psychosis". *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(1), pp. 28-35. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/070674370905400106> (Consultado 20-01-2020).
82. Raynor, D.K., Thistlethwaite, J.E., Hart, K. y Knapp, P. (2001). "Are health professionals ready for the new philosophy of concordance in medicine taking?" *International Journal of*

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pharmacy Practice, 9(2), pp. 81-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7174.2001.tb01034.x> (Consultado 02-12-2019).

83. Remington, G., Kwon, J., Collins, A., Laporte, D., Mann, S. y Christensen, B. (2007). "The use of electronic monitoring (MEMS®) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 90(1-3), pp. 229-237. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.015> (Consultado 16-07-2019).
84. Rettenbacher, M.A., Hofer, A., Eder, U., Hummer, M., Kemmler, G., Weiss, E.M., y Fleischhacker, W.W. (2004). "Compliance in Schizophrenia: Psychopathology, Side Effects, and Patients' Attitudes Toward the Illness and Medication". *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(9), pp. 1211-1218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v65n0908> (Consultado 10-05-2020).
85. Rittmannsberger, H., Pachinger, T., Keppelmüller, P. y Wancata, J. (2004). "Medication Adherence Among Psychotic Patients Before Admission to Inpatient Treatment". *Psychiatric Services*, 55(2), pp. 174-179. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.55.2.174> (Consultado 18-01-2019).
86. Roberto, P., Brandt, N., Onukwugha, E., Perfetto, E., Powers, C. y Stuart, B. (2017). "Adherence to Antipsychotic Therapy: Association with Hospitalization and Medicare Spending Among Part D Enrollees with Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 68(11), pp. 1185-1188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201600434> (Consultado 12-16-2018).
87. Roberts, H. (1985). "Neurotic Patients who Terminate their own Treatment". *British Journal of Psychiatry*, 146(4), pp. 442-445. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.146.4.442> (Consultado 15-02-2019).
88. Robinson, D.G., Woerner, M.G., Alvir, J.M., Bilder, R.M., Hinrichsen, G.A. y Lieberman, J.A. (2002). "Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

schizophrenia and schizoaffective disorder". *Schizophrenia Research*, 57(2-3), pp. 209-219. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00312-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00312-7) (Consultado 02-03-2018).

89. Roca, M., Cañas, F., Olivares, J.M., Rodríguez, A. y Giner, J. (2007). "Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español". *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35.
90. Rodríguez Chamorro, M.Á., García-Jiménez, E., Amariles, P., Rodríguez Chamorro, A. y José Faus, M. (2008). "Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica". *Atención Primaria*, 40(8), pp. 413-417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13125407> (Consultado 14-02-2020).
91. Shafrin, J., May, S.G., Shrestha, A., Ruetsch, C., Gerlanc, N.M., Forma, F., Hatch, A., Lakdawalla, D.N. y Lindenmayer, J.P. (2017). "Access to credible information on schizophrenia patients' medication adherence by prescribers can change their treatment strategies: evidence from an online survey of providers". *Patient Preference and Adherence*, Volume 11, pp. 1071-1081. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s135957>.
92. San, L., Bernardo, M., Gómez, A., Martínez, P., González, B. y Peña, M. (2013). "Socio-demographic, clinical and treatment characteristics of relapsing schizophrenic patients". *Nordic Journal of Psychiatry*, 67(1), pp. 22-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2012.667150> (Consultado 15-05-2018).
93. Sendt, K.V., Tracy, D.K. y Bhattacharyya, S. (2015). "A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders". *Psychiatry Research*, 225(1-2), pp. 14-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.002> (Consultado 18-03-2018).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

94. Staring, A.B., van der Gaag, M., Duivenvoorden, H.J., Weiden, P.J. y Mulder, C.L. (2011). "Why Do Patients with Schizophrenia Who Have Poor Insight Still Take Antipsychotics? Memory Deficits as Moderators Between Adherence Belief and Behavior". *Journal of Psychiatric Practice*, 17(5), pp. 320-329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pra.0000405362.95881.48> (Consultado 20-04-2018).
95. Stentzel, U., van den Berg, N., Schulze, L.N., Schwaneberg, T., Radicke, F., Langosch, J.M., Freyberger, H.J., Hoffmann, W. y Grabe, H.J. (2018). "Predictors of medication adherence among patients with severe psychiatric disorders: findings from the baseline assessment of a randomized controlled trial (Tecla)". *BMC Psychiatry*, 18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1737-4> (Consultado 23-01-2020).
96. Sun, Y., Wang, M., Zhou, Y., Wang, L., Zhang, H., Lv, Y. y Li, G. (2018). "The mediating effect of family function and medication adherence between symptoms and mental disability among Chinese patients with schizophrenia: a cross-sectional study". *Psychology, Health & Medicine*, 24(5), pp. 559-569. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2018.1533248> (Consultado 20-04-2019).
97. Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R.B., Foussias, G. y Agid, O. (2019). "Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia". *Neuropsychopharmacology*, 44(6), pp. 1036-1042. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3> (Consultado 10-03-2020).
98. Tessier, A., Boyer, L., Husky, M., Baylé, F., Llorca, P.M. y Misdrahi, D. (2017). "Medication adherence in schizophrenia: The role of insight, therapeutic alliance and perceived trauma associated with psychiatric care". *Psychiatry Research*, 257, pp. 315-321. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.063> (Consultado 09-09-2018).
99. Tham, X.C., Xie, H., Chng, C.M.L., Seah, X.Y., Lopez, V. y Klainin-Yobas, P. (2016). "Factors Affecting Medication Adherence Among Adults with Schizophrenia: A Literature

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Review". *Archives of Psychiatric Nursing*, 30(6), pp. 797-809. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnu.2016.07.007> (Consultado 10-11-2019).

100. Thieda, P., Beard, S., Richter, A. y Kane, J. (2003). "An Economic Review of Compliance with Medication Therapy in the Treatment of Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 54(4), pp. 508-516. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.54.4.508> (Consultado 20-05-2019).
101. Tiihonen, J., Haukka, J., Taylor, M., Haddad, P.M., Patel, M.X. y Korhonen, P. (2011). "A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, 168(6), pp. 603-609. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224> (Consultado 23-07-2018).
102. Valenstein, M., Copeland, L.A., Blow, F.C., McCarthy, J.F., Zeber, J.E., Gillon, L., Bingham, C.R. y Stavenger, T. (2002). "Pharmacy Data Identify Poorly Adherent Patients with Schizophrenia at Increased Risk for Admission". *Medical Care*, 40(8), pp. 630-639. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-200208000-00002> (22-06-2020).
103. Velligan, D.I., Lam, Y.W.F., Glahn, D.C., Barrett, J.A., Maples, N.J., Ereshefsky, L. y Miller, A.L. (2006). "Defining and Assessing Adherence to Oral Antipsychotics: A Review of the Literature". *Schizophrenia Bulletin*, 32(4), pp. 724-742. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbj075> (Consultado 27-01-2018).
104. Velligan, D.I., Weiden, P.J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J.P. (2009). "Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness". *J Clin Psychiatry*.;70(suppl 4):1-46, quiz 47-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.7090su1cj> (Consultado 20-04-2019).

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

105. Verdoux H, Quiles C, Bon L, Chéreau-Boudet I, Dubreucq J, Fiegi L, Guillard-Bouhet N, Massoubre C, Plasse J. y Franck N. (2020) "Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers". *Psychol Med.* 22:1-9. Disponible en: doi: 10.1017/S0033291720001403. (Consultado 27-11-2020).
106. Wang, X., Zhang, W., Ma, N., Guan, L., Law, S.F., Yu, X. y Ma, H. (2016). "Adherence to Antipsychotic Medication by Community-Based Patients with Schizophrenia in China: A Cross-Sectional Study". *Psychiatric Services*, 67(4), pp. 431-437. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201500056> (Consultado 21-07-2018).
107. Weiden, P.J. y Olfson, M. (1995). "Cost of Relapse in Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin*, 21(3), pp. 419-429. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/21.3.419> (Consultado 19-02-2020).
108. Weiden, P. y Zygmunt, A. (1997). "Medication noncompliance in schizophrenia. Part I". *Assessment. J Pract Psychiatry Behav Health*, 3, pp. 106-110.
109. Weiden, P.J., Kozma, C., Grogg, A. y Locklear, J. (2004). "Partial Compliance and Risk of Rehospitalization Among California Medicaid Patients with Schizophrenia". *Psychiatric Services*, 55(8), pp. 886-891. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.55.8.886> (Consultado 17-07-2019).
110. WHO Report. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18356/a9a8a806-en>.
111. Yaegashi, H., Kirino, S., Remington, G., Misawa, F. y Takeuchi, H. (2020). "Adherence to oral antipsychotics measured by electronic adherence monitoring in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis". *CNS Drugs*, in press.

NO ADHERENCIA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

112. Yang, J., Ko, Y.H., Paik, J.W., Lee, M.S., Han, C., Joe, S.H., Jung, I.K., Jung, H.G. y Kim, S.H. (2012). "Symptom severity and attitudes toward medication: Impacts on adherence in outpatients with schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 134(2-3), pp. 226-231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.008> (Consultado 21-07-2018).