

M. Roca¹
F. Cañas²
J. M. Olivares³
A. Rodríguez⁴
J. Giner⁵

Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español

¹ Hospital Juan March
Institut Universitari d'Investigació en
Ciències de la Salut
Palma de Mallorca

² Hospital Rodríguez Lafora
Madrid
³ Hospital Meixoeiro
Vigo

⁴ Centro Fórum
Hospital del Mar
Barcelona
⁵ Hospital Universitario Virgen de la Macarena
Sevilla

Objetivo. Establecer un consenso español sobre la adherencia terapéutica en la esquizofrenia.

Material y métodos. Un comité de expertos diseñó un cuestionario específico de 40 preguntas con 293 opciones. Las preguntas se referían a: definición y valoración general de la adherencia en la esquizofrenia; factores implicados; estrategias de intervención en pacientes ambulatorios y en unidades de agudos y manejo de fármacos antipsicóticos orales e inyectables de larga duración y otras terapias no farmacológicas. Se asignaron valores de estrategia de elección, primera, segunda o tercera línea, según las respuestas obtenidas para cada ítem. Se envió el cuestionario a 383 psiquiatras de un Grupo de Trabajo sobre Adherencia Terapéutica. Se recibieron 326 respuestas a través de un sistema electrónico que garantizaba su confidencialidad.

Resultados y conclusiones. Existe máximo acuerdo en considerar la gravedad del problema de la adherencia, su repercusión en las recaídas, la evolución del paciente y el aumento de costes sanitarios. Las estrategias preferidas para evaluar la adherencia son: el registro de la administración de inyectables y la determinación de concentraciones plasmáticas. El Consenso considera que es preciso intervenir de manera específica cuando el paciente ha sufrido ya varias recaídas a causa del bajo cumplimiento terapéutico, se detecta una nula conciencia de enfermedad o existe una comorbilidad con consumo de tóxicos. La psicoeducación es la estrategia no farmacológica con un mayor grado de consenso en caso de necesidad de intervención. Tratamientos con fármacos antipsicóticos atípicos inyectables de larga duración obtienen el mayor grado de acuerdo como estrategia farmacológica de primera elección en diversas situaciones clínicas para evitar o mejorar la baja adherencia terapéutica.

Palabras clave:
Adherencia. Cumplimiento. Esquizofrenia. Consenso.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(Suppl. 1):1-6

Correspondencia:
Miguel Roca Bennasar
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears
Ctra. de Valldemossa, km 7,5
07071 Palma de Mallorca
Correo electrónico: mroca@uib.es

Treatment adherence in Schizophrenia. Spanish Clinical Consensus

Objective. Establish a Spanish Consensus on Therapeutic Compliance in Schizophrenia.

Material and methods. An experts committee designed a specific questionnaire having 40 questions and 293 options. The questions referred to the definition and general assessment of compliance in schizophrenia, factors involved, intervention strategies in outpatients and in acute units and management of oral and long duration injectable antipsychotic drugs and other non-pharmacological therapies. First, second or third line strategy values of choice were assigned according to the answers obtained for each item. The questionnaire was sent to 383 psychiatrists of a Therapeutic Compliance Work Group. A total of 326 answers were received with an electronic system that guaranteed their confidentiality.

Results and conclusions. There is maximum agreement on considering the seriousness of the compliance problem, its repercussion in relapses, the patient's course and increase in health care costs. The strategies preferred to evaluate compliance are: counting of the injectable drug administration and determination of plasma concentrations. The Consensus considers that specific intervention is necessary when the patient has already suffered several relapses due to low therapeutic compliance, when null awareness of disease is detected or if there is comorbidity with toxic consumption. Psychoeducational is the non-pharmacological strategy having the greatest consensus grade if intervention is needed. Treatments with atypical injectable, long duration, antipsychotic drugs obtain the best grade in accordance with pharmacological strategies of first choice, in different clinical situations to avoid or improve therapeutic adherence.

Key words:
Adherence. Compliance. Schizophrenia. Consensus.

INTRODUCCIÓN

Los nuevos desarrollos en neuropatología, neuroimagen y genética molecular, entre otros, nos han llevado a una me-

jor comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, aún hoy permanece como una entidad extraordinariamente compleja que produce una gran carga para los pacientes, sus familias y la sociedad. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, el 80% de los pacientes presentará una recaída en los primeros 5 años de evolución siguiendo un curso de remisiones y exacerbaciones que culminará en un déficit cognitivo persistente y en graves alteraciones del funcionamiento social¹. En consecuencia, alcanzar el estado óptimo de un paciente con esquizofrenia, dependerá de asegurar la integridad de su estado cognitivo, su independencia funcional para las actividades de la vida diaria y la interacción adecuada con su familia y entorno social.

A finales de la década de 1950 la aparición de los primeros antipsicóticos determinó un avance relevante en el tratamiento de algunos síntomas de la enfermedad. Casi cuatro décadas después el desarrollo de los antipsicóticos atípicos constituyó un nuevo salto terapéutico cualitativo por su perfil de eficacia y tolerabilidad respecto a los agentes convencionales. Sin embargo, los resultados alcanzados hasta la fecha con el tratamiento de la esquizofrenia continúan siendo desalentadores. La combinación de eficacia insuficiente y bajo perfil de tolerabilidad, en especial de los antipsicóticos convencionales, ha determinado el limitado cumplimiento de los tratamientos al igual que sucede en otras enfermedades crónicas^{2,3}. En el reciente estudio de Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre Efectividad en la Intervención (CATIE), el 74% de los enfermos interrumpieron sus tratamientos antes de los 18 meses y el 40% lo hizo por decisión propia⁴. La falta de adherencia a los tratamientos es frecuente y contribuye a un considerable deterioro de la enfermedad y al encarecimiento de la atención sanitaria³.

A pesar de que los niveles de cumplimiento registrados en los ensayos clínicos pueden ser más elevados debido a la atención que reciben los pacientes que participan en tales estudios, las tasas de adherencia oscilan entre el 43 y el 78% en los pacientes tratados por enfermedades crónicas de cualquier especialidad³. No existe un estándar consensuado de lo que constituye una adherencia adecuada. En algunos ensayos se consideran aceptables tasas de cumplimiento mayores del 80%, mientras que en otros las tasas deben superar forzosamente el 95% para que la adherencia sea considerada como adecuada.

Al mismo tiempo, la capacidad de los médicos para reconocer estos problemas aún es escasa. Los instrumentos de evaluación de la adherencia no resultan fáciles de aplicar y la fiabilidad de los resultados de tales medidas se ha discutido reiteradamente. En los últimos años se ha intentado que dispositivos de monitorización electrónica de la medicación (Sistemas Micro-Electro-Mecánicos [MEMS]) aportaran mayor información sobre los patrones de conducta de seguimiento de los tratamientos^{5,6}. Por regla general las desviaciones en la toma de los medicamentos son omisiones de dosis o lo que se ha denominado adherencia parcial. Las

pautas posológicas sencillas ayudan a incrementar la adherencia, si bien entre el 10 y el 40% de los pacientes a quienes se les administran estas pautas sencillas persisten con conductas de incumplimiento.

Los pacientes con enfermedades psiquiátricas suelen tener grandes dificultades para cumplir las pautas posológicas, pero al mismo tiempo son los que presentan un mayor potencial para obtener grandes beneficios en la evolución de su enfermedad asociados a una buena adherencia terapéutica. Las tasas de adherencia en esquizofrenia son muy variables según los estudios, aunque se ha estimado una tasa media del 41,2% en una revisión crítica de 10 estudios publicados⁷. En otra revisión sistemática, los pacientes con trastornos físicos presentaron una tasa media de cumplimiento del 76% (intervalo: 60 a 92%), mientras que en los enfermos con psicosis fue del 58% (intervalo: 24 a 90%)⁸.

El impacto de la falta de adherencia en la evolución de los pacientes con esquizofrenia ha quedado demostrado: mayor riesgo de recaídas con hospitalizaciones más frecuentes⁹⁻¹¹, aumento del riesgo de suicidio^{12,13}, incremento en los costes sanitarios y el uso de servicios¹⁴⁻¹⁷, menor calidad de vida¹⁸ y claras repercusiones en los cuidadores y las familias^{19,20}.

Numerosos factores se han implicado en la adherencia o cumplimiento terapéutico en los pacientes con esquizofrenia. Un grupo de estos factores incluye las características del paciente y los síntomas de la enfermedad; otros hacen referencia a los tratamientos administrados y sus efectos secundarios; un tercer grupo se relaciona con el apoyo social y el ambiente que rodea al paciente y, finalmente, todas aquellas situaciones relacionadas con la atención clínica, información, relación terapéutica, red sanitaria o guías clínicas y protocolos utilizados en la práctica diaria²¹⁻²⁵.

La evaluación de la adherencia terapéutica en la esquizofrenia es un tema complejo. Se han desarrollado, no obstante, instrumentos de evaluación²⁶⁻³² y se ha discutido ampliamente la fiabilidad y los costes de su aplicación³³. Por lo que respecta a los tratamientos farmacológicos, los estudios comparando antipsicóticos clásicos y atípicos por vía oral ofrecen resultados contradictorios en las tasas de adherencia, al igual que los antipsicóticos clásicos depot³⁴⁻³⁷. En los últimos tiempos los antipsicóticos atípicos inyectables de larga duración se han ofrecido como alternativa^{38,39}.

Los consensos clínicos en el área de la esquizofrenia han ayudado a orientar y compartir entre los psiquiatras las diferentes iniciativas y modelos para optimizar el tratamiento de estos pacientes⁴⁰⁻⁴⁷, pero no resulta sorprendente que se hayan desarrollado muy pocas intervenciones para mejorar la adherencia en los pacientes psiquiátricos y por tanto la prevención de recaídas⁴⁸. Los enfoques con resultado eficaz incluyen una combinación de intervenciones educativas (tanto a pacientes como a familiares), intervenciones de apoyo cognitivo y el uso periódico de técnicas de refuerzo. Estas iniciativas han tenido cierto impacto en la manera de

tratar al paciente con esquizofrenia, aunque su influencia directa sobre la clínica cotidiana es difícil de cuantificar. Por todo ello, la opinión de los clínicos directamente responsables de la atención de los pacientes con esquizofrenia es un puente crucial entre la literatura científica clínica y la práctica clínica a la hora de desarrollar recomendaciones de actuación prácticas⁴⁹.

La adherencia al tratamiento en el paciente con esquizofrenia se ha establecido como uno de los principales problemas que afecta la evolución a largo plazo de estos pacientes. Todavía son muchas las preguntas que permanecen sin respuesta y que la literatura no ha podido clarificar. Por esta razón surgió la necesidad de realizar un consenso clínico sobre la adherencia al tratamiento en el paciente con esquizofrenia para valorar la magnitud real del problema, realizar una revisión y actualización de las pautas, y recomendar una actuación consensuada al respecto, que en definitiva sirva como guía para la práctica clínica. Las pautas de actuación que se proponen están basadas en una encuesta amplia dirigida a un grupo numeroso de psiquiatras españoles. El consenso forma parte del proyecto ADHES⁵⁰, dirigido a mejorar la adherencia terapéutica en el manejo de la esquizofrenia en España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Composición del grupo de psiquiatras consultados

Se incluyeron 383 psiquiatras españoles pertenecientes al Grupo Español para el Estudio de la Adherencia en la Esquizofrenia. Este grupo de trabajo se sitúa dentro del marco del Proyecto ADHES, iniciativa que desde el año 2003 se encuentra estudiando y desarrollando diversas actividades para la mejora de la adherencia al tratamiento en los pacientes con esquizofrenia en España⁵⁰. De los 383 cuestionarios enviados, se recibieron 327. De éstos, se eliminó uno por no cumplir con el criterio de selección establecido (más del 95% del cuestionario cumplimentado). Finalmente el análisis se realizó con 326 respuestas.

La encuesta se realizó mediante el uso de un programa informático de recogida y transmisión de datos instalado en dispositivos electrónicos PDA de cada uno de los participantes. El período de realización fue durante los meses de octubre y noviembre de 2005.

Para garantizar la confidencialidad de las respuestas se estableció un procedimiento mediante el cual se solicitaba una contraseña alfanumérica para acceder por primera vez al programa que contenía la encuesta. Esta contraseña era la única identificación asociada a la base de datos que contenía las respuestas al cuestionario. La asignación de la contraseña a cada clínico participante en el consenso fue realizada de manera aleatoria y confidencial por la Fundación Española de Psiquiatría, institución creada por la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, quienes dieron su reconocimiento de interés

científico al consenso. Dada la confidencialidad de las respuestas no es posible asociar a los clínicos participantes con las distintas respuestas al cuestionario. En el panel de clínicos se cita a todos los participantes.

Descripción del cuestionario

En primer lugar, el comité coordinador creó un algoritmo básico basado en una revisión de la literatura. Se buscó identificar los puntos clave de decisión en la mejora de la adherencia terapéutica en el tratamiento de la esquizofrenia, así como obtener una relación de las opciones viables de intervención. Se desarrolló por escrito con un total de 40 preguntas y 293 opciones en las que se preguntaba sobre distintos aspectos de la adherencia terapéutica: definición y valoración general, factores implicados, estrategias de intervención para la mejora de la adherencia terapéutica en los pacientes ambulatorios y en las unidades de agudos y, finalmente, un bloque de preguntas relacionadas con el incumplimiento terapéutico y el manejo de los antipsicóticos inyectables de larga duración.

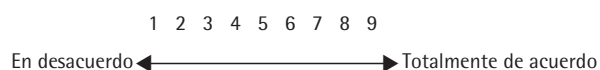
Escala de puntuación

Aproximadamente en el 90% de las opciones de la encuesta la respuesta implicaba valorar la respuesta más apropiada utilizando una escala de 9 puntos en una versión modificada de la escala de Rand, utilizada también en otras guías clínicas con similares procedimientos para establecer un consenso y de manera particular en *The Expert Consensus Guidelines Series* de esquizofrenia⁴³. En cada pregunta se especificaba la división de la escala de valoración. En la figura 1 se muestra un ejemplo de formato utilizado.

Para las demás preguntas se debían anotar los niveles de adherencia observados en los propios pacientes y la opinión personal respecto a las definiciones de incumplimiento recogidas en la literatura. En cada caso se cuantificaron los límites porcentuales.

Análisis estadístico del consenso

Se evaluaron cada uno de los ítems de las 40 preguntas de la encuesta, según la línea de puntuación que recibieron, para determinar si alcanzaban o no consenso. Mediante la prueba de la chi cuadrado, con un nivel de significación es-



Para cada una de las propuestas señaladas otorgue un 1, 2 o 3 a aquellas afirmaciones con las que no esté de acuerdo; una puntuación de 4, 5 o 6 a aquellas con las que esté de acuerdo, y 7, 8 o 9 a las afirmaciones con las que esté muy de acuerdo.

Figura 1 | Escala de puntuación.

tadística de 0,05, se pudo determinar si las respuestas de los psiquiatras se distribuyeron al azar entre las líneas de puntuación (primera, segunda y tercera línea).

Se calcularon la media, la desviación estándar y el intervalo de confianza del 95% para la media en cada uno de los ítems. Este intervalo de confianza (IC) estadísticamente calculado de la muestra explica que en el caso de que la encuesta se volviera a administrar a otro grupo similar de clínicos existe una probabilidad del 95% de que la media quedara comprendida dentro de ese intervalo. Para obtener estos resultados se utilizó el programa SAS y se determinó el sistema de redondeo a un decimal para obtener los porcentajes.

Categorías de puntuación

Para cada ítem valorado se designó un valor de primera, segunda o tercera línea. Este valor se determinó por la categoría en la que se situaba su media, de forma que:

- Para ser valorado en la categoría de primera línea, la media tenía que ser superior o igual a 7.
- Para ser puntuado en la categoría de segunda línea, la media tenía que situarse entre <7 y 5.
- Para la tercera línea, la media tenía que ser inferior a 5.
- No hay consenso cuando las respuestas de los expertos se habían distribuido al azar entre las tres categorías; se evalúa mediante la prueba de χ^2 cuadrado. Se muestran los gráficos con barras de IC sin sombrear.

Se consideró «estrategia o factor de elección» si el ítem fue puntuado con un 9 al menos por el 50% de los psiquiatras. El porcentaje para el criterio de elección también está incluido en el porcentaje total de la primera línea.

Presentación de los resultados de la encuesta

En el informe de resultados se muestran los resultados de la encuesta en su totalidad. En él se incluyen:

- Las opciones ordenadas según la puntuación dada por los clínicos.
- Un gráfico de barras que muestra los intervalos de confianza para cada una de las elecciones.
- Una tabla con los valores numéricos.

Las puntuaciones posibles recogidas en el gráfico de barras son:

- Estrategia de elección. 
- Primera línea. 
- Segunda línea. 
- Tercera línea. 
- No existe consenso. 

Conclusiones y limitaciones

Este consenso es el resultado del acuerdo de un importante número de psiquiatras españoles, con experiencia en el manejo de los problemas de incumplimiento en pacientes con esquizofrenia, acerca de las actuaciones (farmacológicas y no farmacológicas) más recomendables para mejorar la adherencia terapéutica en el tratamiento de este trastorno.

Las conclusiones recogidas resumen la opinión de una amplia muestra de psiquiatras españoles, consiguiéndose un porcentaje muy elevado de respuestas, lo que garantiza que las conclusiones representan la opinión actual de los psiquiatras directamente responsables de la atención clínica de los pacientes con esquizofrenia en España.

Las situaciones clínicas sobre las que se consultó (40 preguntas) también fueron seleccionadas mediante consenso en función de su importancia y frecuencia en la clínica cotidiana.

Debido a la escasa bibliografía que todavía existe acerca del abordaje de la adherencia al tratamiento en los pacientes con esquizofrenia, las conclusiones generadas por el Consenso Clínico Español de Adherencia al Tratamiento en la Esquizofrenia suponen una herramienta de consulta, de utilidad en la práctica clínica diaria. La opinión de los clínicos constituye el espacio común entre la literatura científica y la práctica clínica habitual, siendo de gran utilidad a la hora de dar respuesta a situaciones clínicas cotidianas.

Las conclusiones, resultado del consenso, no constituyen en ningún caso pautas rígidas de actuación y presentan la limitación de que pueden no ser apropiadas o válidas en algunos casos. En este sentido, su cumplimiento no garantiza un resultado satisfactorio en todos los pacientes, por lo que los profesionales que las consulten deben tener presente siempre su propio juicio clínico a la hora de tratar a sus pacientes. El objetivo último de este trabajo no es otro que el de tratar de mejorar la atención, la evolución a largo plazo, evitar o reducir el número de recaídas y por tanto aumentar la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.
2. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349:1738-49.
3. Osterberg L, Blaschke T. Therapeutic Adherence. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
4. Lieberman J, Scott Stroup T, McEvoy J, Swartz MS, Rosenheck R, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
5. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating

- of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:129-33.
6. Nakonezny P, Byerly MJ. Electronically monitored adherence in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a comparison of first vs. second-generation antipsychotics. *Schizophr Res* 2006;82:107-114.
 7. Lacro JP, Dunnn LB, Dolder CR, Leckband SG, et al. Prevalence and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892-909.
 8. Cramer J, Rosenhedck R. Compliance with medication regimens for Mental and Physical Disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196-201.
 9. Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89(Suppl. 382):16-24.
 10. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and Rehospitalization Rates in Patients with Schizophrenia. *CNS Drugs* 2002;16:473-84.
 11. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21:419-29.
 12. Herings RMC, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2003;12:423-4.
 13. De Hert M, McKenzie K, Peuskens J. Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 2001;47:127-34.
 14. Knapp M, King D, Pagner K, Lapuerta P. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Brit J Psychiatry* 2004;184:509-16.
 15. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, Davis JM, Lewis DA. Predicting the «revolving door» phenomenon among Patients with Schizophrenic, Schizoaffective and Affective Disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:856-61.
 16. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv* 2001; 52:805-11.
 17. Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer C, Walkup J, Weiden PJ. Predicting medication non-compliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000;51:216-22.
 18. Hofer A, Kemmler G, Eder U, Edlinger M, et al. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication and side effects. *J Clin Psychiatry* 2004;65:932-9.
 19. Hellewell JS. Patient's subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs* 2002;16:457-71.
 20. Rettenbacher MA, Burns T, Kemmler G, Fleischhacker WW. Schizophrenia: attitudes of patients and professional carers towards the illness and antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:103-9.
 21. Fenton W, Blyler C, Heinssen R. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997;23:637-51.
 22. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 21):25-30.
 23. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl. 16):10-3.
 24. Fleischhacker WW, Meise U, Gunter V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89(Suppl. 382):11-5.
 25. Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of non-compliance in males first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 2002;17:148-54.
 26. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983;13:177-83.
 27. Weiden P, Rapkin B, Mott T, Zygmunt A. Rating of medication influences (ROMI) scale in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20:297-310.
 28. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
 29. Naber D. A self-rating measure subjective effects of neuroleptics drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int J Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl. 3):133-8.
 30. Kampman O, Lehtinen K, Lassila V, Leinonen E, Poutanen O, Koivisto A-M. Attitudes toward neuroleptic treatment: reliability and validity of the Attitudes Toward Neuroleptic Treatment (ANT) Questionnaire. *Schizophr Res* 2000;45:223-34.
 31. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241-7.
 32. Patterson TL, Lacro J, McKibbin CL. Medication management ability assessment: results from a performance-based measure in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 2002;22:11-9.
 33. Roca M, Cañas F, Gili M. Compliance in schizophrenia. *Advanc Schizophr Clin Psychiatry* 2004;1:78-84.
 34. Schooler NR. Relapse and rehospitalization. Comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 16):14-7.
 35. Weiden P, Rapkin B, Zygmunt A. Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic regimen. *Psychiatr Serv* 1995;46:1049-54.
 36. Adams CF, Fenton MKP, Quiraishi S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290-9.
 37. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1286-8.
 38. Kane JM. Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 16):34-40.
 39. Kane J. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Suppl. 5):9-14.
 40. Lehman A, Lieberman JA, Dixon LB. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl. 1):1-56.
 41. Frances A, Docherty JP, Kahn DA. The Expertus Consensus Panel for schizophrenia. Expert consensus guidelines for schizophrenia: a guide for patients and families. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl. 123):1-58.
 42. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Washington: APA, 2004.
 43. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guidelines Series. Optimizing Pharmacologic treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 12):1-100.

44. Lehman AF, Kereyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB. The Schizophrenia Partient Outcome Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 2004; 30:193-217.
45. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist Clinical Practice Guidelines Team for the treatment of Schizophrenia. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist Clinical Practice Guidelines for the tratment of schizpohrenia and related disorders. *Aust NZ J Psychiatry* 2005;39:1-30.
46. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry* 2004;65:500-8.
47. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia. Madrid: SEP, 1998
48. Nose M, Barbui C, Gray R, Tansella M. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;183:197-206.
49. Baca E, Leal C, Varela C, Riesgo Y, Roca M. Diagnostic process and management of schizophrenia in Spain: the ACEE Project. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:224-30.
50. Giner J, Cañas F, Olivares JM, A Rodríguez, JA Burón, Rodríguez-Morales A, Roca M. Treatment adherence in schizophrenia. a comparison between patients, relatives and psychiatrist's opinions. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:386-92.