

Adhesión farmacológica y continuidad del tratamiento con antipsicóticos de primera y segunda generación en la esquizofrenia

Medication-adherence and persistence with first- and second-generation antipsychotics in schizophrenia

Subho Chakrabarti

Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India



Chakrabarti describe para SIIC su artículo editado en *Indian Journal of Psychological Medicine* 36:33-39, 2014.

La colección en papel de *Indian Journal of Psychological Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2009.

Indizada en CNKI (China National Knowledge Infrastructure), EBSCO Publishing's Electronic Databases, Google Scholar, Hinari, Indian Science Abstracts, National Science Library, PubMed Central, ProQuest, Scimago Journal Ranking, SCOPUS y SIIC *Data Bases*.



www.siic.salud.com/lmr/fuentes-informativas.php
www.siic.salud.com/lmr/ppselechtm.php

Chandigarh, India (especial para SIIC)

Treatment non-adherence is highly prevalent in schizophrenia and leads to a number of adverse clinical and social outcomes. With the advent of second-generation antipsychotics (SGAs) similar in efficacy to first-generation antipsychotics (FGAs) but with a lesser propensity for extrapyramidal side-effects, it was anticipated that these newer antipsychotic medications would improve medication-adherence in schizophrenia. However, despite a large body of evidence on the matter it still remains somewhat unresolved. Though randomized-controlled trials of efficacy, meta-analyses, and large-scale effectiveness studies have found no differences in adherence between SGAs and FGAs, contrary evidence indicating that patients on SGAs are more likely to take their medications also exists. Two related constructs are often used to describe medication-taking behaviour. While adherence is defined as the extent to which patients' medication-taking corresponds with agreed upon advice from clinicians, persistence or continuation of treatment is the time-period from initiation to discontinuation of medication-treatment. Unlike the equivocal findings regarding differences in medication-adherence between SGAs and FGAs, most efficacy and effectiveness trials have shown that patients on SGAs are more likely to persist with taking their medications.

Therefore, the present study attempted to compare adherence as well as persistence with treatment between patients with schizophrenia on SGAs and FGAs. Over a 6-month period, 40 patients with DSM-IV schizophrenia on SGAs (mainly olanzapine and risperidone) were compared with 30 patients on FGAs (mainly trifluoperazine). Symptom-severity was rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), while the Compliance

La falta de adhesión al tratamiento es muy común en los pacientes con esquizofrenia y se asocia con evolución adversa de diversas variables clínicas y sociales. Con la introducción de los antipsicóticos de segunda generación (ASG), similares en eficacia a los antipsicóticos de primera generación (APG), pero asociados con menos riesgo de efectos adversos extrapiramidales, se asumió que la adhesión al tratamiento para la esquizofrenia podría mejorarse. Sin embargo, y a pesar de muchos estudios al respecto, este interrogante aún no tiene respuesta. Si bien los estudios aleatorizados y controlados de eficacia, los metanálisis y los trabajos a gran escala no revelaron diferencias en la adhesión entre los APG y los ASG, también hay hallazgos que sugieren que los pacientes tratados con ASG tienen más probabilidades de ingerir correctamente la medicación.

La actitud relacionada con la ingesta de la medicación habitualmente se analiza por medio de dos parámetros relacionados. La adhesión se define como la magnitud de la correlación entre la forma de ingerir los fármacos y las indicaciones dadas por el profesional, mientras que la persistencia o la continuidad de la terapia es el período desde su inicio hasta su interrupción. A diferencia de las disparidades en los hallazgos en relación con la adhesión a la terapia con APG y ASG, la mayoría de los estudios de eficacia y efectividad mostraron que la probabilidad de persistir con la terapia es más alta en los enfermos tratados con ASG.

En el presente estudio se compararon la adhesión y la continuidad del tratamiento entre pacientes con esquizofrenia tratados con APG y ASG. En el transcurso de seis meses, 40 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* tratados con ASG (esencialmente olanzapina y risperidona) fueron comparados con 30 enfermos tratados con APG (esencialmente trifluoperazina). La gravedad de los síntomas se determinó con la *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*, mientras que la adhesión al tratamiento referida por el profesional y el paciente se determinó con la *Compliance Rating Scale (CRS)* y el *Drug Attitude Inventory-10-item (DAI-10)*, respectivamente. Los efectos adversos extrapiramidales y otros efectos adversos se analizaron con escalas apropiadas. Los pacientes fueron evaluados en dos ocasiones: las valoraciones basales abarcaron el período previo de tres meses, en tanto que la segunda valoración se realizó luego de tres meses de seguimiento, y abarcó un período de tres meses entre las dos determinaciones.

Rating Scale (CRS) was used as a clinician-rated measure of medication-adherence and the Drug Attitude Inventory-10-item version (DAI-10) as a patient-reported measure of adherence. Extrapyramidal and other side effects were assessed by appropriate scales. Patients were examined twice; baseline assessments covered the preceding 3-month period and a second assessment after 3 months of follow-up covered the 3-month period between baseline and follow-up assessments. At baseline, the FGA group had significantly lower family incomes, a greater number of past relapses and hospitalizations, longer treatment duration, higher numbers of psychotropics and higher prevalence of extrapyramidal side-effects. Mean scores on the CRS and the DAI-10 were used to categorize as patients as adherent or non-adherent with treatment. At baseline, there were no differences between the two antipsychotic groups in mean scores and proportion of adherent/non-adherent patients.

However, over 3 months of follow-up about 20% of patients on FGAs became non-adherent whereas 15% of the patients on SGAs moved from the non-adherent to the adherent category. Consequently, at the end of the 3-month period and for the entire 6-month duration of the study medication-adherence was significantly greater in the SGA group based on mean CRS and DAI-10 scores, as well the proportion of patients who were categorized as adherent/non-adherent. Further analysis of adherence and persistence revealed that these differences obtained between the two antipsychotic groups were primarily driven by differences between the olanzapine and the FGA group during 3 months of follow-up and over the 6-month study-period. Differences in adherence and continuation rates between the two antipsychotic groups were reflected in the significantly greater decline in PANSS scores over 3 months of follow-up and for the 6-month study period for patients on SGAs. For the whole group, higher family income and supervision of treatment by relatives emerged as significant correlates of adherence, but accounted for a very small proportion of the variance. In the FGA group, there were positive correlations between DAI-10 scores and the CRS scores.

The principal finding of this study was that though patients on SGAs or FGAs did not differ on medication-adherence in the first 3 months prior to intake, over the next 3 months of follow-up 20% of the FGA group discontinued treatment, while 15% patients on SGAs became more adherent with their treatment. These differences in treatment-persistence between the two groups led to patients on SGAs being rated as more adherent at the end of this 3 months of follow-up and for the entire 6-month study-duration. Differences between the two groups resulted mainly from the higher persistence and adherence rates with olanzapine versus FGAs. Due to this improved medication persistence and adherence, patients on SGAs registered a decline in symptom-severity whereas patients on FGAs had a worsening of symptoms during follow-up.

Following large-scale naturalistic studies of antipsychotic treatment such as the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study (CATIE), the CUTLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia study) and the EUFEST (European First Episode

En forma basal, el grupo con tratamiento con APG tuvo ingresos económicos familiares significativamente más bajos, un número más alto de recaídas e internaciones en el pasado, un período de tratamiento más prolongado, un número más alto de drogas psicotrópicas y prevalencia más elevada de efectos adversos extrapiramidales. Los puntajes promedio en la CRS y el DAI-10 se utilizaron para categorizar a los pacientes con adhesión al tratamiento o sin ella. Al inicio no se observaron diferencias entre los dos grupos de antipsicóticos en los puntajes promedio y el porcentaje de pacientes con adhesión o sin ella.

Sin embargo, luego de tres meses de seguimiento, alrededor del 20% de los enfermos que recibían APG dejaron de cumplir el tratamiento, en tanto que el 15% de los pacientes tratados con ASG dejaron de ser no cumplidores y pasaron a la categoría de adhesión al tratamiento. Por lo tanto, al final del período de tres meses y para la totalidad de los seis meses de duración del estudio, la adhesión a la medicación fue significativamente más alta en el grupo de ASG, sobre la base de los puntajes de la CRS y el DAI-10; el mismo patrón se observó para el porcentaje de pacientes con adhesión o sin adhesión al tratamiento. El análisis posterior de la adhesión y la continuidad reveló que las diferencias registradas entre los dos grupos de terapia fueron esencialmente atribuibles a las diferencias entre la olanzapina y el grupo de APG, durante los tres meses de seguimiento y en el transcurso de los seis meses en total. Las diferencias en los índices de adhesión y de continuidad con el tratamiento se reflejaron en una declinación significativamente más importante en los puntajes de la PANSS en el transcurso de los tres meses de seguimiento y el período del estudio de seis meses en total para los pacientes tratados con ASG. Para la totalidad de la cohorte, los ingresos económicos familiares más altos y la supervisión del tratamiento por los familiares surgieron como factores significativamente correlacionados con la adhesión, aunque contribuyeron poco en la variación. En el grupo de tratamiento con APG se observaron correlaciones positivas entre los puntajes en el DAI-10 y la CRS.

El principal hallazgo del estudio fue que si bien los pacientes tratados con ASG o APG no difirieron en la adhesión al tratamiento en los tres meses previos, en el transcurso de los siguientes tres meses de seguimiento, el 20% de los enfermos tratados con APG interrumpió la terapia, mientras que el 15% de los pacientes que recibían ASG refirieron mayor adhesión al tratamiento. Las diferencias en la continuidad de la terapia entre los dos grupos motivaron que los enfermos tratados con ASG se consideraran con mayor adhesión al final de los tres meses de seguimiento y durante los seis meses del estudio en total. Las diferencias entre los grupos fueron esencialmente atribuibles a los índices más altos de persistencia y adhesión en los enfermos tratados con olanzapina, en comparación con los APG. Como consecuencia de las mejoras en la adhesión y la continuidad del tratamiento, los pacientes tratados con ASG presentaron una declinación en la gravedad de los síntomas, en tanto que los enfermos tratados con APG tuvieron un agravamiento sintomático durante el seguimiento.

Los resultados de los estudios naturalísticos a gran escala, de tratamiento con antipsicóticos, como el *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), el *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in*

Schizophrenia Trial), the consensus was that there were no differences in medication-adherence between SGAs and FGAs. However, other effectiveness trials have found better adherence among patients on SGAs, as have quite a few controlled trials and certain meta-analytic studies. In contrast to the somewhat equivocal findings regarding medication-adherence with FGAs and SGAs, findings on medication-persistence have been relatively consistent; the majority of trials have found greater treatment-persistence among SGAs. The existing literature also suggests that among SGAs, patients on olanzapine and clozapine are more likely to persist with their treatment for a longer period. The current study provides a clue to the discrepancy between adherence and persistence between antipsychotic groups in previous studies. Since the assessment of adherence often involves a cross-sectional assessment over a shorter time-frame, results may vary depending on the point of time when the adherence assessments are carried out. On the contrary, the estimation of treatment-persistence involves longitudinal assessments over longer periods, which could account for the greater consistency of results regarding SGA-FGA differences. The findings of the present study were limited by the small numbers in both groups, baseline differences between the two antipsychotic groups and the relatively short period of prospective follow-up. Nevertheless, the finding that patients on certain SGAs like olanzapine are more likely to continue with their treatment than those on FGAs indicates that there may still be further scope for methodologically sound research in this area of immense clinical relevance.

Schizophrenia Trial (CUTLASS) y el *European First Episode of Schizophrenia Trial* (EUFEST) no sugirieron diferencias en la adhesión a los APG y los ASG. Sin embargo, otros estudios de efectividad, al igual que unos pocos ensayos controlados y algunos metanálisis, revelaron mejores índices de adhesión entre los pacientes tratados con ASG. A diferencia de los resultados heterogéneos en relación con la adhesión al tratamiento con APG y ASG, los hallazgos en términos de la continuidad con la terapia han sido bastante concordantes y, de hecho, en la mayoría de los estudios, la persistencia fue más alta para los ASG, respecto de los APG. La información en conjunto también sugiere que entre los ASG, los pacientes tratados con olanzapina y clozapina tienen más probabilidades de continuar el tratamiento por períodos más prolongados.

El presente estudio contribuye a identificar los motivos de las discrepancias entre la adhesión y la persistencia entre los grupos de antipsicóticos referidas en estudios previos. La valoración de la adhesión se basa en la determinación transversal del cumplimiento del tratamiento en un corto intervalo, de modo que los resultados pueden variar en relación con el momento en el cual se efectúa la valoración. Por el contrario, la estimación de la persistencia de la terapia se basa en valoraciones longitudinales por períodos más prolongados, un hecho que podría explicar las coincidencias de los resultados en relación con las diferencias entre los APG y los ASG. El número reducido de enfermos en ambos grupos, las diferencias entre los grupos en las características basales y el período corto de seguimiento prospectivo fueron limitaciones del presente estudio. Sin embargo, el hallazgo de que los enfermos que reciben ciertos ASG, como olanzapina, tienen más probabilidad de continuar con la terapia, en comparación con los pacientes tratados con APG, indica que todavía quedan posibilidades para realizar investigaciones metodológicamente sólidas en esta área, de enorme relevancia clínica.

Conexiones temáticas



Otros artículos publicados por el autor

Chakrabarti S, Kulhara P, Verma SK. Extent and determinants of burden among families of patients with affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 86:247-252, 1992.

Chakrabarti S, Gill S. Coping and its correlates among caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar Disorders* 4:50-60, 2002.

Nehra R, Chakrabarti S, Kulhara P, Sharma R. Caregiver-coping in bipolar disorder and schizophrenia: a re-examination. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 40:329-336, 2005.

Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 93:185-192, 2006.

Grover S, Avasthi A, Chakrabarti S, Bhansali A, Kulhara P. Cost of care of schizophrenia: A study of Indian outpatient attenders.

Acta Psychiatrica Scandinavica 112:54-63, 2005.

Kulhara P, Chakrabarti S. Culture and schizophrenia and other psychotic disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 24:449-464, 2001.

Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 71:277-281, 2011.

Chakrabarti S, Kulhara P, Verma SK The pattern of burden in families of neurotic patients. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 28:172-177, 1993.

Kulhara P, Chakrabarti S, Avasthi A, Sharma A, Sharma S. Psychoeducational intervention for caregivers of Indian patients with schizophrenia: a randomised-controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119:472-483, 2009.

Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *Journal of Thyroid Research* 2011:1-13, 2011.