

ORIGINALES

Tratamiento con risperidona de liberación prolongada en pacientes hospitalizados por trastornos psicóticos

Javier Vicente, Honorio Hernández y Jesús de la Gándara

Servicio de Psiquiatría. Hospitales General Yagüe y Divino Valles. Burgos. España.

INTRODUCCIÓN: Las recomendaciones actuales en los pacientes que presentan factores de riesgo de incumplimiento, incluyen el uso de antipsicóticos atípicos de larga duración como estrategia de primera línea en pacientes que recaen por abandono del tratamiento o en pacientes que presenten claros factores de incumplimiento detectables ya durante la hospitalización.

PACIENTES Y MÉTODO: Se analizó una muestra de 93 pacientes que ingresaron durante el último año por cualquier trastorno psicótico y recibieron risperidona inyectable. Las variables registradas fueron: edad; sexo; diagnóstico psiquiátrico; consumo de tóxicos; número de ingresos previos; estancia hospitalaria; escala de evaluación global (EEAG) al ingreso; escala de impresión clínica global (ICG) al ingreso, al alta y al año; tratamientos antipsicóticos al inicio y al final del estudio; tratamientos accesorios (no antipsicóticos) al inicio y al final del estudio; dosis inicial de risperidona de larga duración; dosis de mantenimiento, y escala de satisfacción global al año de seguimiento (enfermería y paciente). Se analizaron los resultados con los sistemas estadísticos al uso.

RESULTADOS: El 74% de los pacientes continuaban con el tratamiento al año de seguimiento. El cambio más frecuente fue el de risperidona oral por inyectable. La dosis inicial media de risperidona aumentó de forma significativa al final del estudio. Se produjo una reducción estadísticamente significativa en el número de ingresos y la estancia hospitalaria respecto al año anterior. El tratamiento con risperidona inyectable ayudó a reducir el número de medicamentos accesorios. La mejoría clínica al alta se mantiene después de un año en los pacientes en

seguimiento. La satisfacción de los cuidadores y del personal de enfermería es mayor con dosis más altas.

CONCLUSIONES: La tasa global de abandono durante el primer año se sitúa en torno al 25%. Las dosis medias de mantenimiento tienden a ser superiores a las de inicio, aproximándose más a las dosis de 50 mg que a las de 37,5 mg. La risperidona de larga duración redujo el número de ingresos hospitalarios y la estancia media global de forma significativa, si se compara con el mismo período del año anterior. El número de tratamientos asociados disminuyó de forma significativa desde el inicio de la risperidona inyectable. Sin embargo, esta disminución no se produjo en el número medio de antipsicóticos. La mejoría clínica conseguida durante el ingreso hospitalario (medida a través de la escala ICG) se mantuvo al año de tratamiento.

Palabras clave:
Esquizofrenia. Risperidona de larga duración. Adherencia terapéutica.

Long-acting risperidone therapy in patients hospitalized for psychotic disorders

INTRODUCTION: Clinical guidelines for patients with compliance problems include switching to long-acting injectable atypical antipsychotics as first-line strategies for patients relapsing due to noncompliance, or even in patients considered at high risk during hospitalization.

PATIENTS AND METHOD: We studied a sample of 93 in-patients admitted for any psychotic disorder receiving long-acting risperidone from hospital admission during the last year. We consider different variables and scales: age; gender; psychiatric diagnosis; substance abuse; number of previous admissions (in-patient); time spent at hospital; Global Evaluation Scale; Global Clinical Impression Scale at admission, discharge and one year after; antipsychotic treatment at the beginning and at the

Correspondencia: Dr. J. Vicente.
Servicio de Psiquiatría.
Hospitales General Yagüe y Divino Valles.
Vitoria 27 A, 3.º. Apt. 303. 09004 Burgos. España.
Correo electrónico: javivicente5@hotmail.com

end of the study); psychiatric treatment (different from antipsychotics); initial and maintenance dose of long-acting risperidone; Global Satisfaction Scale (evaluated by nursery and caregivers). Database programs (SPSS) were used for statistic analyze.

RESULTS: 74% of patients continued with long-acting risperidona at the end of the study. They had more frequently been switched from oral to injected risperidone. Initial doses were significantly increased from the beginning to the end of the study. Hospital admission and time spent at hospital both decreased (statistically significative). Adjunct treatments (other than antipsychotics) significantly decreased. Clinical recovery after discharge (evaluated through GCI scale) was maintained at the end of the study. Caregiver and nursery satisfaction (Global Satisfaction Scale) increase with higher doses of risperidone.

CONCLUSIONS: Long-acting risperidone has proved efficacy to reduce hospitalization in a sample of inpatients treated from psychiatric admission. Clinical improvement was maintained one year after. Medium doses preferred are around 50 mg every 14 days, with low side effects and high adherence. Adjunct psychiatric treatment use decreased when long-acting risperidone was introduced.

Key words:
Schizophrenia. Long-acting risperidone. Adherence.

INTRODUCCIÓN

Se calcula que alrededor del 50% de los pacientes con enfermedades mentales crónicas presentan incumplimiento del tratamiento, según diferentes estudios¹. Si se consideran las tasas de incumplimiento parcial, éstas aumentan hasta más del 60%, lo que afecta claramente a la eficacia del tratamiento y el seguimiento a largo plazo. Los pacientes que presentan un primer episodio psicótico tienen un riesgo mayor de abandono tras la hospitalización, según algunos estudios de hasta el 75-80%. Los pacientes hospitalizados que presentan mayor desorganización, suspicacia, hostilidad o grandiosidad tienen mayores probabilidades de abandonar el tratamiento. Si a estos factores se suma el abuso de tóxicos psicoactivos, la probabilidad de incumplir el tratamiento se multiplica por más de 10, tal como señalan diversos autores.

Por lo tanto, los pacientes que ingresan en una unidad de hospitalización por cuadros psicóticos presentan diversos factores que permiten predecir el incumplimiento

terapéutico posterior. Las recomendaciones actuales en los pacientes que presentan factores de riesgo de incumplimiento incluyen el uso de antipsicóticos atípicos de larga duración como estrategia de primera línea en pacientes que recaen por abandono del tratamiento o en pacientes que presenten claros factores de incumplimiento que permitan prever el mismo a largo plazo. Nuestra experiencia clínica nos induce a introducir esta medicación desde la hospitalización para asegurar la supervisión posterior en el medio ambulatorio.

Objetivos del estudio

El estudio consta de 2 partes. En la primera parte, exclusivamente descriptiva, se planteó como objetivo principal la descripción de los patrones de uso de risperidona inyectable de larga duración en pacientes que habían sido hospitalizados por un episodio psicótico agudo y seguidos posteriormente de forma ambulatoria. De esta manera, se plantearon los siguientes objetivos secundarios:

1. Descripción sociodemográfica de la muestra (sexo, edad).
2. Descripción clínica: distribución por diagnósticos, determinar la proporción de pacientes que presentan trastornos de personalidad o abuso comórbido de sustancias, antecedentes (ingresos, estancia hospitalaria, tratamientos previos), datos evolutivos (ingresos y estancia hospitalaria, tratamientos posteriores).

En una segunda fase, de carácter analítico, se trató de evaluar la eficacia del tratamiento, tanto clínica como epidemiológicamente. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Analizar si el tratamiento con risperidona inyectable redujo en la muestra analizada el número de ingresos o la estancia hospitalaria durante el período observado.
2. Analizar si la mejoría clínica conseguida durante el ingreso hospitalario se mantiene a lo largo del seguimiento.
3. Analizar la eficacia del tratamiento en la reducción de medicación concomitante.
4. Evaluar la satisfacción del paciente y los cuidadores con el tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizó una muestra de 93 pacientes que ingresaron durante el último año por cualquier trastorno psicótico y recibieron risperidona inyectable.

Los criterios de selección fueron puramente clínicos, según el criterio de 4 psiquiatras con amplia experiencia en el tratamiento de trastornos psicóticos agudos.

Se diseñó un protocolo de estudio, que se registró en el momento de la hospitalización y un año después de iniciarse el tratamiento. Las variables registradas fueron: edad; sexo; diagnóstico psiquiátrico (ejes I y II DSM-IV); consumo de tóxicos; número de ingresos previos; estancia hospitalaria (días de hospitalización) durante el año previo y el posterior; escala de evaluación global (EEAG) al ingreso; escala de impresión clínica global (ICG) al ingreso, al alta y al año; tratamientos antipsicóticos al inicio y al final del estudio; tratamientos accesorios (no antipsicóticos) al inicio y al final del estudio; dosis inicial de risperidona de larga duración; dosis de mantenimiento, y escala de satisfacción global al año de seguimiento (enfermería y paciente).

Los datos correspondientes al seguimiento fueron registrados por los especialistas de las unidades ambulatorias correspondientes. Se registraron los datos en una base y se analizaron las variables de forma descriptiva y analítica con los programas estadísticos al uso (SPSS). Se realizó un análisis descriptivo previo de cada una de las variables descritas. Las variables "número de ingresos" y "estancia hospitalaria", analizadas durante el año previo y posterior al ingreso se compararon mediante la prueba de la t de Student para muestras aparentadas, al igual que las variables "número de tratamientos principales" y "número de tratamientos accesorios", que se registraron al inicio y al final del estudio, comparando el tratamiento previo al inicio de risperidona inyectable con el posterior. La comparación de las puntuaciones en la escala ICG se realiza en 3 momentos (ingreso, alta y un año después) mediante la misma prueba estadística.

Cada una de las variables de resultado (número de ingresos y estancia hospitalaria en el año posterior, ICG al alta y al año, número de tratamientos principales y accesorios al año y escala de satisfacción global evaluada al final del estudio), se compararon con variables demográficas y clínicas, tales como edad (coeficiente de correlación de Pearson), sexo (t de Student para muestras independientes), diagnóstico (ANOVA), presencia de trastorno de la personalidad (t de Student para muestras independientes), consumo de tóxicos (t de Student para muestras independientes) o número de ingresos previos (coeficiente de correlación de Pearson), con el objetivo de eliminar posibles factores de confusión.

RESULTADOS

Descriptivos

La distribución por sexo fue de 60 varones (64,5%) y 33 mujeres (35,5%). La edad media fue de 38,72 años (desviación estándar [DE]: 10,66).

La media de ingresos previos fue de 1,82 (DE: 1,20), con una estancia media durante el año previo de 28,38 días (DE: 18,49). Diecisésis pacientes ingresaron por vez primera; los 77 casos restantes eran reingresos.

La distribución por diagnósticos se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Distribución por diagnósticos (eje I)

| | |
|--|----|
| Esquizofrenia | 53 |
| Trastorno psicótico no especificado | 12 |
| Trastorno delirante | 8 |
| Trastorno psicótico debido a enfermedad médica | 1 |
| Trastorno esquizoafectivo | 7 |
| Trastorno bipolar | 4 |
| Abuso/dependencia de tóxicos | 5 |

Un total de 21 pacientes presentaban diagnóstico de trastorno de la personalidad y más del 30% de los pacientes consumían algún tipo de tóxico.

Antes de iniciarse el tratamiento con risperidona de larga duración en la unidad de hospitalización, los tratamientos previos se distribuían de la siguiente manera: 66 pacientes estaban en tratamiento con un solo antipsicótico; 20 con 2 antipsicóticos en distintas combinaciones, y 7 pacientes recibían otros tratamientos (no considerados antipsicóticos). El uso de tratamientos accesorios es enormemente frecuente: 61 pacientes tenían otro tratamiento aparte de los antipsicóticos (incluyendo benzodiazepinas, eutimizantes, antidepresivos u otros); 12 pacientes tenían 2 tratamientos accesorios, y 2 pacientes tenían hasta 3. La mayoría de los pacientes que iniciaron el tratamiento con risperidona inyectable recibían previamente risperidona por vía oral (fig. 1).

Los tratamientos al finalizar el estudio se distribuían de la siguiente manera: 22 pacientes (44,9%) siguieron solamente con risperidona inyectable; 26 (53,1%) tenían algún otro antipsicótico combinado, y 1 paciente (2%) hasta 2 antipsicóticos añadidos.

Al año habían continuado el tratamiento 69 pacientes (74,2%), frente a 24 (25,8%) que lo habían abandonado. Esta tasa de abandonos es similar a la descrita en la bibliografía para neurolépticos depot. Nueve pacientes abandonaron el tratamiento por propia iniciativa y no pudieron seguirse; a 2 pacientes se les cambió el tratamiento porque no toleraban la vía intramuscular; a otros 2 se les cambió por haber permanecer estables y preferir otros antipsicóticos atípicos por vía oral; 2 casos presen-

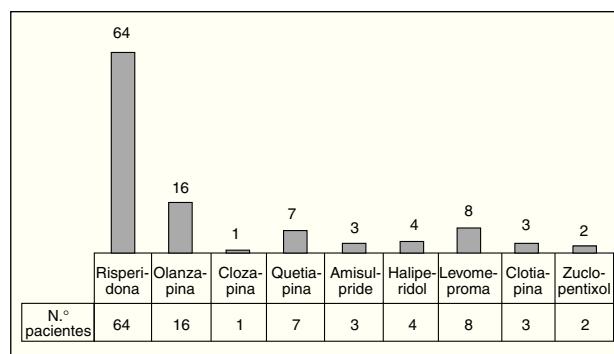


Fig. 1. Tratamiento antipsicótico previo.

taron otras enfermedades que obligaron a cambiar la medicación a criterio de su psiquiatra; 1 paciente falleció por causas ajenas al tratamiento, y 5 pacientes precisaron otros tratamientos por falta de eficacia.

La dosis media inicial de risperidona fue de 39,92 mg (DE: 10,55) y la de mantenimiento fue de 42,54 mg (DE: 9,60).

Analíticos

Dosis de risperidona

El aumento de las dosis medias fue estadísticamente significativo ($t = 3,32$; $p = 0,001$) y no se detectaron diferencias en las dosis dependiendo del diagnóstico o de otros factores, como la presencia de un trastorno de personalidad o abuso de tóxicos.

Ingresos y estancia hospitalaria

El número medio de ingresos y la estancia hospitalaria (días que permanece ingresado el paciente) se redujeron de forma altamente significativa ($t = 11,27$; $t = 7,31$; $p < 0,001$) (figs. 2 y 3).

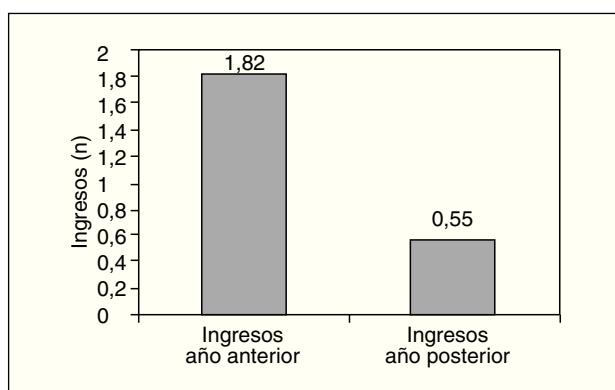


Fig. 2. Número de ingresos medio ($p < 0,001$).

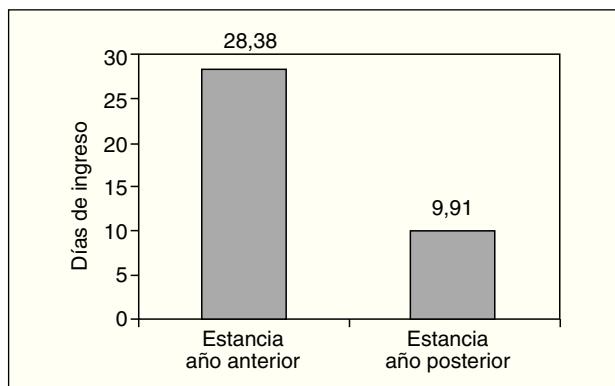


Fig. 3. Estancia hospitalaria media ($p < 0,001$).

Los ingresos o la estancia posteriores al tratamiento con risperidona inyectable no varían dependiendo de la dosis (considerando 3 grupos de tratamiento correspondientes a las 3 dosis recomendadas: 25, 37,5 y 50 mg).

Los pacientes catalogados como consumidores de tóxicos presentaban mayor número de ingresos durante el año previo (2,10 ingresos de media los consumidores frente a 1,69 los no consumidores; $F = 4,671$; $p = 0,033$). Sin embargo, esta diferencia no se observó en el número de ingresos ni en la estancia posterior.

Tratamientos

Las diferencias en el número de tratamientos antipsicóticos al inicio y al final del estudio no son estadísticamente significativas.

Los tratamientos accesorios (no antipsicóticos) al finalizar el estudio se distribuyeron de la siguiente manera: 13 pacientes (26,5%) no precisaban (sólo estaban con el tratamiento antipsicótico); 28 pacientes (57,1%) tomaban un tratamiento no antipsicótico añadido (la mayoría benzodiazepinas), y 8 pacientes (16,3%) precisaban hasta 2 tratamientos accesorios. Los tratamientos accesorios (no antipsicóticos) se redujeron de forma significativa con respecto a los iniciales ($t = 2,283$; $p = 0,027$).

Escalas de evaluación clínica

Las puntuaciones de la escala de ICG se reducen de forma significativa desde el ingreso hasta el alta. Dichas diferencias se mantienen 1 año después ($t = 22,38$; $t = 18,07$; $p < 0,0001$) (fig. 4). La impresión clínica global al ingreso (ICG-0) o al alta (ICG-alta) no presentan diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o no de un trastorno de la personalidad. Sin embargo, después de un año de tratamiento, los pacientes con trastorno de personalidad asociado puntúan más bajo, y las diferencias son estadísticamente significativas ($F = 5,959$; $p = 0,017$).

Satisfacción

Las puntuaciones en la escala de satisfacción global realizadas por los familiares y cuidadores y por el personal de enfermería presentan una correlación positiva con

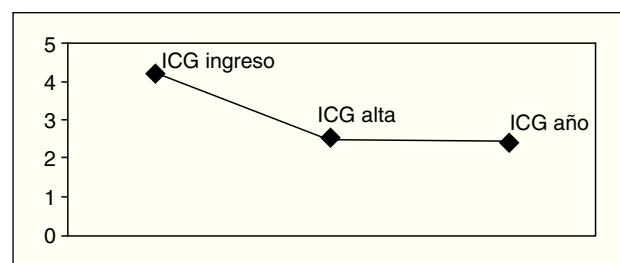


Fig. 4. Puntuaciones medios en la escala de impresión clínica global (ICG) ($p < 0,01$).

las dosis iniciales de risperidona pautadas (coeficiente de correlación de Pearson: 0,248; $p = 0,017$), si bien las pruebas *post hoc* (ANOVA) no permiten establecer diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

Se encontró una muestra de pacientes de edad media algo superior a la descrita en trastornos psicóticos agudos, probablemente debido a que la mayoría se trataba de pacientes crónicos o con una evolución en fases que ingresaban por reagudización de su patología. La distribución por sexos y diagnósticos es la esperable en una muestra de pacientes psicóticos, con predominio de varones y de esquizofrenia paranoide frente a otros diagnósticos. Alrededor del 30% consumían algún tipo de tóxico psicoactivo, como ocurre en otras muestras.

En cuanto a los tratamientos previos al cambio a risperidona inyectable, la mayoría de los pacientes (alrededor del 70%) estaba en tratamiento con un solo antipsicótico, aunque hay un grupo de pacientes (alrededor del 20%) que presentaba tratamientos combinados con 2 antipsicóticos a dosis terapéuticas. No obstante, la politerapia era muy frecuente, y las benzodiazepinas eran el tratamiento más frecuentemente utilizado. Al final del estudio, el 72% de los pacientes continuaba con el tratamiento, y eran muy pocos los pacientes (9) que abandonaron la medicación por propia iniciativa. Como consecuencia de la inclusión en el estudio, el grado de vigilancia, la frecuencia de las consultas y la supervisión de los pacientes aumenta, y ello puede influir en el resultado.

Se observó un aumento estadísticamente significativo de la dosis media de risperidona inyectable desde que se inicia el tratamiento en hospitalización hasta la dosis final, un año después (en torno a 2,5 mg mayor). Este hecho puede justificarse porque muchos pacientes aún seguían tomando el tratamiento antipsicótico previo al ser dados de alta (solapamiento). Posteriormente, durante el seguimiento ambulatorio, la reducción del antipsicótico por vía oral puede haberse acompañado en algunos casos de una subida de la dosis intramuscular.

Se produjo una reducción estadísticamente significativa en el número de ingresos medio, comparado con el año anterior, así como de la estancia hospitalaria, independientemente de la dosis utilizada en cada paciente. Analizando el subgrupo de pacientes consumidores de tóxicos, se observó que la media de ingresos durante el año anterior era superior a la media de los pacientes no consumidores. Sin embargo, tras el inicio del tratamiento de larga duración, estas diferencias no se mantenían. Es posible que el aumento de la vigilancia externa debida al estudio favoreciera en estos pacientes un mayor control del consumo o una detección más precoz por

parte de los profesionales. Este hecho concuerda con lo descrito en la bibliografía²⁻⁵.

En cuanto a la reducción de la politerapia, se encontró que desde el inicio del tratamiento con risperidona inyectable fue posible reducir los tratamientos accesorios (principalmente benzodiazepinas). No se puede demostrar que disminuya de la misma manera la frecuencia de combinaciones de antipsicóticos, ya que no se encuentran diferencias significativas en el número de antipsicóticos utilizados. Hay que tener en cuenta que la risperidona inyectable se cuantificó como tratamiento principal.

La mejoría clínica que se produjo desde el ingreso del paciente hasta el alta aparece reflejada en la disminución de la puntuación media de la escala ICG. La mejoría al alta se mantiene si se la compara con las puntuaciones al año de tratamiento, lo que permite constatar que dicha mejoría se mantiene estable al menos durante el período analizado. La mejoría podría ser especialmente relevante en pacientes con trastorno de la personalidad asociado. Estos pacientes constituyen un grupo de mayor riesgo de incumplimiento terapéutico y de abuso de sustancias, en el que el aumento del grado de supervisión y asegurar el cumplimiento de la medición puede ser determinante⁶.

Por último, hay que resaltar que el nivel de satisfacción con el tratamiento (medido mediante la escala de satisfacción global) se relaciona con dosis mayores de risperidona inyectable desde el inicio del tratamiento^{7,8}. Hay que tener en cuenta que dichas escalas fueron realizadas tanto por los familiares o cuidadores del paciente como por el personal de enfermería responsable de aplicar los tratamientos de forma ambulatoria y no por el propio paciente. Es probable que en estos casos el grado de satisfacción se asocie a la mejoría clínica observada durante el seguimiento, e incluso puede plantearse si esta observación pudo haber condicionado la prescripción al alta por parte de los psiquiatras.

Hay que tener en cuenta que hay algunas deficiencias metodológicas que limitan las conclusiones: en primer lugar, se trata de un estudio no experimental, con una primera parte descriptiva y una segunda parte analítica, realizada en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, el estudio no ha sido diseñado específicamente para evaluar las variables analizadas, lo que puede generar sesgos metodológicos, y por tanto los resultados deben interpretarse con cautela. Los resultados han sido evaluados por 2 grupos de trabajo independientes (hospitalario y ambulatorio), por lo que pueden existir sesgos de observador o en la aplicación de algunas escalas. Además, la tasa de abandonos parciales durante el seguimiento puede haberse subestimado, ya que el seguimiento frecuente de los pacientes puede enmascarar este fenómeno. De cualquier manera, esto supone una ventaja en la

práctica clínica, si se es capaz de detectar los abandonos de forma precoz y evitar que el paciente quede sin cobertura eficaz del tratamiento, gracias a la vida media prolongada⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cramer J, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv.* 1998;49: 196-201.
2. Olfson M, Mechanic D, Hansell S, et al. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2000;51:216-22.
3. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:389-99.
4. Stein-Reisner O, Preisman O, Alfici S, Malamed Y, Bleich A. A long-acting second generation anti-psychotic – experience in Israel. *Harefuah.* 2004;143:408-9, 463.
5. Kane JM. Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: clinical studies. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 16:34-9.
6. Kane JM, Leutgeb S, Carpenter D, Docherty JP, editors. The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing pharmacological treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 12:xxxx.
7. Freyberger HJ, Eerdeken M, Duchesne I, et al. Patient satisfaction with their medication during long-term treatment with long-acting risperidone injection. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;Suppl 1:189.
8. Ereshefsky L, Mannaert E. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long-acting risperidone: potential benefits of combining an atypical antipsychotic and a new delivery system. *Drugs R D.* 2005;6:129-37.