



ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

PHARMACOLOGICAL STRATEGIES OF THERAPEUTIC INTERVENTION: THE CONSTRUCTION OF THE ADHERENCE WITH THE PATIENT WITH SCHIZOPHRENIA

Sergio Ocio León (1); Mario Javier Hernández González (1); Manuel González Simón (2)

(1) Médico Psiquiatra

(2) Psicólogo Clínico

Centro de Salud Mental. Hospital Álvarez-Buylla. Mieres. Asturias

sergio.ocio@gmail.com

Esquizofrenia, Adherencia al tratamiento, Antipsicóticos, Estrategias de intervención.
Schizophrenia, Adherence to treatment, Antipsychotics, Intervention strategies.

RESUMEN:

Los descubrimientos en investigación, el desarrollo de nuevas tecnologías y el afianzamiento de conocimientos epistemológicamente válidos, han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, la deficiente adherencia al tratamiento limita, cuando no anula, su eficacia terapéutica.

A corto plazo, el pronóstico de esquizofrenia está muy relacionado con el grado de cumplimiento que guarde el paciente al plan de tratamiento. El riesgo de recaída tras un primer episodio se incrementa 5 veces cuando la terapia antipsicótica se interrumpe. La administración continuada de fármacos reduce a cerca del 30% la proporción de recaídas.

Las razones por las que los pacientes abandonan el tratamiento de la esquizofrenia son múltiples. Podemos dividirlos en factores relacionados con la enfermedad (síntomas, déficit cognitivos, falta de conciencia de estar enfermo), relacionados con el ambiente familiar o incluso con el médico y el sistema sanitario (falta de continuidad en las asistencia, etc.), y otros, que son los que vamos a abordar en este trabajo, que hacen referencia a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas del fármaco utilizado (efectos secundarios, instrucciones complejas, múltiples tomas).

A pesar de los avances, los pacientes continúan sin adherirse al tratamiento incluso aunque los efectos secundarios de los medicamentos no sean tan evidentes y molestos como antes (rigidez o falta de expresividad en la cara), y se limiten a otros más leves, como el aumento del apetito.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

ABSTRACT:

Discoveries in researching, the improvement of new technologies and the strengthening of valid epistemologic knowledge, have produced great advances in the diagnosis and treatment of schizophrenia. However, the inadequate adherence to treatment limits, or even invalidates, its therapeutic effectiveness.

In the short term, the prognosis of schizophrenia is tightly connected to the degree of fulfilment to the treatment plan. The risk of relapse after a first episode is increased 5 times when the antipsychotic therapy is interrupted. The continued administration of medicaments reduces the proportion of relapses to near a 30%.

There are various reasons why patients abandon the treatment of schizophrenia. We can divide them in factors related to the disease (symptoms, cognitive deficits, non-awareness of being ill...), related to family or even with their doctor and the health system (lack of continuity in medical care...), and others, which are the ones this work is focused on, that are related to dynamic and kinetic characteristics of the used drug (side effects, complex instructions, multiple doses).

Despite medical advances, patients continue not to adhere to treatment even when side effects are much less severe and noticeable than they used to be (like stiffness and lack of facial movement), and are limited to minor annoyances like increased appetite.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

Los descubrimientos en investigación, el desarrollo de nuevas tecnologías y el afianzamiento de conocimientos epistemológicamente válidos, han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia. Cada vez se tiene más información, tanto de su fisiopatología y etiología como sobre el grado de eficacia de los tratamientos utilizados. Se dispone de potentes medicamentos y tratamientos psicológicos empíricamente validados que, complementándose, consiguen una mayor eficacia. Sin embargo, la deficiente adherencia al tratamiento limita, cuando no anula, su eficacia terapéutica (Ocio S et al, 2009).

La introducción de la antipsicóticos en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia en los años 50, supuso un cambio cualitativo en curso evolutivo de la enfermedad y en la expectativa de calidad de vida de los pacientes afectados. El los 90, los antipsicóticos atípicos, por su perfil de eficacia y tolerabilidad, marcan otro punto de inflexión en el tratamiento de la esquizofrenia. (Tabla 1).

Tabla 1. Historia de la psicofarmacología de la psicosis						
	Antes del 50	1950	1960		1990	2000
	Sedación control	Oral	Depot		Orales	Larga duración
		Neurolépticos			Antipsicóticos atípicos	
Objetivo	Tranquilizar	Tratar Psicosis	Mejorar cumplimiento		Eficacia, seguridad y torelabilidad	Adherencia

A corto plazo, el pronóstico de esquizofrenia está muy relacionado con el grado de cumplimiento que guarde el paciente al plan de tratamiento. Es importante que las personas con esquizofrenia continúen su tratamiento con medicamentos, incluso después de la recuperación de un episodio agudo. Sin embargo, se estima que el 25% lo abandona en la primera semana tras salir del hospital después del primer brote, el 50% lo hace a lo largo del primer año y al cabo de dos años, el 75%. Sin el tratamiento farmacológico, del 70-80% de las personas que han experimentado un episodio de esquizofrenia presentan durante los siguientes 12 meses un nuevo episodio. La administración continuada de fármacos reduce a cerca del 30 por ciento la proporción de recaídas. El riesgo de recaída tras un primer episodio se incrementa 5 veces (4,89) cuando la terapia antipsicótica se interrumpe. (Robinson D, et el 1999).

El principal problema, no es sólo el incumplimiento total del tratamiento, sino el cumplimiento parcial de su medicación, es decir, que no abandonan totalmente el tratamiento, sino que toman irregularmente la medicación, lo que provoca que las concentraciones plasmáticas de fármaco sean insuficientes para tratar la enfermedad.

A largo plazo, el pronóstico de la esquizofrenia varía. Aunque está claro que los antipsicóticos mejoran el resultado en la mayoría de personas con esquizofrenia En general, un tercio de los casos consigue una mejoría significativa y duradera, otro tercio mejora en algún grado con recaídas intermitentes y una incapacidad residual y otro tercio experimenta una incapacidad grave y permanente. Los factores asociados al pronóstico quedan resumidos en la tabla 2.

El

Tabla 2. Factores asociados al pronóstico	
Buen pronóstico	Mal pronóstico
el comienzo repentino de la enfermedad	una historia familiar de esquizofrenia
que comience en la edad adulta	comienzo a edad temprana
un buen nivel de capacidad y de formación previo	un pobre desarrollo social y profesional previo
el subtipo paranoide o no deficitario	el subtipo hebefrénico o el deficitario

sobrepeso, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo, las enfermedades respiratorias, la hipertensión y las alteraciones del colesterol son habituales en las personas con esquizofrenia y reducen en un 20% sus expectativas de vida. Estos factores duplican el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y disminuyen en 10 años su esperanza de vida. Comparado con la población general y con otros trastornos mentales el nivel de salud física de los pacientes con esquizofrenia es peor (Sáiz et al, 2008)

Desde siempre y al igual que en otras enfermedad crónicas, el índice de cumplimiento terapéutico (entre el 43 y el 78 %) supone el principal motivo de recaídas y es el factor fundamental que implica una mala evolución y peor pronóstico de la enfermedad del paciente esquizofrénico.

Las razones por las que los pacientes abandonan el tratamiento de la esquizofrenia son múltiples. Podemos dividirlos en factores relacionados con la enfermedad (síntomas, déficit cognitivos, falta de conciencia de estar enfermo), relacionados con el ambiente familiar o incluso con el médico y el sistema sanitario (falta de continuidad en las asistencia, etc.), y otros, que son los que vamos a abordar en este momento, que hacen referencia a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas del fármaco utilizado y sus efectos secundarios (efectos secundarios, instrucciones complejas, múltiples tomas).

Los fármacos antipsicóticos causan diversos efectos secundarios, entre los cuales los extrapiramidales (EEP) son los más problemáticos. Otros efectos adversos informados incluyen disfunción sexual, amenorrea, galactorrea secundaria a hiperprolactinemia, acciones anticolinérgicas potentes, convulsiones, discrasias sanguíneas graves y aumento de peso. Muchas de estas acciones pueden disminuir el cumplimiento, en particular los EEP, e inducir, incluso, ideas de suicidio en pacientes esquizofrénicos.

A pesar de los avances, los pacientes continúan sin adherirse al tratamiento a pesar de que los efectos secundarios de los medicamentos no sean tan evidentes y molestos como antes (rigidez o falta de expresividad en la cara), y se limiten a otros más leves, como el aumento del apetito.

Antipsicóticos convencionales

Los antipsicóticos típicos (tabla 3), que solo son efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos (alucinaciones, delirio, etc.) de la esquizofrenia y los significativos efectos secundarios que conllevan, son un factor negativo de gran importancia a la hora del cumplimiento (tabla 4 y 5). Aunque muchos de estos efectos secundarios se pueden corregir al reducir la dosis o se pueden controlar al agregar otros medicamentos suponen un hándicap definitivo para su uso como tratamiento de elección.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

Tabla 3. Antipsicóticos más utilizados: dosis (Ocio, 2007)

Fármaco		Dosis de Inicio	Dosis Máxima (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)
Clorpromazina	<i>Largactil®</i>	25-50 mg/día	300	25-50 mg/8h
Levomepromazina	<i>Sinogán®</i>	25-50 mg/día	250	25-250
Perfenazina	<i>Decentan®</i>	4 mg/8h	24	12-24
Haloperidol	<i>Haloperidol®</i>	0,5-2 mg/8-12h		1-15
Clotiapina	<i>Etumina®</i>	120-160 mg/día en varias tomas	360	60-80
Clozapina	<i>Leponex®</i>	12,5 mg/12h	900	50-450
Quetiapina	<i>Seroquel Prolong®, genéricos</i>	25-50-100-150 mg/12h en días sucesivos	1000	150-750
Olanzapina	<i>Zyprexa®</i>	10 mg/24h		10-30
Amisulpride	<i>Solian®, genérico</i>	400 mg/12-24h	1200	100-800
Risperidona	<i>Risperda consta®, genéricos</i>	2-4 mg/día	16	0,5-16
Aripripazol	<i>Abilify®</i>	15 mg/día		15-30
Ziprasidona	<i>Zeldox®</i>	40 mg/12h		80 mg/12h
Paliperidona	<i>Invega®</i>	6mg/día		3-12 mg/día

Tabla 4. Convencionales versus atípicos

Neurolépticos convencionales	Antipsicóticos atípicos
Efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos (alucinaciones, delirio, etc.)	Eficaces ante los síntomas fundamentales de la esquizofrenia.
No efecto sobre síntomas negativos, afectivos y en función cognitiva (empeora por los efectos secundarios)	<p><u>Mayor eficacia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En el tratamientos negativos y afectivos. • En pacientes resistentes al tratamiento • En déficits neuropsicológicos
Síntomas extrapiralmidales Un posible efecto secundario grave a largo plazo con cualquier antipsicótico típico es la <u>discinesia tardía</u> (TD).	Mejor perfil de efectos secundarios con respecto a acatisia y extrapiramidales (Gharabowi et al, 2005)
Sedación, somnolencia, hipotensión Efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa)	Aumento de peso, sedación y efectos aparentemente adversos sobre el metabolismo de los lípidos y de la glucosa (Consensus, 2004) Síndrome metabólico (Newcomer JW, 2007; Reynolds GP, 2006)
Hiperprolactemia (galactorrea, ginecomastia, disfunción sexual) (Lieberman, 2005)	Hiperprolactemia (galactorrea, ginecomastia, disfunción sexual y/o pérdida de libido) (el que más la Risperidona (Howes, Smith, 2002)., menos problemas con Quetiapina y Paliperidona
	<p>En resumen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escasos efectos adversos motores relevantes • Menos efectos adversos "afectivos" • Mayor calidad de vida y bienestar subjetivo.

Tabla 5. Efectos adversos de los antipsicóticos

Sobre el sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas extrapiramidales • Parkinsonismo • Distonía aguda • Acatisia • Discinesia Tardía • Síndrome neuroléptico Maligno • Sedación • Disminución del umbral convulsivógeno
Sobre sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión ortostática (se relaciona con el bloqueo muscarínico y sobre todo de los α-adrenérgicos) • Alargamiento del QT
Efectos secundarios anticolinérgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Periféricos: boca seca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria. • Centrales: delirium y estados confusionales
Efectos endocrino-metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> • Prolactinemia • Aumento de peso • Afectan el metabolismo del colesterol, lípidos, glucosa o tienen acción diabética tipo II
Sobre el sistema hematopoyético	<ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitosis (clozapina)

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos (tabla 3) son efectivos en el tratamiento de síntomas positivos, y es posible que también en el tratamientos de los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia. Además presentan un perfil de efectos secundarios menor aunque se han relacionado con aumento de peso, desarrollo de diabetes, colesterol elevado y triglicéridos, y síndrome metabólico (tabla 4 y 5). Los riesgos metabólicos comparados se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Antipsicóticos y alteraciones metabólicas (American Diabetes Association)

Fármaco	Ganancia de peso	Riesgo de diabetes	Alteración del perfil lipídico
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripripazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

D = discrepancia en los resultados

La Clozapina, muy efectiva para el tratamiento de la esquizofrenia fue el primer antipsicótico atípico desarrollado. Su uso, se ha limitado, debido al riesgo de agranulocitosis (aproximadamente el 1%) que requiere una monitorización del tratamiento. Otros efectos secundarios como la sedación y el aumento de peso dificultan el cumplimiento aunque en ocasiones y debido a la gran eficacia del fármaco, la mejoría sintomática se asocia con beneficio y mejore la adherencia.

La Risperidona. Fármaco antipsicótico atípico, antagonista selectivo de receptores 5-HT₂ de la serotonina y D₂ de la dopamina. La risperidona puede ser más aceptada por aquellas personas con esquizofrenia que los antipsicóticos más antiguos y que poseen beneficios marginales en relación con la mejoría clínica limitada. El perfil de efectos adversos de la risperidona puede ser mejor que el perfil del haloperidol. (Hunter RH et al, 2008).

La medicación antipsicótica se encuentra asociada al incremento de los niveles de prolactina, especialmente con las medicaciones típicas. Los nuevos antipsicóticos poseen la ventaja de producir menor incremento de la prolactina (Howes, Smith, 2002). Entre estos últimos, la risperidona produce mayor incremento de prolactina, dosis dependiente (Lieberman, 2005).

RISPERDAL FLAS[®]. Comprimido bucodispersable que facilita la toma del tratamiento e impide que el paciente pueda escupir la pastilla.

RISPERDAL CONSTA[®]. Teniendo en cuenta que entre el 50 y el 80% de los esquizofrénicos no tienen conciencia de enfermedad (Gharabawi, 2006), la preparación intramuscular de acción prolongada resulta muy útil para llevar un control en pacientes que plantean problemas para tomar de forma regular su medicación por vía oral y nos permite asegurar su cumplimiento. La risperidona inyectable de acción prolongada se asoció con un mejor tratamiento de retención, una mayor mejoría de los síntomas clínicos y del funcionamiento, y una mayor reducción de las permanencias y

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

los días en el hospital en los pacientes con esquizofrenia. La mejora de la adherencia al tratamiento incrementó la eficacia y redujo la hospitalización ofreciendo la oportunidad de una mejora terapéutica sustancial en la esquizofrenia (Olivare et al, 2009).

La Olanzapina ofrece eficacia antipsicótica con menos efectos adversos extrapiramidales comparada con los fármacos típicos, pero está asociada con un mayor aumento de peso. (Duggan L et al, 2008).

Entre el 40 a 62% de las personas con esquizofrenia tienen obesidad o sobrepeso y los antipsicóticos atípicos (en especial la olanzapina y la clozapina) se encuentran asociados a incrementos de peso a corto plazo. Los estilos de vida son factores importantes a tener en cuenta en especial en este grupo poblacional (Connolly M, Kelly C, 2005).

La presencia de diabetes se encuentra incrementada en los pacientes con esquizofrenia, desde que se inició el uso de los antipsicóticos atípicos, el interés por este tema ha sido aumentando (Leslie D, Rosenbheck R, 2004), y sobre todo con la olanzapina con el que se ha asociado una mayor incidencia (Lieberman et al, 2002). De todas formas la frecuencia de diabetes inducida por olanzapina parece escasa, pero la obesidad, historia familiar y medicación simultánea pueden incrementar el riesgo (Bonanno D, Davydov L, et al, 2001).

Los pacientes tratados con olanzapina se mantuvieron durante más tiempo en su tratamiento, según las conclusiones del Ensayo Clínico CATIE (Jeffrey A et al, 2005; Dettling M, et al, 2006).

ZYPREXA VELOTAB®. Comprimido bucodispersable que facilita la toma del tratamiento e impide que el paciente pueda escupir la pastilla.

La Quetiapina es un antipsicótico atípico derivado de la dibenzodiazepina, con mayor afinidad de unión *in vitro* con los receptores de serotonina 5-HT_{2A} que con los de dopamina D₂. Su perfil de efectos secundarios es satisfactorio, con muy baja incidencia de efectos extrapiramidales (EEP), sin aumento persistente de los niveles séricos de prolactina y buena aceptación por parte del paciente. (Dev V, Raniwalla J, 2000). Efecto sedativo.

SEROQUEL PROLONG® (fumarato de quetiapina, Comp. de liberación prolongada) de reciente comercialización en España, permite la administración una sola vez al día, y permite mantener niveles plasmáticos efectivos y más estables con una instauración rápida bien tolerada. La única toma al día mejora la calidad de vida del paciente, que no tiene que estar pendiente de la medicación, favoreciendo una mayor adherencia al tratamiento (Kahn RS, Schulz S et al 2007).

El Amisulpride, es un derivado sustituido de la benzamida que realza la neurotransmisión dopaminérgica bloqueando autoreceptores presinápticos de la dopamina D₂/D₃. Dado su metabolismo relativamente bajo la amisulpiride carece de interacciones metabólicas relevantes (Spina, de León, 2007).

La Ziprasidona es un antipsicótico atípico con acción antagonista sobre receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} y dopamínicos D₂. También un efecto agonista 5-HT_{1A}. Su afinidad por receptores alfa₁ y H₁ es modesta, mientras que por los muscarínicos es casi inexistente. Presenta varios aspectos de interés, referidos tanto a su mecanismo de acción como a su perfil de seguridad (baja incidencia de extrapiramidalismos y escaso o nulo efecto ponderal), sin embargo su efecto sobre el intervalo QTc aconseja prudencia en su utilización en sujetos cardiopatas o en tratamiento con fármacos capaces de interactuar de forma farmacodinámica con ziprasidona.

EL Aripiprazol es un agente antipsicótico atípico, agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina, por lo que se supone que actúa como antagonista dopaminérgico cuando los niveles de dopamina cerebrales son elevados, lo que se asocia con el control de los síntomas psicóticos positivos y como agonista de éstos receptores cuando los niveles cerebrales de dopamina son bajos, lo cual ha sido asociado con el control de los síntomas negativos y de los cognitivos, todo ello sin producir efectos extrapiramidales o hiperprolactinemia de forma significativa; es también un potente agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A} de la serotonina (asociada con una mejoría en los síntomas depresivos, cognitivos y negativos) y antagonista de los receptores 5-HT_{2A} (relacionado también con el control de los síntomas negativos de la esquizofrenia, así como síntomas cognitivos, control de la agitación y limitación de los efectos extrapiramidales).

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

La Paliperidona (Invega®) es un nuevo antipsicótico atípico químicamente relacionado con la risperidona. Y es el primer medicamento para el tratamiento por vía oral de la esquizofrenia en el que las características farmacológicas del principio activo han sido modificadas ex profeso para mejorar la tolerabilidad y facilitar el tratamiento. Se ha formulado en un sistema oral de liberación osmótica controlado que reduce al mínimo las fluctuaciones y que permite una dosificación diaria con una dosis terapéuticamente activa a partir del primer día (Owen, 2007). Con una sola toma diaria se mantiene la eficacia a largo plazo mejorando la calidad de vida de los pacientes. Su metabolismo hepático limitado reduce el riesgo de interacciones y facilita su uso en pacientes con daño hepático (Kane J, 2007).

Administración oral versus parenteral

Estrategias de administración oral

Utilizar pautas simples. Utilizar fármacos que permitan la dosis única.

Mejor en Monoterapia. La polifarmacia antipsicótica carece de respaldo experimental y teórico pero es una práctica ampliamente extendida en el tratamiento de la esquizofrenia (Roca M, 2007)

Perfil de efectos secundarios.

Estrategias con inyectables de acción prolongada (tabla 7)

Cómodos, no hay que recordarlo todos los días.

Conocimiento inmediato del no cumplimiento.

En caso de no cumplimiento se dispone de más tiempo para intervenir (tarda más en eliminarse).

Permite un contacto regular con el paciente.

Tabla 7. Inyectables de acción prolongada

Convencionales	Atípicos
<p>Decanoato de flufenazcina (modecate[®] amp. 25mg)</p> <p>Palmitato de pipotiazina (lonserén[®] amp. 100mg)</p> <p>Decanoato de zuclopentixol (cisordinol depot[®] y clopixol depot[®] amp. 200mg)</p>	<p>Risperdal Consta[®] (25mg, 37,5mg, 50mg)</p>
<p>Antiguos, pasados de moda.</p> <p>Nunca utilizarlos como tratamiento de primera elección.</p> <p>Problemas de tolerabilidad y perfil de efectos.</p> <p>Como "último recurso", en "población olvidada" o si problemas graves de cumplimiento.</p>	<p>Previenen recaídas.</p> <p>Ofrece un mejor cumplimiento.</p> <p>Facilita el seguimiento.</p>

Consideraciones Especiales

Parece claro el papel que desempeñan el perfil de efectos secundarios del fármaco a la hora de la continuidad el tratamiento, aunque si es cierto que incluso con los fármacos de mejor perfil sigue habiendo problemas de adherencia (Colom et al, 2005).

Se dispone de muy pocos ensayos rigurosos para evaluar estrategias que ayudan a los pacientes a cumplir mejor las prescripciones farmacológicas.

Facilita el cumplimiento usar formulas galénicas de liberación retardada para reducir el numero de tomas (seroquel prolong[®]).

Peden resultar útiles los calendarios para medicamentos o cajas de pastillas etiquetadas con los días de la semana pueden ayudar a que pacientes y cuidadores sepan cuando los medicamentos tienen o no tienen que tomarse. Animar a los miembros de la familia a observar realmente el consumo diario de medicamentos puede incrementar en gran medida la adherencia.

Formas rápidamente dispersables que impidan al paciente camuflar y deshacerse de las pastillas cuando las tienen en la boca (Zyprexa velotab[®], risperdal flas[®]).

Formas inyectables de acción prolongada (Risperdal consta[®]). Algunos medicamentos antipsicóticos están disponibles en formas inyectables de acción prolongada que eliminan la necesidad de tomar pastillas todos los días.

En conclusión:

1. Debemos de tener en cuenta a la hora de la prescripción las peculiaridades del fármaco prescrito en cuanto a eficacia, tolerancia/seguridad y fácil dosificación La adherencia parece mejorar con los nuevos antipsicóticos.
2. Los medicamentos que contribuyen a mejorar la adherencia son aquellos con un perfil más favorable en cuanto a su eficacia y tolerancia; y administrados de manera que se produzcan el menor número de olvidos posibles (por ejemplo, formulación de larga duración, etc.).

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drug and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27(2):596-601.
2. Bonanno D, Davydov L, et al, Olanzapine-Induced Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35:563-565.
3. Connolly M, Kelly C. Lifestyle and physical health in schizophrenia. *Adv Psychiatr Research* 2005; 11: 125-132.
4. Consensus AA. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes Care. 2004;27:596-601)
5. Dettling M., Angheliescu I.-G., Essock S. M., Covell N. H., Jackson C. T., Gupta N., Basu D., Duan N., Kraemer H. C., Mintz J., Lieberman J. A., Stroup T. S., Davis S. M., the CATIE Investigator Group. Antipsychotic Drugs and Schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354:298-300, Jan 19, 2006.
6. Dev V, Raniwalla J. Quetiapine - A Review of Its Safety in the Management of Schizophrenia. *Drug Safety* 23(4):295-306, 2000
7. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, Dosoky A, Indran S. Olanzapina para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Gharabawi M et al. Insight and its relationship to clinical outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder receiving long-acting risperidone. *Int. Clin. Psychopharmacol* 2006; 21:233-240.
9. Gharabawi GM, Bossie CA, Zhu Y, Mao L, Laster RA. An assessment of emergent tardive dyskinesia and existing dyskinesias in patients receiving long-acting injectable risperidone: Results from a log-term study. *Schizophrenia Res.* 2005;77:129-3)
10. Howes O, Smith S. Hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs. *Endocrine antipsychotic side effects must be systematically assessed. BMJ* 2002; 324: 1278-9.
11. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidona versus fármacos antipsicóticos típicos para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Jeffrey A, Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP, Swartz MS et al., for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005; 1209-1223.
13. Kane J et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6 week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007; 90: 147-161.
14. Kahn RS, Schulz S et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*, 2007; 68(6): 833-843.
15. Leslie D, Rosenbheck R. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1709-1711.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA: LA CONSTRUCCIÓN DE LA ADHERENCIA CON EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

16. Lieberman J, Stroup S, McEvoy J et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med* 2005; 353: 1209-1223.
17. Newcomer, J. W. Metabolic consideration in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68(supplement 1): 20-27.
18. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidona para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. Ocio S. Uso de psicofármacos, manejo práctico. En Ocio S, Hernández MJ. Manual de Urgencia Psiquiátrica en atención primaria. Madrid. Editorial Trébol Comunicación y Creación; 2007.
20. Ocio S, Gómez M, Hernández MJ. Adherencia al tratamiento en el paciente con Esquizofrenia. Recomendaciones clínicas.
21. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J et.al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: Results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) *European Psychiatry*, In Press, Corrected Proof, Available online 4 February 2009.
22. Owen RT. Paliperidona de liberación prolongada: Eficacia, seguridad y tolerabilidad de un nuevo antipsicótico atípico. (Extended-release paliperidone: Efficacy, safety and tolerability of a new atypical antipsychotic.) *Drugs of Today*. 2007 Abr; 43(4):249.
23. Reynolds GP. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 188:86.
24. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-247.
25. Roca M, et al. Resumen del Consenso (Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español). *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35 (Supl. 1):7-25.
26. Roca, M.; Cañas, F.; Olivares, JM.; Rodríguez, A.; Giner, J. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35(Supl. 1):1-6.
27. Sáiz J, Bobes J, Vallejo J, García-Portilla MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5):251-264.
28. Spina E, de León J. Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotic: A Comparative Review *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2007; 100: 4 -22.