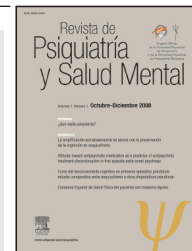


Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



Originales

Actitud respecto a la medicación antipsicótica como factor predictivo de la suspensión del tratamiento antipsicótico en el período inicial de la psicosis de inicio temprano

David Fraguas, Cloe Llorente, Marta Rapado-Castro, Mara Parellada, Dolores Moreno, Ana Ruiz-Sancho, Óscar Medina, Mar Álvarez-Segura, María J. de Castro y Celso Arango*

Unidad de Adolescentes, Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM.

Recibido el 13 de junio de 2008; aceptado el 5 de septiembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Psicosis.
Adolescente.
Primer episodio.
Antipsicótico.
Suspensión.
Actitud respecto
a medicación.

Resumen

Antecedentes: La suspensión de la medicación antipsicótica constituye un factor de riesgo clave para las recurrencias en la psicosis. La recurrencia clínica está relacionada con una mala evolución, en especial en las fases más tempranas de la enfermedad psicótica. Se ha propuesto que la actitud respecto al tratamiento durante la fase aguda de un primer episodio de psicosis es uno de los principales factores determinantes de la suspensión del tratamiento. Sin embargo, la relación entre la actitud respecto a la medicación antipsicótica y la suspensión del tratamiento no se ha evaluado adecuadamente en una población adolescente.

Métodos: Se propuso a adolescentes, de entre 12 y 18 años, ingresados de forma consecutiva en una unidad de adolescentes en lo que constituía su primer ingreso como consecuencia del primer episodio de psicosis, la participación en un ensayo controlado, aleatorizado, de 6 meses, con dosis flexibles de olanzapina frente a quetiapina. Se evaluó la actitud respecto a la medicación antipsicótica utilizando el instrumento de 10 ítems Drug Attitude Inventory (DAI). La variable de valoración fue la suspensión del tratamiento por cualquier causa durante el seguimiento de 6 meses. La muestra de estudio la formaron 42 pacientes (34 varones [82,9%], 8 mujeres [17,1%]; edad media $\pm$ DE, 16,1 $\pm$ 1,3).

Resultados: De los 42 pacientes, tan sólo 29 (69%) continuaron con la medicación durante todo el período de 6 meses de seguimiento, mientras que 13 (31%) suspendieron la medicación. Las puntuaciones del DAI fueron superiores a 0 en todas las valoraciones realizadas, lo que significa que la actitud general de los pacientes respecto a la medicación era positiva. La mayor puntuación del DAI en la situación basal estaba relacionada con una menor suspensión del tratamiento por cualquier causa (razón de riesgos [HR] ajustada = 0,81 [IC del 95%: 0,68-0,96], $p = 0,016$), mientras que las puntuaciones del DAI a los 15 días no estaban relacionadas con la suspensión del tratamiento (HR ajustada = 1,0 [IC del 95%: 0,82-1,23], $p = 0,998$).

Conclusiones: Una mejor actitud respecto a la medicación antipsicótica en el momento del primer ingreso psiquiátrico en la vida del paciente por un primer episodio psicótico de inicio temprano presentaba una relación significativa con una menor suspensión del tratamiento antipsicótico por cualquier causa.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.

*Autor de correspondencia.

Correo electrónico: carango@hggm.es (C. Arango).

KEY WORDS

Psychosis.
Adolescent.
First episode.
Discontinuation.
Antipsychotic.

Attitude toward antipsychotic medication as a predictor of antipsychotic treatment discontinuation in first-episode early-onset psychosis**Abstract**

Background: Antipsychotic drug discontinuation is a key risk factor in psychotic relapses. Clinical relapse is related to poor outcome, especially in the earlier stages of psychotic illness. The attitude toward treatment during the acute phase of a first episode of psychosis has been proposed as one of the main determinants of treatment discontinuation. However, the relationship between attitude toward antipsychotic medication and treatment discontinuation in the adolescent population has not been properly assessed.

Methods: Adolescents, aged 12-18 years old, consecutively admitted to an adolescent unit with a first lifetime admission for a first episode of psychosis were asked to participate in a randomized, flexible-dose, 6-month controlled trial of olanzapine vs. quetiapine. Attitude toward antipsychotic medication was assessed using the 10-item Drug Attitude Inventory (DAI). The outcome variable was all-cause treatment discontinuation over the 6-month follow-up. The study sample was composed of 42 patients [34 boys (82.9%), eight girls (17.1%), mean age $\pm$ SD: 16.1 $\pm$ 1.3].

Results: Of the 42 patients, only 29 (69%) continued the medication throughout the entire 6-month follow-up, while 13 (31%) discontinued the medication. DAI scores were greater than zero at all assessments, indicating that the general attitude of the patients toward medication was positive. Higher DAI scores at baseline were related to lower all-cause treatment discontinuation [adjusted hazard ratio (HR) = 0.81 (95% CI: 0.68-0.96), $P=0.016$], while DAI scores at 15 days were unrelated to treatment discontinuation [adjusted HR=1.0 (95% CI: 0.82-1.23), $P=0.998$].

Conclusions: A better attitude toward antipsychotic medication at a first lifetime psychiatric admission for a first early-onset psychotic episode was significantly related to lower all-cause antipsychotic treatment discontinuation.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.

Introducción

Las medicaciones antipsicóticas tienen una eficacia demostrada para reducir las tasas de recurrencias en los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia¹. Sin embargo, hasta el 30-50% de los pacientes con un primer episodio de psicosis sufren de hecho una recurrencia durante el primer año de enfermedad^{1,2}. Se ha observado que el tiempo transcurrido hasta la suspensión de la medicación constituye un importante índice de la efectividad antipsicótica, sea cual sea su causa³. De hecho, el factor de riesgo más relevante para la recurrencia es la suspensión del tratamiento, que se ha asociado a tasas más elevadas de reingreso, hospitalizaciones más prolongadas y una recuperación más lenta de los síntomas psicóticos^{1,4}. A pesar de ello, se ha calculado que hasta el 40% de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia abandonan la medicación y que el 20% cumplen el tratamiento de manera insuficiente².

En términos generales, los factores de riesgo para la suspensión del tratamiento antipsicótico en los pacientes con esquizofrenia son los siguientes: efectos secundarios de la medicación⁵⁻⁹, poca percepción de lo que es la enfermedad¹⁰⁻¹⁷ y presencia de síntomas psicóticos graves^{2,17,18}. Se ha descrito que los antipsicóticos de segunda generación (ASG) producen menos síntomas extrapiramidales (SEP) y son me-

jor tolerados que los antipsicóticos de primera generación (APG). Sin embargo, no se han observado diferencias entre los pacientes tratados con APG y con ASG en cuanto a su actitud respecto a la medicación ni en cuanto al cumplimiento del tratamiento^{13,14,19,20}.

En la psicosis de inicio temprano (PIT), las tasas observadas de suspensión del tratamiento con ASG al cabo de un año de tratamiento han sido de alrededor del 70%²¹, lo que es similar a lo observado en la población esquizofrénica adulta³. En cambio, otros estudios han descrito que la suspensión del tratamiento tiende a ser más prominente en los pacientes que se encuentran en las fases más tempranas de la esquizofrenia^{2,6,15,20,22}. En este sentido, los pacientes que se encuentran en una fase inicial de la enfermedad podrían estar más dispuestos a asumir el riesgo de averiguar si se pueden mantener estables sin medicación, sobre todo antes de sufrir episodios repetidos de recurrencia¹⁵.

El mantenimiento de la medicación antipsicótica es un factor predictivo importante de la evolución clínica, en especial en las fases iniciales de la enfermedad^{8,23-25}.

La suspensión de la medicación puede verse influida por factores clínicos, como el tiempo de evolución de la enfermedad y la gravedad de los síntomas²⁶, así como por las percepciones negativas iniciales de los pacientes sobre los fármacos^{11,27}. En este sentido, se ha propuesto que la actitud

respecto al tratamiento durante la fase aguda de un primer episodio de psicosis puede ser uno de los principales factores determinantes del mantenimiento del tratamiento por parte del paciente^{6,16}. Sin embargo, los datos sobre la relación entre la actitud respecto a la medicación antipsicótica y la suspensión del tratamiento en una población adolescente no se han evaluado adecuadamente. Así pues, con objeto de determinar la relación existente entre la suspensión del tratamiento y la actitud respecto a la medicación antipsicótica en una población adolescente, hemos recogido los datos correspondientes a estos dos parámetros de un ensayo comparativo, controlado, aleatorizado, con dosis flexibles de olanzapina frente a quetiapina en los primeros episodios de psicosis de inicio temprano. El aumento notable de las prescripciones de medicación antipsicótica en adolescentes que se ha producido en las últimas décadas^{28,29} resalta la importancia de evaluar la interrupción de su administración en esta población.

Métodos

Participantes

La muestra final del estudio la formaron 42 pacientes (34 varones [82,9%], 8 de sexo femenino [17,1%]; edad media $\pm$ DE: 16,1 $\pm$ 1,3; límites: 12-18 años). Se propuso a adolescentes, de entre 12 y 18 años, ingresados de forma consecutiva en la Unidad de Adolescentes del Hospital General Gregorio Marañón (Madrid, España) entre noviembre de 2002 y diciembre de 2005 en lo que constituía su primer ingreso como consecuencia del primer episodio de psicosis (síntomas psicóticos de menos de 6 meses de evolución) la participación en un ensayo controlado, comparativo, aleatorizado, con dosis flexibles de olanzapina frente a quetiapina. Los pacientes, así como sus padres/tutores, recibieron explicaciones verbales y por escrito sobre el estudio. De los 53 pacientes que cumplían estos criterios, 3 rechazaron la participación. Así pues, se incluyó a 50 pacientes en el ensayo. Todos ellos recibieron risperidona (dosis: 2-6 mg) durante los primeros 3-5 días de hospitalización. Tras la estabilización con risperidona, se asignó a los participantes aleatoriamente la administración de olanzapina o quetiapina. La estratificación de la asignación aleatoria a los grupos de quetiapina u olanzapina se basó en la edad y el sexo de los participantes. La dosis administrada fue determinada por los psiquiatras según su criterio clínico. Se permitió el uso de medicación adyuvante, excepto por fármacos antipsicóticos distintos de olanzapina o quetiapina. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: mal uso de sustancias o un trastorno médico que se considerara clínicamente que era la causa principal de los síntomas psicóticos positivos; retraso mental; alteración del desarrollo persistente; cualquier trastorno orgánico del sistema nervioso central; antecedentes de traumatismos craneales con pérdida del conocimiento; embarazo y lactancia. Se evaluó el abuso de sustancias a lo largo de los 6 meses de tratamiento según

los criterios de la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV).

Con objeto de comparar la actitud respecto a la medicación antipsicótica con la suspensión del tratamiento por cualquier causa en los adolescentes con un primer episodio de psicosis, se recogieron los datos relativos a estos 2 parámetros en este ensayo. De los 50 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 8 se negaron a responder al Drug Attitude Inventory (DAI). De los 42 pacientes que formaron la muestra final del estudio, 21 (50%) no habían recibido nunca tratamiento antipsicótico, es decir, no habían estado expuestos en ningún momento a fármacos antipsicóticos antes de su incorporación. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética y de Investigación Clínica del Hospital General Gregorio Marañón (Madrid, España). Todos los representantes legales firmaron un formulario de consentimiento informado antes de la inclusión en el estudio y se obtuvo el asentimiento de los pacientes para el estudio.

Determinación de la suspensión del tratamiento

Se evaluó la suspensión del tratamiento por cualquier causa en la situación basal (todos los pacientes tratados con risperidona); a los 15 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina); a los 30 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina); a los 90 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina), y a los 180 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina). A todos los pacientes se les prescribió inicialmente risperidona en la situación basal; continuaron luego con risperidona durante 3-5 días, y a continuación se les asignó aleatoriamente el tratamiento de olanzapina o quetiapina.

Los pacientes que informaron al entrevistador de que habían dejado de tomar la medicación durante más de 24 h fueron clasificados en el grupo de suspensión del tratamiento. En los pacientes que parecían poco fiables en la anamnesis, el entrevistador verificó las preguntas con un informador adicional (p. ej., uno de los padres) con el fin de corroborar la información recibida.

Determinación de la actitud respecto a la medicación antipsicótica

La actitud respecto a la medicación antipsicótica se evaluó con el empleo de la versión española del DAI de 10 ítems³⁰. El DAI es un instrumento completado por el propio paciente que se basa en afirmaciones que deben clasificarse como verdaderas-falsas en relación con la experiencia del paciente en cuanto a las medicaciones psicótropas. La puntuación del DAI va de -1 a +1. Algunas afirmaciones se formulan en sentido positivo (p. ej., "Me siento más normal cuando estoy tomando mis medicinas") y otras se formulan de modo negativo (p. ej., "No es natural para mi mente y para mi cuerpo estar controlado por medicamentos"). Las puntuaciones van de -10 a +10, y las más altas indican una actitud más positiva respecto a la medicación. El DAI se administró en la situación basal (todos los pacientes tratados con rispe-

ridona), a los 15 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina); a los 30 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina); a los 90 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina), y a los 180 días (pacientes tratados con olanzapina o con quetiapina) de iniciada la medicación del estudio.

Determinación de otros parámetros clínicos y sociodemográficos

Todas las variables clínicas fueron evaluadas por 4 psiquiatras experimentados de la Unidad de Adolescentes (MP, DM, AR-S y CA). La psicopatología se evaluó con la versión española de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)³¹⁻³⁴, que ha sido validada con anterioridad^{32,34}. Los coeficientes de correlación intraclase (CCI) para los 4 psiquiatras oscilaban entre 0,72 y 0,96.

Se obtuvo información diagnóstica en la situación basal con el empleo de la Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)³⁵, en su traducción española³⁶, y se confirmó a los 6 meses con el empleo de los criterios del DSM-IV³⁷. Los diagnósticos fueron establecidos por un psiquiatra titulado y con experiencia en psiquiatría de la infancia y la adolescencia, que disponía de una capacitación formal en el uso de la entrevista semiestructurada (OM). Todos los diagnósticos fueron verificados de nuevo al cabo de 6 meses. Dadas las características de la muestra en estudio, los diagnósticos se clasificaron como esquizofrenia (19 pacientes), trastorno bipolar (14 pacientes) y otras psicosis (9 pacientes); estas últimas incluían el trastorno esquizoafectivo (2 pacientes), la depresión con características psicóticas (1 paciente), el trastorno esquizofreniforme (1 paciente) y la psicosis no especificada (5 pacientes).

Análisis estadístico

Se utilizó la media, la desviación estándar (DE) y el tamaño muestral para describir las variables continuas, y frecuencias y porcentajes para describir las variables discretas. Se aplicó la prueba de χ^2 para valorar la relación entre las variables discretas. Las comparaciones de los distintos grupos en cuanto a las variables continuas se realizaron mediante análisis de la varianza (ANOVA). Se utilizó un ANOVA para medidas repetidas para comparar la puntuación DAI en la situación basal con las puntuaciones DAI durante el seguimiento de 6 meses (15, 30, 90 y 180 días). Para evaluar la relación entre la actitud respecto a la medicación antipsicótica (evaluada con el DAI) y la suspensión del tratamiento por cualquier causa (como variable de valoración), se utilizaron dos modelos de análisis de regresión de Cox. El primero de ellos evaluó la relación entre el DAI basal (todos los pacientes tratados con risperidona) y la suspensión de la medicación por cualquier causa. El segundo modelo evaluó la relación entre el DAI a los 15 días (pacientes tratados con olanzapina o quetiapina) y la suspensión del tratamiento por cualquier causa. En las razones de riesgos (HR) de los análisis de regresión de Cox se introdujeron ajustes respecto al sexo, la edad, la raza, el fármaco antipsicótico (olanzapina

o quetiapina), el hecho de no haber recibido nunca antipsicóticos antes de la incorporación al ensayo (como variable dicotómica de sí/no) y la psicopatología (mediante la puntuación total de la PANSS). Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$. El examen de los datos se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 12.0.

Resultados

Participantes

Un total de 42 pacientes completaron el DAI (pacientes con respuesta al DAI), mientras que 8 pacientes se negaron a completar los ítems del DAI (pacientes sin respuesta al DAI). Los 42 pacientes con respuesta al DAI formaron la muestra del estudio. No hubo diferencias significativas de edad ($p = 0,504$), sexo ($p = 0,124$), raza ($p = 0,311$), medicación antipsicótica (quetiapina u olanzapina) ($p = 1,000$), uso previo de antipsicóticos ($p = 1,000$), diagnóstico ($p = 0,920$) o suspensión del tratamiento ($p = 1,000$) entre los pacientes con respuesta al DAI y los pacientes sin respuesta a este cuestionario. Sin embargo, los pacientes con respuesta al DAI tenían unas puntuaciones totales de la PANSS inferiores a las de los pacientes sin respuesta al cuestionario ($93,6 \pm 18,3$ frente a $128,0 \pm 12,3$, $p < 0,001$).

De los 42 pacientes que formaron la muestra del estudio, tan sólo 29 (69%) continuaron con la medicación durante todo el período de seguimiento de 6 meses, mientras que 13 (31%) suspendieron el tratamiento. No se observaron diferencias significativas de edad ($p = 0,684$), sexo ($p = 0,398$), raza ($p = 0,350$), diagnóstico ($p = 0,717$), uso previo de antipsicóticos ($p = 0,836$) o tipo de tratamiento antipsicótico ($p = 0,899$) entre los pacientes que suspendieron la medicación y los que completaron el seguimiento de 6 meses. En la tabla 1 se resumen las características sociodemográficas de los 42 participantes.

Suspensión del tratamiento

En la figura 1 se indican las tasas de supervivencia correspondientes a la suspensión por cualquier causa a lo largo del período de seguimiento. De los 13 pacientes (31%) que suspendieron la medicación antipsicótica, 4 lo hicieron a causa de una pérdida de eficacia antipsicótica, en 5 se perdió el seguimiento y 4 pacientes fueron apartados del estudio a causa de una mala adherencia al tratamiento.

Actitud respecto a la medicación antipsicótica

Las puntuaciones del DAI a lo largo del período de seguimiento de 6 meses fueron las siguientes: basal ($0,7 \pm 4,0$), 15 días ($2,6 \pm 4,3$), 30 días ($2,4 \pm 4,8$), 90 días ($3,0 \pm 3,8$) y 180 días ($2,6 \pm 3,9$). Tal como se muestra en la figura 2, las puntuaciones medias del DAI fueron superiores a 0 en todas las valoraciones, lo cual significa que la actitud general de los pacientes respecto a la medicación era positiva. La puntuación del DAI a los 15 días fue significativamente superior a

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra (n = 42)

Edad (años) (media $\pm$ DE)	16,1 $\pm$ 1,3
Sexo, n (%) (media $\pm$ DE)	
Varón	34 (81,0)
Mujer	8 (19,0)
Raza u origen étnico, n (%)	
Caucásico	34 (81,0)
Negro del Caribe	1 (2,4)
Latinoamericano	6 (14,3)
Gitano	1 (2,4)
Diagnóstico DSM-IV a los 6 meses, n (%)	
Esquizofrenia	19 (45,2)
Trastorno bipolar psicótico	14 (33,3)
Otras psicosis	9 (21,4)
Nunca tratados con medicación antipsicótica, n (%)	21 (50,0)
Tratamiento antipsicótico, n (%)	
Olanzapina	22 (52,4)
Quetiapina	20 (47,6)
Abuso de sustancias (criterios DSM-IV), n (%)	1 (2,4)
No se observaron diferencias significativas en la edad ($p = 0,684$), sexo ($p = 0,398$), raza ($p = 0,350$), diagnóstico ($p = 0,498$), tratamiento antipsicótico previo ($p = 0,836$) o tratamiento antipsicótico de estudio (olanzapina o quetiapina) ($p = 0,899$) entre los pacientes que suspendieron la medicación y los que completaron el seguimiento a los 6 meses.	

la basal ($p = 0,021$), mientras que las diferencias entre la puntuación basal del DAI y la obtenida a los 30 ($p = 0,194$), 90 ($p = 0,091$) o 180 días ($p = 0,462$) no era significativa. Las

puntuaciones del DAI no estaban relacionadas con causas específicas de suspensión del tratamiento (falta de eficacia, pérdida del seguimiento y mala adherencia al tratamiento; $p > 0,05$ en todos los casos).

La puntuación del DAI en la situación basal fue significativamente mayor en los pacientes que completaron el seguimiento en comparación con los que suspendieron la medicación antipsicótica ($p = 0,021$). No se observaron diferencias significativas de las puntuaciones del DAI a los 15 ($p = 0,484$), 30 ($p = 0,456$) o 90 días ($p = 0,534$) entre los pacientes que suspendieron la medicación y los que completaron el seguimiento de 6 meses. No hubo diferencias significativas en ninguna de las puntuaciones del DAI (basal, 15, 30, 90 o 180 días) entre los grupos de tratamiento (quetiapina frente a olanzapina) en ninguna de las evaluaciones realizadas ($p > 0,05$ en todos los casos).

Relación entre la suspensión del tratamiento y la actitud respecto a la medicación

La relación entre la suspensión del tratamiento (como variable de valoración) y la actitud respecto a la medicación en la situación basal (todos los pacientes tratados con risperidona) y a los 15 días (pacientes tratados con olanzapina o quetiapina) se evaluó mediante dos análisis de regresión de Cox. Como se muestra en la tabla 2, las puntuaciones más altas del DAI en la situación basal estaban relacionadas con una menor suspensión del tratamiento (HR ajustada = 0,81; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,68-0,96; $p = 0,016$). En cambio, las puntuaciones del DAI a los 15 días no estaban relacionadas con la suspensión del tratamiento (HR ajustada = 1,0 [IC del 95%: 0,82-1,23]; $p = 0,998$).

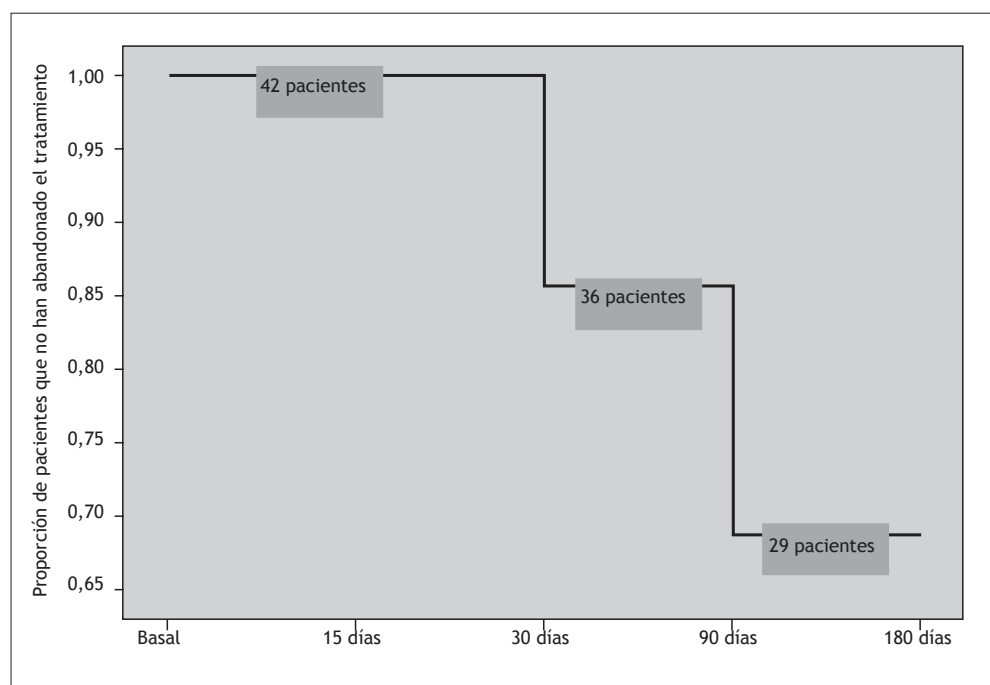
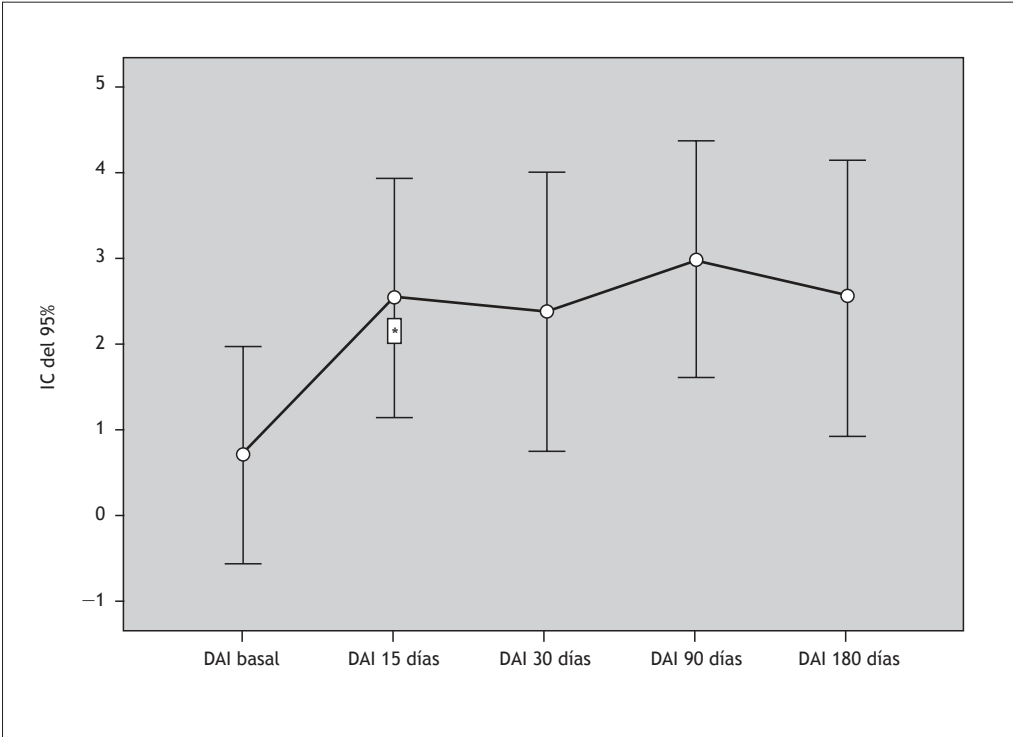


Figura 1. Suspensiones del tratamiento por cualquier causa durante el seguimiento de 6 meses.

Figura 2. Puntuaciones del Drug Attitude Inventory (DAI) (media e intervalo de confianza del 95%) durante el seguimiento de 6 meses. IC: intervalo de confianza. Aunque las puntuaciones del DAI van de -10 a +10, en la figura sólo se muestra el intervalo de -1 a +5. *Comparación con el DAI basal $p < 0,05$.



Discusión

Los resultados de este estudio indican que una mejor actitud respecto a la medicación antipsicótica en el primer ingreso

psiquiátrico en la vida del paciente por un primer episodio psicótico de inicio temprano (es decir, en la evaluación basal del estudio) estaba relacionada significativamente con una menor suspensión del tratamiento por cualquier causa.

Tabla 2. Relación entre la suspensión del tratamiento y la actitud respecto a la medicación		
	Suspensión del tratamiento por cualquier causa basal	Suspensión del tratamiento por cualquier causa 15 días
DAI en la situación basal	HR ajustada = 0,811 (IC del 95%: 0,684-0,961), p = 0,016	
DAI a los 15 días		HR ajustada = 1,015 (IC del 95%: 0,828-1,243), p = 0,888
Sexo	HR ajustada = 0,351 (IC del 95%: 0,043-2,883), p = 0,330	HR ajustada = 0,520 (IC del 95%: 0,057-4,732), p = 0,562
Edad	HR ajustada = 0,927 (IC del 95%: 0,554-1,550), p = 0,772	HR ajustada = 0,790 (IC del 95%: 0,427-1,463), p = 0,454
Raza	HR ajustada = 1,385 (IC del 95%: 0,706-2,717), p = 0,343	HR ajustada = 1,030 (IC del 95%: 0,580-1,828), p = 0,920
Fármaco antipsicótico ^a	HR ajustada = 1,227 (IC del 95%: 0,331-4,544), p = 0,759	HR ajustada = 1,423 (IC del 95%: 0,281-7,211), p = 0,670
Ausencia de tratamiento previo con antipsicóticos ^b	HR ajustada = 0,764 (IC del 95%: 0,233-2,505), p = 0,657	HR ajustada = 1,036 (IC del 95%: 0,240-4,468), p = 0,962
Psicopatología (puntuación total de la PANSS en la situación basal)	HR ajustada = 0,980 (IC del 95%: 0,940-1,022), p = 0,341	
Psicopatología (puntuación total de la PANSS a los 15 días)		HR ajustada = 1,015 (IC del 95%: 0,995-1,099), p = 0,078
DAI: Drug Attitude Inventory; HR: razón de riesgos; IC: intervalo de confianza.		
^a Fármaco antipsicótico: olanzapina o quetiapina.		
^b Ausencia de tratamiento previo con antipsicóticos antes de la inclusión en el ensayo, expresada en forma de variable dicotómica (sí/no).		

Anteriormente se ha descrito que la suspensión de la medicación antipsicótica en la población adolescente aumenta el riesgo de recurrencia clínica y de mala evolución²⁴. Así pues, nuestros resultados sugieren que la suspensión de la medicación antipsicótica en pacientes adolescentes con un primer episodio de psicosis puede estar relacionada con la actitud inicial respecto a la medicación antipsicótica.

La adolescencia es un período de transición en la vida, de la dependencia social y respecto a los padres a la independencia individual. Esta fase comporta cambios físicos y emocionales importantes. La presencia de una enfermedad psiquiátrica grave, como la psicosis, puede interferir en los procesos normales de crecimiento y desarrollo durante este período. Los adolescentes que presentan cambios visibles de su aspecto físico (como aumento de peso o SEP a causa de los fármacos antipsicóticos) tienen un riesgo de dificultades de adaptación social, y muestran una predisposición específica a la falta de cumplimiento de los tratamientos médicos que comportan un efecto negativo sobre el aspecto físico³⁸⁻⁴⁰. De hecho, la pertenencia a un grupo de compañeros es un aspecto muy importante en la vida de un adolescente, y los estigmas de un diagnóstico psiquiátrico y las interrupciones de las actividades cotidianas a que obliga el tratamiento pueden dificultar el sentimiento de pertenencia a un grupo. Los pacientes adolescentes tienden a sentir que necesitan ocultar a sus compañeros los trastornos médicos que sufren, con objeto de evitar las valoraciones negativas y la estigmatización⁴¹. Por consiguiente, los diferentes sentimientos de vergüenza por tomar una medicación pueden contribuir a la suspensión de los fármacos antipsicóticos durante la adolescencia^{2,6,15,20,22}. En este sentido, la valoración de la actitud respecto a la medicación antipsicótica aporta un instrumento útil para predecir el riesgo de abandono de la medicación en esta población.

Nuestros resultados indican que la actitud respecto a la medicación a lo largo del período de seguimiento fue positiva (todas las puntuaciones medias del DAI fueron superiores a 0). Sin embargo, como se muestra en la figura 2, las puntuaciones del DAI tendieron a aumentar a lo largo del estudio, sobre todo durante las primeras 2 semanas. Esto concuerda con los estudios previos que indican aumentos del DAI durante las primeras semanas de seguimiento con antipsicóticos²⁶ y la importancia de valorar la actitud respecto a la medicación en las fases iniciales del tratamiento antipsicótico.

Conviene señalar que las tasas de suspensión de los antipsicóticos observadas en la adolescencia²¹ han sido similares a las observadas en pacientes esquizofrénicos adultos³. Nuestros resultados pusieron de manifiesto una tasa de suspensión de la medicación durante el seguimiento de 6 meses (31%) inferior a la de otros estudios de seguimiento de 12 meses (alrededor del 70%)²¹. Sin embargo, nuestra tasa de suspensión (31%) fue superior a la observada en un seguimiento de 3 meses en pacientes con un primer episodio de psicosis (19%)⁶.

Nuestro estudio tuvo algunas limitaciones que podrían influir en la capacidad de generalización de los resultados. En

primer lugar, el pequeño tamaño muestral puede limitar la capacidad del estudio de detectar diferencias (error de tipo II) y dificulta todo tipo de análisis de subgrupos, por ejemplo, entre distintos diagnósticos. En segundo lugar, este estudio no utilizó una medida objetiva de la adherencia, como las concentraciones plasmáticas de antipsicóticos. En tercer lugar, hubo una amplia gama de medicaciones simultáneas, como benzodiazepinas, antidepresivos, anticonvulsivantes, litio y anticolinérgicos. Aunque la amplia variedad de prescripciones puede haber afectado a los análisis de la actitud respecto a la medicación antipsicótica, los resultados pueden ser más generalizables a la población adolescente que los de los estudios realizados en grupos de pacientes homogéneos y cuidadosamente seleccionados. En cuarto lugar, el DAI se centra en aspectos globales de los efectos beneficiosos de la medicación y no en efectos específicos ni en efectos secundarios. En quinto lugar, los pacientes fueron seleccionados en el momento del ingreso en un hospital psiquiátrico, y ello puede introducir un sesgo en los resultados hacia individuos con una enfermedad más grave. No obstante, la hospitalización fue la norma general ante un episodio psicótico en niños y adolescentes, y en nuestra región no había centros privados para la hospitalización de niños y adolescentes cuando se llevó a cabo el estudio. Así pues, creemos que la muestra de nuestro estudio era representativa de la psicosis de los adolescentes en nuestra región. Por último, utilizamos una muestra de diagnósticos heterogéneos, y ello puede ser importante también para la posibilidad de generalización de los resultados.

Agradecimientos

Financiado en parte con subvenciones del Ministerio de Sanidad de España, Instituto de Salud Carlos III "CIBER07/09, CIBER de Salud Mental (CIBERSAM)", Fondo de Investigación Sanitaria (FIS-P104/0455), y de NARSAD 2005: Independent Investigator Award.

Bibliografía

1. Uçok A, Polat A, Cakir S, Genc A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:37-43.
2. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106: 286-90.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-23.
4. Gaebel W, Pietzcker A. One-year outcome of schizophrenic patients--the interaction of chronicity and neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry.* 1985;18:235-9.
5. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Han X, Pyne JM, Thapa P, et al. A pilot study of barriers to medication adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:211-6.
6. Kampman O, Laippala P, Vaananen J, Koivisto E, Kiviniemi P, Kilkku N, et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2004;110:39-48.

7. Loffler W, Kilian R, Toumi M, Angermeyer MC. Schizophrenic patients' subjective reasons for compliance and noncompliance with neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:105-12.
8. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1121-8.
9. Yamada K, Watanabe K, Nemoto N, Fujita H, Chikaraishi C, Yamauchi K. Prediction of medication noncompliance in outpatients with schizophrenia: 2-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2006;141:61-9.
10. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:826-36.
11. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1993;19:609-18.
12. Byerly MJ, Fisher R, Carmody T, Rush AJ. A trial of compliance therapy in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:997-1001.
13. Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1372-6.
14. García Cabeza I, Sanz Amador M, Arango López C, González de Chávez M. Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors. *Schizophr Res*. 2000;41:349-55.
15. Hui CL, Chen EY, Kan C, Yip K, Law C, Chiu CP. Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong. *Keio J Med*. 2006;55:9-14.
16. Mutsatsa SH, Joyce EM, Hutton SB, Webb E, Gibbins H, Paul S. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:439-46.
17. Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry*. 2002;17:148-54.
18. Holzinger A, Loffler W, Muller P, Priebe S, Angermeyer MC. Subjective illness theory and antipsychotic medication compliance by patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190:597-603.
19. Hofer A, Kemmler G, Eder U, Honeder M, Hummer M, Fleischhacker WW. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:49-53.
20. Hui CL, Chen EY, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu CP. Detection of non-adherent behaviour in early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:446-51.
21. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1050-60.
22. Agarwal MR, Sharma VK, Kishore Kumar KV, Lowe D. Non-compliance with treatment in patients suffering from schizophrenia: a study to evaluate possible contributing factors. *Int J Soc Psychiatry*. 1998;44:92-106.
23. Pitschel-Walz G, Bauml J, Bender W, Engel RR, Wagner M, Kissling W. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:443-52.
24. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:654-61.
25. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1653-64.
26. Hofer A, Rettenbacher MA, Edlinger M, Kemmler G, Widschwendter CG, Fleischhacker WW. Subjective response and attitudes toward antipsychotic drug therapy during the initial treatment period: a prospective follow-up study in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:354-61.
27. Awad AG, Hogan TP. Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;380:27-32.
28. Kapetanovic S, Simpson GM. Review of antipsychotics in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:1871-85.
29. Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:679-85.
30. Robles García R, Salazar Alvarado V, Páez Agraz F, Ramírez Barreto F. Evaluación de actitudes al medicamento en pacientes con esquizofrenia: propiedades psicométricas de la versión en español del DAI. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:138-42.
31. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
32. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes LS. The Positive and Negative Syndrome Scale--Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178:510-7.
33. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;59-67.
34. Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afin*. 1994;22:171-7.
35. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980-8.
36. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, Fresan A, Apiquian R, et al. Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34:36-40.
37. American-Psychiatric-Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Association; 1994.
38. Arango C, Parellada M, Moreno DM. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14 Suppl 4:S471-9.
39. Friedman IM, Litt IF. Adolescents' compliance with therapeutic regimens. Psychological and social aspects and intervention. *J Adolesc Health Care*. 1987;8:52-67.
40. Kyngas HA, Kroll T, Duffy ME. Compliance in adolescents with chronic diseases: a review. *J Adolesc Health*. 2000;26:379-88.
41. Scott CS, Lore C, Owen RG. Increasing medication compliance and peer support among psychiatrically diagnosed students. *J Sch Health*. 1992;62:478-80.