

Evaluación de las repercusiones de tratamiento con risperidona de liberación prolongada: la calidad de vida en pacientes duales

Sofía Rotger Della, Francisco Javier Samper Villar, Silvia Reyes Campos, Teresa Garriga Ramón, Marta Cobo Ariño, Jaume Celma Merola y Francesc Abella Pons

Centro de Atención a las Drogodependencias de Lleida. Hospital de Santa María

Recibido: 10/01/2011 · Aceptado: 05/09/2011

Resumen

Antecedentes: En pacientes con esquizofrenia el cumplimiento terapéutico con antipsicóticos orales suele ser deficiente. Estudios clínicos han demostrado que los tratamientos con Risperidona de Liberación Prolongada son efectivos en SQZ y mejoran aspectos funcionales y en definitiva la calidad de vida de los pacientes. **Objetivos:** Análisis de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud de pacientes con diagnóstico de SQZ. **Método:** Se reclutan un total de 70 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SQZ de más de 4 años de evolución, con o sin patología dual, en tratamiento con RLP. Se comparan las escalas PANSS; BPRS (18it), DAI y 2-COM Checklist; finalmente se evalúa y compara la CV mediante el cuestionario de salud SF-36. **Resultados:** En global cabe destacar la evaluación psicométrica de las escalas: 1) Tras evaluar 2 años de tratamiento la PANSS+ mejora un 22% respecto a la previa y la PANSS - mejora un 12%. 2) La mejora de la BPRS es de un 20,3%. 3) Mejora significativamente ($p=0.003$) la adherencia al tratamiento en un 32%. 4) Disminuye el consumo, en el caso de pacientes duales, en un 16% el THC y un 9% el alcohol. 5) Los pacientes perciben mejoría en un 42,3%. **Conclusiones:** La calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes psicopatológicamente estables en el periodo previo al inicio del estudio mejora temprana y mantenidamente durante el tratamiento con RLP.

Palabras Clave

Calidad de Vida, Esquizofrenia, Risperidona de Liberación Prolongada.

Correspondencia a: _____
Sofía Rotger
Centro de Atención a las Drogodependencias de Lleida
Hospital de Santa María
Avda. Alcalde Rovira Roure, 44 · 25198 Lleida
e-mail: srotger@gss.scs.es



Abstract

Background: Compliance with medication regimes of oral antipsychotic in patients with schizophrenia is usually insufficient. Clinical trials have shown that long-acting depot risperidone is effective in schizophrenia, improving functional aspects of these patients and ultimately their quality of life. **Objectives:** To analyze health-related quality of life in patients with schizophrenia diagnosis. **Methods:** 70 patients were recruited, of 18 years old and over, with schizophrenia diagnosis of more than four years of evolution, with or without dual pathology, in treatment with long-acting depot risperidone. **Answers for the following checklists are compared:** PANSS; BPRS (18it), DAI and the 2-COM Checklist; finally quality of life is evaluated and compared with the SF-36 health questionnaire. **Results:** Overall it is the psychometric evaluation of the scales that needs highlighting: 1) After evaluating treatment for two years there is a 22% improvement in PANSS+ compared to the previous measure and a 12% improvement in the PANSS-. 2) There is a 20.3% improvement in the BPRS. 3) Treatment compliance improves significantly ($p=0.003$) by 32%. 4) In patients with dual pathology, consumption of THC is reduced 16%, and alcohol consumption by 9%. 5) Patients perceive a 42.3% improvement. **Conclusions:** Health-related quality of life of the patients who were psychopathologically stable prior to this study, improves promptly and sustainedly during treatment with long-acting depot risperidone.

Key Words

Quality of life, schizophrenia, long-acting depot risperidone.

INTRODUCCIÓN

El manejo de los pacientes con esquizofrenia (SQZ), tanto en control de los síntomas como en la mejora de la funcionalidad global, continúa siendo un objetivo de cambio para los terapeutas.

En general, la adherencia a cualquier tipo de tratamiento es errática y es probable que la adherencia al tratamiento entre pacientes con trastornos psiquiátricos sea menor que entre pacientes con enfermedades más físicas (Joyce et al., 1998). Esta pobre adherencia se asocia a tratamientos complejos, efectos secundarios adversos y disfunción social (Joyce et al., 1998). En cambio, una buena adherencia se relaciona con la satisfacción del paciente, la continuidad

en su seguimiento y en la aceptación de la necesidad de tratamiento. El mantenimiento y correcta adherencia terapéutica se corresponden con estabilidad y menor tasa de recaídas; sin embargo, la falta de adherencia a la medicación oral ocurre en más de 2/3 de los pacientes y no se detecta realmente por el terapeuta hasta que se descompensa la sintomatología. La falta de adherencia al tratamiento farmacológico y la falta de eficacia del mismo, en ese orden, son las causas más frecuentes de recaídas (Weiden y Glazer, 1997).

La farmacocinética de los antipsicóticos de liberación prolongada permite que una inyección, a intervalos de entre 1 y 4 semanas, produzca concentraciones en plasma adecuadas y suficientes para prevenir recaídas durante



el intervalo entre las dosis (Davis et al., 1994). La introducción de antipsicóticos atípicos vía intramuscular y de liberación prolongada (Risperidona de Liberación Prolongada; RLP) mejoran la visión externa de los pacientes con SQZ, por mejora global del control de los síntomas predominantes y disminución de los efectos extrapiramidales, además de reducir el riesgo de descompensación en relación a los antipsicóticos tradicionales (Lasser et al., 2004; van Os et al., 2004; Knox & Stimmel, 2004; Love, 2002). En términos de eficacia y seguridad, pacientes esquizofrénicos ya estabilizados se benefician del cambio a RLP (Fleischhacker et al., 2003).

En la actualidad es sabido que la calidad de vida es una variable clave en la evolución de la SQZ. Estudios previos señalan que la mayoría de los pacientes con SQZ tienen una deficiente calidad de vida respecto a la población general. La sintomatología negativa y los síntomas extrapiramidales en SQZ parecen tener un impacto directo sobre la calidad de vida percibida por el paciente (Aksaray et al., 2002).

Mejorando la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), y usándolo como parámetro de evaluación, podemos objetivar si se producen mejoras y determinar en qué aspectos de la funcionalidad se trasladan, tomando como referencia el plan terapéutico establecido con el paciente. En nuestro caso se trataría de un plan terapéutico basado en tratamiento combinado (farmacológico-psicológico).

El objetivo de este estudio es evaluar la CVRS de los pacientes diagnosticados de SQZ y que siguen tratamiento en dos recursos asistenciales diferentes, la Unidad de Toxicomanías (CAS) y el Centro de Salud Mental de Adultos

(CSMA), para tener una medida objetiva de salud y en consecuencia de la evolución del tratamiento y su repercusión en el ámbito personal y sanitario. Es decir utilizamos la CVRS como parámetro de control del beneficio personal y de control de la evolución de la enfermedad.

Otros aspectos que se han evaluado son: Parámetros psicométricos asociados, la adherencia al tratamiento y la satisfacción del usuario.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

El estudio se llevó a cabo en dos recursos de atención ambulatoria de la ciudad de Lleida. Los datos detallados en él se basaron en el análisis de los resultados obtenidos mediante un procedimiento prospectivo longitudinal de 4 años de duración. Los pacientes fueron seleccionados de modo no probabilístico y por conveniencia.

Muestra

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: Pacientes mayores de edad con diagnóstico de Esquizofrenia según los criterios del DSM-IV, con o sin patología dual, de más de 4 años de evolución, psicopatológicamente estables, con dosis estabilizada de RLP con 6 semanas previo a la inclusión en el estudio. Se diferenciaron dos grupos: 1) Ambulatorios con patología dual en tratamiento en el CAS y 2) Ambulatorios sin patología dual en tratamiento en CSMA.



Medidas

Se comparan las escalas PANSS; BPRS (18it) y DAI así como la valoración de necesidades y satisfacción de los pacientes mediante la escala 2-COM Checklist; finalmente se evalúa y compara la CV mediante el cuestionario de salud SF-36.

La Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) se utilizó para evaluar el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia, y la psicopatología general desde un punto de vista dimensional (gravedad del cuadro) y categorial (esquizofrenia positiva, negativa o mixta). Es un instrumento heteroaplicado en el que las puntuaciones directas se transforman mediante una tabla de conversión en percentiles.

La Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) es heteroaplicada y normalmente se utiliza como marco temporal los días previos a la entrevista. Se utiliza como medida de gravedad, e incluso de subtipificación (positivo o negativo) del trastorno esquizofrénico.

El Inventario de Actitudes hacia la Mediación (DAI) es una escala autoaplicada y evalúa la respuesta subjetiva a la medicación antipsicótica. A mayor puntuación, el efecto percibido de la medicación es más positivo.

La Escala de Valoración de Necesidades y Satisfacción del Paciente (2-COM Checklist) evalúa las necesidades y satisfacción de éstas desde el punto de vista del paciente. El formato es autoaplicado con asistencia. Está diseñada para facilitar la comunicación bidireccionalmente entre los pacientes y los profesionales.

La Escala de Impresión Clínica Global-Esquizofrenia (CGI-SCH) es heteroaplicada y evalúa la gravedad y mejoría clínica de la SQZ.

Evaluamos la CVRS mediante el Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (SF-36), conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud (física y mental), que se distribuye en ocho dominios; cuatro corresponden al dominio físico (Funcionalidad Física (FF), Rol Físico (RF), Dolor Corporal (DC), Salud General (SG)) y cuatro al psicológico (Vitalidad (VT), Funcionalidad Social (FS), Rol Emocional (RE), Salud Mental (SM)). Los dominios psicológico y físico se pueden agrupar en Componente Mental (MCS) y Componente Físico (FCS). Las puntuaciones pueden oscilar entre 0 y 100 (a mayor puntuación mejor calidad de vida), siendo el 50 la puntuación válida para la población general. Es una escala autoaplicada en la que el marco de referencia es el momento actual, y que ha demostrado fiabilidad y validez de aplicación en pacientes esquizofrénicos (Russo et al., 1998; Tunis et al., 1999).

El control de la abstinencia/consumo de los pacientes se llevó a cabo mediante urinocontroles semanales.

Análisis estadístico

Se utilizó la correlación de Spearman para comprobar si había asociaciones entre las variables. La prueba de Mann-Whitney se utilizó para determinar si había diferencias entre los dos subgrupos de pacientes. Para buscar diferencias de proporciones utilizamos la prueba de Chi-cuadrado. El software estadístico utilizado ha sido el SPSS versión 12.0 para Windows®.



RESULTADOS

Reclutados un total de 70 pacientes que permanecen en tratamiento en ambos dispositivos asistenciales en el periodo 2004-2008 y con los criterios referidos; de éstos el 90% lo completaron. Las razones más frecuentes de discontinuidad en el mismo han sido: rechazo a participar (30%) y el incumplimiento a las visitas de control (70%). La distribución por género responde a proporciones de 70% hombres y 30% mujeres (49 y 21 pacientes respectivamente) con edad media de $42,3 \pm 3,2$ años (ver Tabla I). El tiempo medio de tratamiento ambulatorio es de 2,7 años. Del grupo ambulatorio dual, es decir, los tratados en el centro de toxicomanías, destaca una distribución de 30 hombres y 12 mujeres con diagnóstico dual de SQZ y Trastorno por Abuso de Sustancias (TUS) como sigue: Dependencia a THC (60%); Dependencia de alcohol (30%); Abuso de cocaína (7%); policonsumidores de 3 ó más sustancias (3%). Respecto al grupo de esquizofrenia en tratamiento en el CSMA, compuesto por 19 hombres y 9 mujeres, se encuentran antecedentes de TUS en el 90% de los casos, siendo el consumo de alcohol el más

frecuente, en patrón de abuso (60%), seguido de abuso de cocaína (30%), con el resto del grupo representando consumo de cannabis y otras drogas (10%).

Desde 2004 a 2007 ha habido diversas razones para modificar el tratamiento base con RLP: incumplimiento (43%); eficacia insuficiente de otros antipsicóticos (44%) y efectos secundarios (19%). El 42% de los pacientes reciben otro antipsicótico añadido, siendo la Olanzapina el neuroléptico más frecuente en ambos grupos de tratamiento y, además, no se ha podido mantener la abstinencia global en el 70% de los participantes (70% en el grupo de CAS versus 30% el grupo del CSMA).

En cuanto a la eficacia, tras evaluar 2 años de tratamiento la PANSS+ mejora un 22% respecto a la previa y la PANSS- mejora un 12%. La media total en la PANSS (Figura 1) está entre 70 y 75 tanto para el grupo del CAS como para el grupo del CSMA en el momento inicial del estudio, mejorando progresivamente a lo largo del tiempo. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$), encontrándose mejoría principalmente en el grupo de CAS, así como

Tabla I. Características sociodemográficas de la muestra (n=70)

SEXO (N/%)	MUJERES	21	30%
	HOMBRES	49	70%
	MEDIA		SD
EDAD (años)	42,3		3,2
T° EVOL.ENF (años)	9,4		9,2
DOSIS RLP (mg/l 4días)	58,2		23,5



en ambos grupos/año ($p < 0,05$). Se objetiva, por urinocuentros, un descenso en el consumo de sustancias adictivas en el grupo de pacientes duales, sobre todo en los dos últimos años del estudio. En la evaluación final un 34% de los pacientes tienen una mejora $>20\%$ respecto a la basal. Esta mejora podría ser atribuible a la potenciación de la adherencia facilitada por los antipsicóticos de liberación prolongada.

Referente a la escala ICG-SCH la proporción de pacientes clasificados como "no enfermos-mínimamente enfermos" se duplica del 10% al 20% final (Figura 2).

Respecto la escala BPRS la mejora es de un 20,3%. Se aprecia una media, en la puntuación de esta escala, de 21,6 en los pacientes de CSMA respecto a un 20 de los pacientes del CAS.

Mejora significativamente ($p=0.003$) la adherencia al tratamiento en un 32%. Esto queda reflejado en las puntuaciones del DAI, cuyo objetivo es medir la actitud hacia la medicación, donde los pacientes del CAS presentan mayor puntuación, es decir mayor adherencia, que los pacientes de CSMA (Figura 3).

Disminuye el consumo en el caso de pacientes duales en un 16% el THC y un 9% el alcohol.

Coincidiendo con los resultados de Addington & Addington (1996), la CVRS es mejor en pacientes de CSMA que en pacientes duales en tratamiento en CAS sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0061$). Esta diferencia es atribuible al no consumo de sustancias ya que suelen restar más preservadas las diferentes áreas de funcionalidad del

individuo. Se aprecian valores similares en las dimensiones, con la excepción de la subescala de dolor corporal (DC) siendo mayor en pacientes del grupo de SQZ respecto a los duales ($p < 0,005$) (Figura 4). En general se aprecian unas poblaciones de pacientes muy cronicadas. Como cabe esperar en los pacientes con SQZ, sean duales o no, la dimensión relacionada con la salud mental es inferior respecto a la población general así como respecto a la salud física general (Figura 5).

DISCUSIÓN

El propósito principal de este estudio ha sido evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, con o sin patología dual, y en tratamiento con risperidona de liberación prolongada.

Se desprende, tanto de indicadores objetivos (BPRS, nº de ingresos, PANSS, etc.) como subjetivos (información familiares, adherencia al tratamiento, etc.) (Velligan et al., 2009), el impacto que puede tener el trastorno sobre la calidad de vida del paciente con esquizofrenia. La sintomatología negativa y los efectos secundarios extrapiramidales parecen tener un impacto directo en la calidad de vida percibida del paciente esquizofrénico.

La RLP mejora el cumplimiento del tratamiento neuroléptico y el grado de satisfacción con el tratamiento. Se constata importante mejoría clínica y disminución de recaídas con lo que se consigue un mejor pronóstico, siendo esta la variable más valorada en el seguimiento de la esquizofrenia a largo plazo. Los pacientes incluidos en este estudio iniciaron el tratamien-



Figura 1. Media de PANSS total por grupo y años (***) $p \leq 0,001$ vs basal)

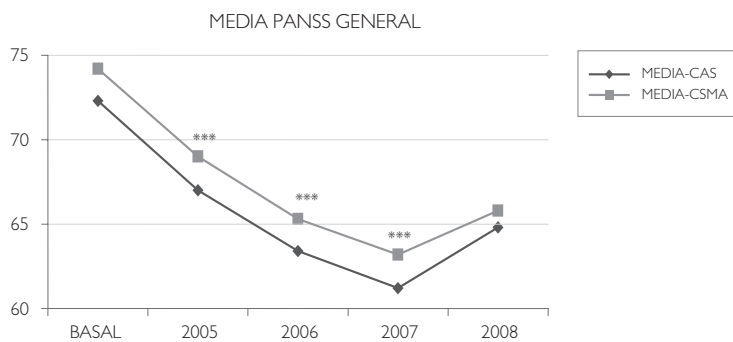


Figura 2. Medias de CGI-SCH basales (b) y finales (f) por grupos

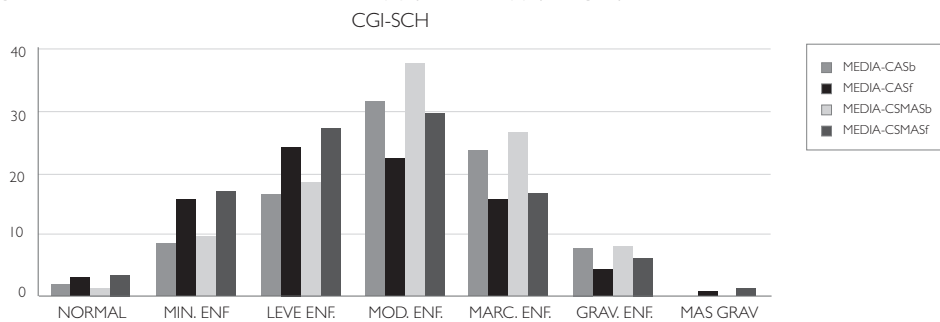


Figura 3. Medias de DAI entre ambos grupos (* $p < 0,005$)

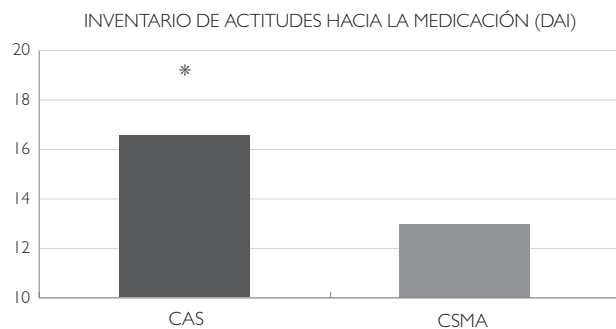




Figura 4. Dimensiones y subescalas del cuestionario de salud SF-36

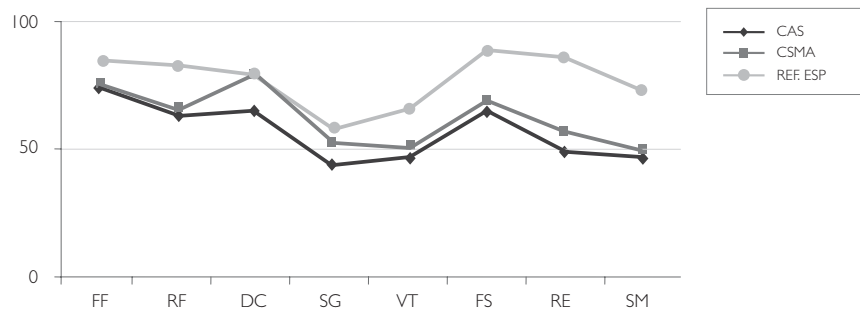
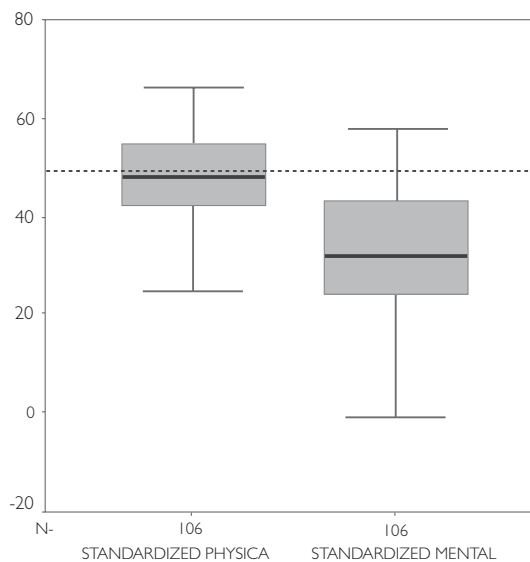


Figura 5. Estandarización de las medias de las dimensiones física y mental de ambos grupos. En línea discontinua P50





to con RLP directamente desde su antipsicótico previo, sin paso intermedio con risperidona oral. Cabe señalar que una satisfacción inicial óptima en el tratamiento con RLP por parte de los pacientes predice una buena adherencia terapéutica y una mejora importante a largo plazo (Kane, 2003).

A pesar de que no se espera que el tratamiento farmacológico suponga un nivel de recuperación tal que los pacientes resulten indistinguibles de la población general, cualquier mejora en la CVRS es deseable. En nuestro estudio, ha habido una clara mejoría a nivel de sintomatología en ambos tipos de pacientes (esquizofrénicos, con o sin patología dual) al eliminar el consumo de tóxicos. El tratamiento con RLP se tradujo en mejoras tempranas en la CVRS que se mantuvieron durante el periodo de duración del estudio. Sin embargo, los pacientes duales tenían mejor CVRS percibida que aquellos pacientes diagnosticados únicamente de SQZ. Como es esperable en pacientes con SQZ los dominios de la CVRS relativos a la salud mental mejoraron más que los relacionados con la salud física, especialmente en este estudio en el que se requería que los pacientes tuvieran un buen estado de salud general. Las mejoras más pronunciadas en la CVRS con RLP se vieron en los siguientes dominios de la salud mental: Vitalidad, rol emocional y funcionalidad social. Estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios (Nasrallah et al., 2004).

Limitaciones

Estudios previos han argumentado que las escalas genéricas de calidad de vida podrían no ser suficientemente adecuadas para los estudios clínicos en enfermos con esquizofrenia

severa por no tener una sensibilidad adecuada a la gravedad de la enfermedad. Así pues, se deberían usar escalas específicas e identificar la calidad de vida como criterio Gold Standard en la esquizofrenia. También es importante tener presente que la falta de *insight* puede limitar la utilidad de las escalas autoaplicadas como metodología para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en algunos individuos con esquizofrenia (Doyle et al., 1999).

Por otro lado hay que señalar que el SF-36 es un instrumento genérico utilizado en toda la gama de enfermedades, y su uso en SQZ está limitado por el hecho de que no cubre adecuadamente todos los dominios, particularmente aquellos que corresponden al funcionamiento social y reintegración psicosocial, relevantes en el desenlace de la enfermedad. A pesar de ello, el SF-36 es un instrumento de evaluación del paciente que está bien validado y es sensible a los cambios en el nivel de funcionamiento en SQZ (Russo et al, 1998; Tunis et al, 1999). Es corto, simple, práctico y ampliamente utilizado, con datos normativos asociados para permitir comparaciones con la población general.

Finalmente, en cuanto al cumplimiento terapéutico, la información relativa a la adherencia al tratamiento suele estar basada en las entrevistas con los pacientes o en estimaciones de los clínicos (Joyce et al., 1998), no siendo ninguno de los dos métodos demasiado fiable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Addington, J. y Addington, D. (1996). Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 22(2).

Aksaray, G., Oflu, S., Kaptanoğlu, C. y Bal, C. (2002). Neurocognitive deficits and quality of



- life in outpatients with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 26(6): 1217-9.
- Davis, J.M., Metalon, L., Watanabe, M.D. y Blake, L. (1994). Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs*, 48(4): 616.
- Doyle, M., Flanagan, S., Browne, S., Clarke, M., Lydon, D., Larkin, C. y O'Callaghan, E. (1999). Subjective and external assessments of quality of life in schizophrenia: relationship to insight. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(6): 466-72.
- Fleischhacker, W.W., Eerdeken, M., Karcher, K., Remington, G., Llorca, P.M., Chrzanowski, W., Martin, S. y Gefvert, O. (2003). Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *The journal of clinical psychiatry*, 64(10): 1250-7.
- Joyce, A., Cramer, B.S. y Rosenheck, R. (1998). Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*, 49: 196-201.
- Kane, J.M. (2003). Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: Clinical studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 64(16): 34-40.
- Knox, E.D. y Stimmel, G.L. (2004). Clinical review of a long-acting, injectable formulation of risperidone. *Clin Ther*, 26(12):1994-2002.
- Lasser, R.A., Bossie, C.A., Gharabawi, G.M. y Turner M. (2004). Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur Psychiatry*, 19(4):219-25.
- Love, R.C. (2002). Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*, 15;59(22 Suppl 8):S10-5.
- Nasrallah, H.A., Duchesne, I., Mehnert, A., Janagap, C. y Eerdeken, M. (2004). Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(4): 531-536.
- Russo, J., Trujillo, C.A., Wingerson, D., Decker, K., Ries, R., Wetzler, H., Roy-Byrne, P. (1998). The MOS 36-Item Short Form Health Survey: reliability, validity, and preliminary findings in schizophrenic outpatients. *Med Care*, 36(5):752-6.
- Tunis, S.L., Croghan, T.W., Heilman, D.K., Johnstone, B.M. y Obenchain, R.L. (1999). Reliability, validity, and application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *Med Care*, 37(7):678-91.
- Van Os, J., Bossie, C.A., Lasser, R.A. (2004). Improvements in stable patients with psychotic disorders switched from oral conventional antipsychotics therapy to long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol*, 19(4):229-32.
- Velligan, D.I., Weiden, P.J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R. y Docherty, J. (2009). Adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*, 70(4): 1-48.
- Weiden, P. y Glazer, W. (1997). Assessment and treatment selection for "revolving door" inpatients with schizophrenia. *The Psychiatric quarterly*, 68(4): 377-92.