

ADHERENCIA EN EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

Elixabet Rodríguez

*Especialista en Farmacia Hospitalaria
Board Certified Psychiatric Pharmacist*

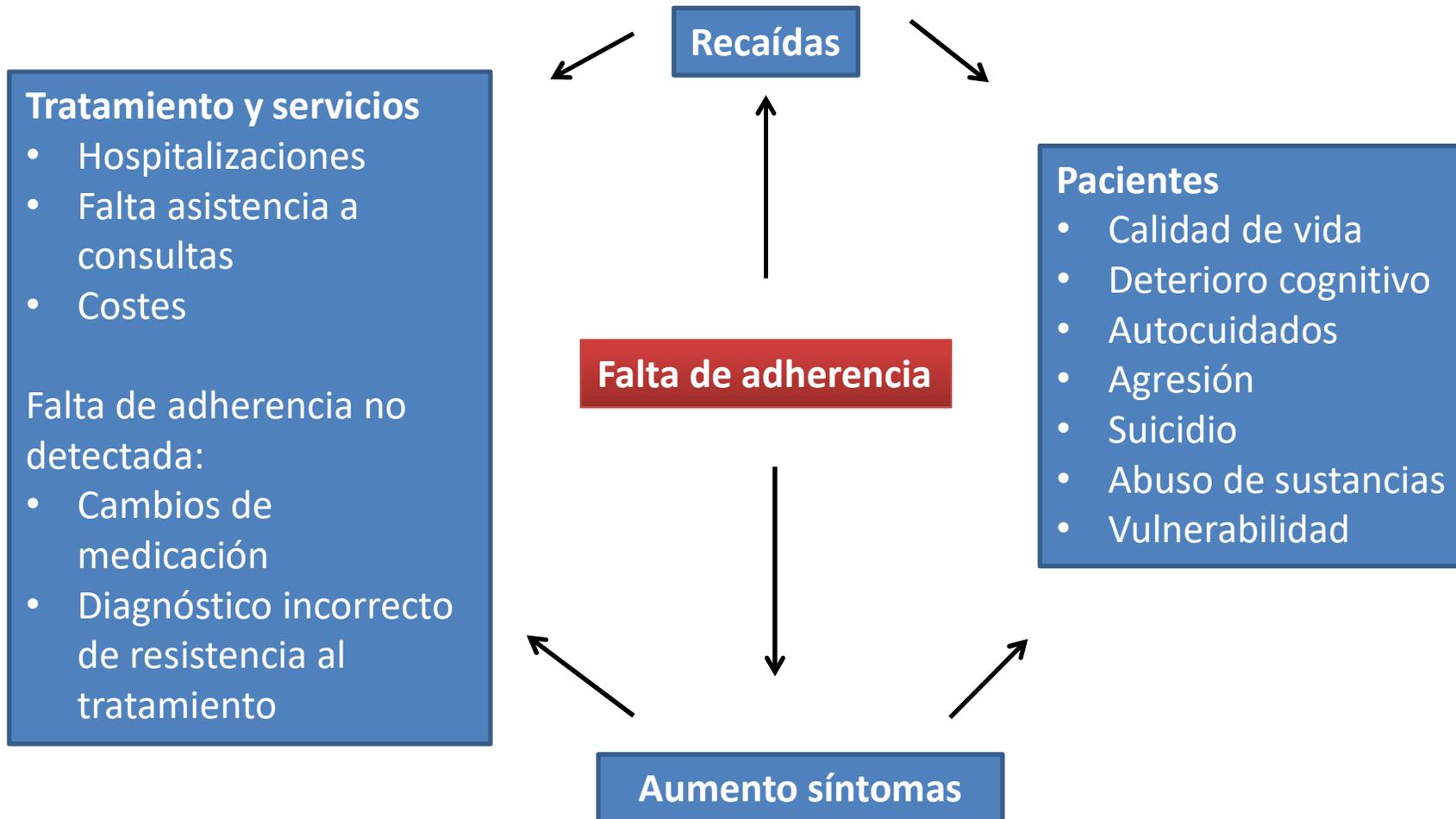
Hospital San Juan de Dios – Donostia



INTRODUCCIÓN

- ✓ Prevalencia de la esquizofrenia se estima entre el 0,5 y el 1 %.
- ✓ 40-60 %. Falta de adherencia en esquizofrenia.
- ✓ 25% abandonan el tratamiento en los primeros 7-10 días tras el alta hospitalaria; un 50% durante el primer año, y hasta un 75% durante el segundo año.
- ✓ No adherencia predictor de recaídas.
- ✓ Una mejora de la adherencia debe incluir a TODOS los profesionales de la salud.

CONSECUENCIAS



CASO CLÍNICO

Antecedentes personales:

- Miren, 46 años. Vive sola en vivienda propia. Trabaja en un restaurante como limpiadora desde hace 19 años, con buen desempeño.
- Es la mayor de 3 hermanos. Buen apoyo familiar.

Antecedentes psiquiátricos:

- Esquizofrenia Paranoide
- Primer ingreso a los 16 años (síntomas psicóticos), otro posterior a los 26 (diagnostico psicosis tóxica).
- Seguida por su CSM. Acude a las consultas.
- Tratamiento: Olanzapina 10 mg/día (desde hace 10 años).
- Consumo de tabaco y alcohol ocasional.

Antecedentes somáticos: Obesidad (Peso: 78,1 Kg, altura 157 cm. IMC: 31,7), HTA, ovarios poliquísticos, amenorrea de 9 meses.

Enfermedad actual

Nov 2018. Ingreso en el servicio de Psiquiatría (agudos).

- Estabilidad clínica y funcional hasta hace 10 meses. Abandona por iniciativa propia el tratamiento porque dice ha aumentado mucho de peso.
- Vivencias paranoides en entorno laboral, posterior verbaliza que los vecinos entran en su casa, le roban y le cambian las cosas de sitio. Cambia varias veces la cerradura de casa y observa las huellas. Vivencias persecutorias «oye ruidos raros», dice estar embarazada, poseída por el demonio. Se muestra muy hostil con la familia y rechaza su ayuda. Graves alteraciones conductuales y amenazas autolíticas.
- Parcial conciencia de enfermedad.
- Se reinicia tratamiento con OLZ hasta 15 mg.
- Persiste sintomatología psicótica y es trasladada a hospital de media estancia (Dic 2018).

Dic 2018. Ingreso en hospital HSJD (media estancia).

- Tratamiento al ingreso: OLZ 15 mg/d y Clonazepam 3 gts/12h, Bisoprolol 2,5 mg/d , Lormetazepam 2 mg al acostarse.
- Evolución psiquiátrica: Mantiene ideas delirantes extensas (perjuicio, persecutoria, erotomaniaca, influencia, posesión, demoniaca). Alucinaciones auditivas. Insomnio.
- Preocupación de la paciente por el aumento de peso.
- Analítica al ingreso. Prolactina 112 ng/ml (grave) (4,8 -23,3 ng/ml).

PREGUNTA 1. ¿Qué factores pueden influir en la falta de adherencia de Miren?

- a) Falta de conciencia de enfermedad
- b) Aumento de peso
- c) Ideas delirantes
- d) Todos

Factores relacionados con la falta de adherencia



PREGUNTA 1. ¿Qué factores pueden influir en la falta de adherencia de Miren?

- a) Falta de conciencia de enfermedad
- b) Aumento de peso
- c) Ideas delirantes
- d) Todos

PREGUNTA 2. Si se tiene en cuenta la preocupación de Miren por el aumento de peso ¿Qué medida se puede proponer para mejorar su adherencia al tratamiento?

- a) Aumentar la dosis de olanzapina a 20 mg y esperar a que remita la sintomatología positiva
- b) Sustituir olanzapina por aripiprazol
- c) Añadir metformina
- d) Sustituir olanzapina por clozapina

Razones para el cambio de APS- Estudio ETOS

Reason	Number	Percent
Lack of efficacy		
Alone	199	35.0
In combination with lack of tolerability	50	8.8
Total	249	43.8
Lack of tolerability		
Alone	319	56.2
In combination with lack of efficacy	50	8.8
Total	369	65.0
Lack of tolerability, analytically (n=369)*		
Weight gain	149	40.4
Extrapyramidal symptoms	111	30.1
Lack of tolerance	42	11.4
Hyperprolactinaemia	39	10.6
Hyperlipidaemia and/or glucose increase	24	6.5
Stress/insomnia/anxiety/akathisia	16	4.3
Sleepiness/drowsiness	12	3.2
Gynecological dysfunctions	6	1.6
Sexual disorders	6	1.6
Other adverse events	10	2.7

Efectos secundarios > Eficacia

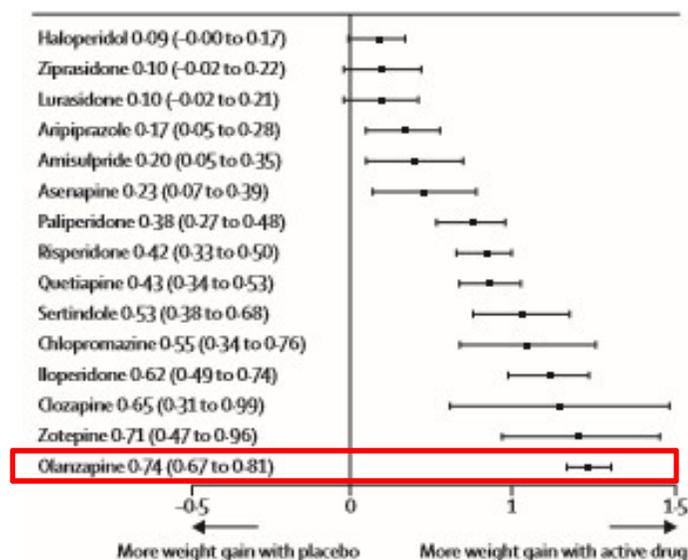
Asterisk (***) denotes more than one of these reasons may have been selected

- ✓ El cambio de antipsicótico por falta de eficacia y / o tolerabilidad: Mejoría clínica y un aumento de la adherencia.

Roussidis, Andreas, et al. Reasons and clinical outcomes of antipsychotic treatment switch in outpatients with schizophrenia in real-life clinical settings: the ETOS observational study. *Annals of general psychiatry*, 2013, vol. 12, no 1, p 42

Antipsicóticos y aumento de peso

- ✓ Sobrepeso y obesidad en pacientes con esquizofrenia: Prevalencia del 40-62%.
- ✓ Riesgo de dislipemia y diabetes. Síndrome metabólico.
- ✓ 7 % aumento medio de peso tras 18 meses. Mayor incremento con olanzapina y fue su principal causa de discontinuación (estudio CATIE).
- ✓ **Mayor aumento:** Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona. **Menor:** Aripiprazol, Ziprasidona.



Fármaco	Aumento de peso	Riesgo de diabetes	Distipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	⊕	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

D: resultados discrepantes; +/-: datos insuficientes

Fuente: American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267-72.

Leuch, Stefan, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 2013, vol. 382, no 9896, p. 951-962.

Manejo del aumento de peso

- ✓ Se considera significativo un aumento de peso $> 7\%$ del peso basal.
(Peso basal: 65 kg. Peso actual: 78 kg. Porcentaje de aumento: 20%)
- ✓ Medidas no farmacológicas. Informar a los pacientes / familiares. Estilo de vida saludable (dieta y ejercicio).
- ✓ Medidas farmacológicas. Valorar cambio de antipsicótico con menor aumento: Aripiprazol o ziprasidona.
- ✓ Metformina. Si medidas no farmacológicas insuficientes y no es posible modificar tratamiento.
- ✓ Otras: Topiramato, sibutramina, orlistat

PREGUNTA 2. Si se tiene en cuenta la preocupación de Miren por el aumento de peso ¿Qué medida se puede proponer?

- a) **Aumentar dosis de olanzapina a 20 mg y esperar a que remita la sintomatología positiva.** *Efectos secundarios y negativa de la paciente a mantener el tratamiento, riesgo de abandono.*
- b) **Sustituir olanzapina por aripiprazol.** *Aripiprazol, menor aumento de peso.*
- c) **Añadir metformina.** *Medidas no farmacológicas insuficientes y no es posible el cambio a antipsicótico con menor efecto en el peso.*
- d) **Sustituir olanzapina por clozapina.** *Clozapina está indicado en Esquizofrenia resistente al tratamiento. Produce aumento de peso*

PREGUNTA 3. Si se inicia un nuevo tratamiento con aripiprazol , ¿Qué parámetros se recomendaría controlar?

- a) Peso (IMC)
- b) No se controla porque no es coste efectivo
- c) Peso (IMC), perímetro abdominal, TA, glucemia y perfil lipídico
- d) Peso (IMC), TA y glucemia

- Antes de iniciar tratamiento: Antecedentes familiares y personales de trastornos metabólicos, peso y calcular el IMC, medir perímetro abdominal, TA, glucemia y perfil lipídico.
- Monitorizaciones IMC a las 4, 8 y 12 semanas y posteriores cada 3 meses.
- A las 12 semanas de iniciarse el tratamiento se repetirá la toma de TA, glucosa y lípidos.
- Cada año deberían revisarse los antecedentes familiares y personales, se repetiría perímetro abdominal, TA y glucemia.
- Cada cinco años debería repetirse el perfil lipídico

Table 3—Monitoring protocol for patients on SGAs*

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Quarterly	Annually	Every 5 years
Personal/family history	X					X	
Weight (BMI)	X	X	X	X	X		
Waist circumference	X					X	
Blood pressure	X			X		X	
Fasting plasma glucose	X			X		X	
Fasting lipid profile	X			X			X

*More frequent assessments may be warranted based on clinical status

American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry 2004; 65: 267-72.

PREGUNTA 3. Si se inicia un nuevo tratamiento con aripiprazol , ¿Qué parámetros se recomendaría controlar?

- a) Peso (IMC)
- b) No se controla porque no es coste efectivo
- c) **Peso (IMC), circunferencia abdominal, TA, glucemia y perfil lipídico**
- d) Peso (IMC), TA y glucemia

PREGUNTA 4. ¿Tras conocer el dato de prolactina (112 ng/ml), cual sería la decisión más correcta?

- a) Asociar cabergolina
- b) No modificar el tratamiento
- c) Sustituir olanzapina por aripiprazol
- d) Sustituir olanzapina por risperidona

Antipsicóticos y aumento de prolactina

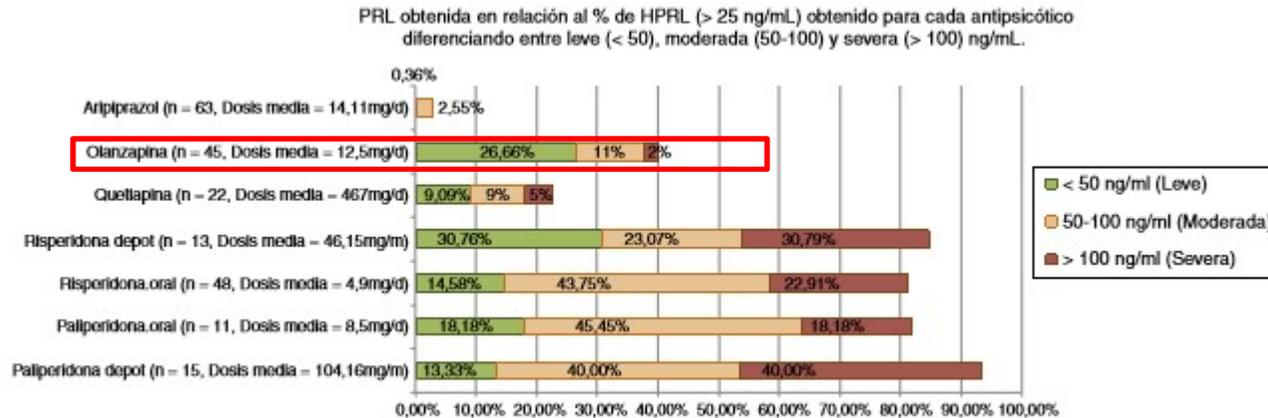


Figura 1 Frecuencia de hiperprolactinemia por niveles de gravedad. Estudio observacional y transversal. N = 217

- ✓ Frecuente. 30-70 % pacientes APS continuado.
- ✓ FGA > SGA
- ✓ SGA: Amisulpride > paliperidona > risperidona > ziprasidona > olanzapina > asenapina > clozapina > quetiapina > aripiprazol
- ✓ Ginecomastia, galactorrea, amenorrea, disfunción sexual.
- ✓ Medio / largo plazo: Osteoporosis, enfermedad cardiovascular, riesgo cáncer de mama o endometrio.

Manejo del aumento de prolactina

- Disminuir dosis de APS
- Cambiar APS y repetir control PRL a los 3 meses
- Asociar aripiprazol incluso a dosis bajas (es agonista parcial D2 y 5HT1A, antagonista 5HT2A). Disminuye niveles de PRL.
- Asociar agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina), solo casos/riesgo psicosis
- Estrógenos en amenorrea prolongada

Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos (Montejo AL y col, Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.): 2016; 9 (3):158173)

PREGUNTA 4. ¿Tras conocer el dato de prolactina (112 ng/ml), cual sería la decisión más correcta

- a) **Asociar cabergolina.** *Agonistas dopaminérgicos, riesgo de exacerbación de signos psicóticos. En este caso no conveniente.*
- b) **No modificar el tratamiento.** *Hay que intervenir, Hiperprolactinemia grave y amenorrea.*
- c) **Sustituir olanzapina por aripiprazol**
- d) **Sustituir olanzapina por risperidona.** *Risperidona aumenta prolactina*

- **Dic 2018.** Se introduce de forma progresiva ARIPIPAZOL. Dosis. 30 mg/día.
- **Febrero 2018.** Prolactina 63,2 ng/ml (moderada)

**PREGUNTA 5. Ante el alta prevista y con el objetivo de mejorar el cumplimiento
¿Cuál sería la opción más adecuada para Miren?.**

- a) Entrevistarse con la paciente y si acepta sustituir por un intramuscular
- b) Participar en los talleres sobre psicofármacos del hospital
- c) Coordinarse con su centro de salud mental para que hagan un seguimiento
- d) Todas

Guías de práctica clínica – ANTIPSICÓTICOS depot

- Optan clara y voluntariamente por esta vía de administración y para los que fracasan en adherirse a la medicación y presentan recaídas frecuentes (*GPC SNS 2009*)
- Pacientes con recaídas relacionadas con la falta de adherencia parcial o total o en pacientes con sintomatología positiva (*Kane et. al 2018; Canadian Psychiatric Association, 2005*)
- Pacientes con falta de adherencia (en cualquier etapa). *Texas Medication Algorithm Project (Moore et al. 2007)*
- Pacientes que soliciten tratamiento con AP LAI tras episodio agudo y sea prioritario mantener adherencia (*NICE 2009*)
- Posibilidad de prescribir a todos los pacientes (no solo a pacientes con problemas de adherencia), toma de decisiones compartidas (*Altamura et al. 2012, Llorca et al. 2013*)

Pros y contras de los antipsicóticos depot -LAI

Ventajas

- No administración diaria
- Administración garantizada. Transparencia de la adherencia
- Permite a los profesionales monitorizar e intervenir de manera apropiada si el paciente omite una dosis
- Menor probabilidad de síntomas de rebote y de recaídas abruptas
- Soluciona los problemas derivados de la adherencia parcial o no adherencia
- Si aparece una recaída, queda claro que obedece a motivos distintos a la no adherencia terapéutica
- Reduce el riesgo de sobredosis involuntaria o intencional
- Menor tasa de recaídas
- Mínimos problemas derivados de la absorción gastrointestinal
- Biodisponibilidad más consistente
- Correlación más predecible entre dosis y niveles plasmáticos
- Se reducen los picos plasmáticos de fármaco
- Se mejoran los resultados en el paciente
- Favorece contacto regular entre el paciente y su equipo de salud mental

Desventajas

- Titulación de dosis lenta
- Precisa más tiempo para alcanzar niveles estables del fármaco
- Menor flexibilidad de ajuste de dosis
- Los efectos secundarios tardan más tiempo en desaparecer
- Dolor en el sitio de inyección
- Aparición de irritación y de lesiones en la zona de punción
- Carga de tiempo de personal de enfermería, incluyendo la posibilidad de visitas domiciliarias
- LAI risperidona exige refrigeración
- Percepción de estigma

Estrategias psicoeducativas

- Proporcionan conocimientos a los pacientes y sus familias con el objetivo de evitar recaídas, mejorar la adherencia y disminuir la disfuncionalidad.
- Son muy variadas. Destinatarios, duración y contenido.
- Psicoeducación + atención estándar vs Estándar. Metaanálisis.
 - Reducción significativa de las tasas de recaída / reingreso hospitalario.
 - Mejor adherencia al tratamiento.
 - Cualquier tipo de intervención psicoeducativa redujo significativamente las tasas de recaída o de reingreso hospitalario.

Taller educativo



SESIONES SOBRE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Elixabet Rodríguez
Farmacéutica Hospitalaria

- Grupos 10 personas. Esquizofrenia
- 45 min. 4 semanas.
 - Sesión 1. Medicamentos
 - Sesión 2. Efectos secundarios
 - Sesión 3. Interacciones
 - Sesión 4. Adherencia

EFECTOS SECUNDARIOS

Ganancia de peso

- Puede suceder con antipsicóticos clásicos y con atípicos. Los antipsicóticos atípicos que producen más aumento de peso son Leponex y Zyprexa.
- Otros fármacos: Antidepresivos, estabilizadores (Depakine), Plenur.

Se recomienda controlar la alimentación e incrementar el ejercicio físico.



- El alcohol es un depresor del sistema nervioso central.
- Tomar bebidas alcohólicas junto con fármacos antipsicóticos puede aumentar la somnolencia y disminuir el estado de alerta (se potencia el efecto depresor).
- Otros medicamentos: Benzodiazepinas (Noctamid, Diazepam, Idalprem, etc), Antidepresivos, Litio.

Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas



ADHERENCIA

¿Dónde puedo conseguir información sobre medicamentos?

- Prospecto que contiene la caja del medicamento.
- Preguntar al farmacéutico.
- En Internet existe mucha información disponible pero hay que saber buscarla en los sitios adecuados.



INTERACCIONES

PREGUNTA 5. Ante el alta prevista y con el objetivo de mejorar el cumplimiento ¿Cuál sería la opción más adecuada para Miren?.

- a) Entrevistarse con la paciente y si acepta sustituir por un intramuscular
- b) Participar en los talleres sobre psicofármacos del hospital
- c) Coordinarse con su centro de salud mental para que hagan un seguimiento
- d) Todas

- **Marzo 2018.** Aripiprazol 400 mg IM mensual.
- **Mayo 2018.** Alta hospitalaria

PREGUNTA 6. ¿Se te ocurre algún método que se podría emplear para conocer si se ha producido alguna modificación en los pensamientos de Miren sobre la medicación tras su paso por el taller educativo del Hospital?

- a) Entrevista con la paciente
- b) Drug Attitude Inventory (DAI)
- c) Test de Morisky-Green (MAQ)
- d) a y b

Table 1 Methods of assessing medication adherence

Objective adherence measurement	Subjective adherence measurement
Medication container with electronic monitoring, eg, MEMS	Clinician's view on adherence (often based on therapeutic response and side effects)
Pill count	Patient or key other report*
Biological markers	Patient diary of medication intake
Observed intake	Questionnaires, eg, DAI, MARS
Medication possession ratio	
Medication plasma level	
Electronic ingestible event marker	

Note: *Patient, case manager, other health care professional, next-of-kin, or carer are asked to estimate the adherence of the patient.

Abbreviations: MEMS, Medication Event Monitoring System; DAI, Drug Attitude Inventory; MARS, Medication Adherence Rating Scale.

Escalas de evaluación del cumplimiento:

- Morisky-Green (MAQ)
- Morisky-8 ítems (MMAS-8)
- Brief Adherence Rating Scale (BARS)

Escalas de evaluación de actitudes:

- Inventario de actitudes hacia la medicación o Drug Attitude Inventory (DAI)
- Rating of Medication Influences (ROMI)
- Beliefs Medicines Questionnaire (BMQ)
- Medication Adherence Report Scale (MARS)
- Brief Evaluation of Medication Influences and Beliefs (BEMIB)
- Neuroleptic Dysphoria Scale (NDS)
- Personal Evaluation of Transitions in Treatment (PETiT)
- Adherence Barrier Survey (ASK-20)

Cuestionario Drug Attitude Inventory (DAI o Inventario de Actitudes hacia la Medicación). DAI 10

1. Para mí, lo bueno de la medicación supera lo malo	V	F
2. Me siento raro/a (como un zombi) con la medicación	V	F
3. Tomo la medicación por decisión propia	V	F
4. La medicación hace que me sienta más relajado/a	V	F
5. La medicación hace que me sienta más cansado/a	V	F
6. Tomo medicación solo cuando estoy enfermo/a	V	F
7. Me siento más normal con medicación	V	F
8. Es antinatural para mi cuerpo y mente estar controlado/a por medicación	V	F
9. Mis pensamientos son más claros con la medicación	V	F
10. Por estar con medicación, puedo prevenir estar enfermo	V	F
Nota: las frases únicamente se refieren a la medicación psiquiátrica que toma el paciente en el momento de contestar el test.		

- Valora respuesta subjetiva a los antipsicóticos
- Autoaplicada
- Tiempo \leq 10 min
- Se puntúa: +1 si es correcta, o -1 si es incorrecta.
- La puntuación final va desde -10 a +10.
- Una puntuación más alta indica una actitud más positiva hacia la medicación.

PREGUNTA 6. ¿Se te ocurre algún método que se podría emplear para conocer si se ha producido alguna modificación en los pensamientos de Miren sobre la medicación tras su paso por el taller educativo del Hospital?

- a) **Entrevista con la paciente.**
- b) **Drug Attitude Inventory (DAI).** *Escala de evaluación de actitudes*
- c) **Test de Morisky-Green (MAQ).** *Escala de evaluación del cumplimiento*
- d) **a y b**