

Artículo original

Antipsicóticos de larga duración en patología dual: evolución de 5 años[☆]

**María Vidal-Millares^a, Sergio Salgado-Santamaría^a, Javier Vicente-Alba^a,
Ana María Gago-Ageitos^{b,*}, María del Carmen García-Mahía^a,
Indalecio Homero Carrera-Machado^a e Grupo de Trabajo sobre Antipsicóticos
de Larga Duración (APDL) Galicia**

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Complejo Hospitalario de Pontevedra, Santiago de Compostela, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de diciembre de 2023

Aceptado el 23 de abril de 2024

On-line el xxx

Palabras clave:

Trastorno por uso de sustancias

Abstinencia

Efectos secundarios

Aripiprazol

Paliperidona

RESUMEN

Introducción y objetivos: Este estudio, realizado sobre una muestra clínica, consiste en comparar la eficacia y seguridad de 2 antipsicóticos inyectables de larga duración en pacientes con patología dual. Los fármacos en estudio son el aripiprazol y la paliperidona. Se evalúan los datos a los 5 años de seguimiento.

Métodos: Se trata de un estudio observacional con 280 pacientes de la Asociación Ciudadana de Lucha Contra la Drogas (ACLAD) de La Coruña. Como instrumentos psicométricos se emplearon la escala CGI y la lista de comprobación SMARTS (Systematic Monitoring of Adverse events Related to TreatmentS). Otras variables para la evaluación de la calidad de los tratamientos fueron el número de ingresos y de asistencias a urgencias.

Resultados: El análisis estadístico muestra una mejoría significativa en el CGI antes y después del tratamiento, tanto de la muestra en global como al analizar la mejoría con cada fármaco de manera individualizada, así como una reducción del número de urgencias y hospitalizaciones. Observamos una tasa de abstinencia de casi el 80% sin diferencias entre ambos fármacos y la tasa global de permanencia en el programa fue superior al 90%.

Conclusiones: Los antipsicóticos de liberación prolongada se postulan como un tratamiento seguro y efectivo en pacientes con enfermedad dual.

© 2024 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

[☆] Son miembros del Grupo de Trabajo sobre Antipsicóticos de Larga Duración (APDL) Galicia: César Pereiro-Gómez, María José Páramo-Calvo, Iria Fernández Baz, Tania Rodríguez-Barco, Jacobo Bello-Porto, Manuel Conde-Amado, José Fernández-Fernández, Luz Bugallo-Pardo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamaria.gago@usc.es (A.M. Gago-Ageitos).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2024.04.007>

0034-7450/© 2024 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Long-acting Injectable Antipsychotics in Dual Pathology: Evolution of 5 Years

ABSTRACT

Keywords:

Substance use disorder
Abstinence
Side effects
Aripiprazole
Paliperidone

Background and objectives: The aim of this study was to compare the efficacy and the safety of 2 long-acting injectable formulations of antipsychotics medications (aripiprazole versus paliperidone) on patients suffering dual pathology. The 2 drugs were administered for 5 years.

Method: A total of 280 patients are included. These patients are recruited from the Asociación Ciudadana de Lucha Contra la Drogas de A Coruña (ACLAD). Clinical Global Impression (CGI) scale was used to assess the severity and improvement of patients and the SMARTS (Systematic Monitoring of Adverse Events Related to TreatmentS) checklist to evaluate the side effects of both medications. We also considered as severity criteria the number of hospital admissions and emergency attentions.

Results: The statistical analysis shows a significant improvement of CGI before and after treatment. This result is similar for global samples and both groups. Besides, we find a decrease in the number of emergencies and hospitalizations. We find scarce side effects in both groups, however, the paliperidone group shows more side effects of statistical significance. We observe an abstinence rate of almost 80%, not finding significant differences among both drugs. The rate of permanence in the program was above 90%.

Conclusions: The long-acting injectable formulations of aripiprazole and paliperidone seem to be a safe and effective treatment in dual diagnosis.

© 2024 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La patología dual, definida como la comorbilidad de manera concurrente o en la vida de un paciente de una enfermedad psiquiátrica y un trastorno por uso de sustancias (TUS), es una entidad que está adquiriendo cada vez más relevancia, dadas las implicaciones clínicas: peor pronóstico, mayores recurrencias¹ mayores tasas de suicidio, más ingresos en psiquiatría y en otros servicios médicos¹, más urgencias y muerte más temprana del individuo por diversas causas²⁻⁴.

Ya en el estudio ECA⁵, realizado en Estados Unidos en los años ochenta, se observaron unas prevalencias de comorbilidad de patología dual de más del 75% en pacientes con diagnóstico de trastorno de la personalidad, más del 50% en trastorno bipolar y cerca del 50% en esquizofrenia. Estas frecuencias de comorbilidad se han mantenido e incluso se han incrementado⁶, ya que, en general, se considera que están infradiagnosticadas¹. En estudios posteriores se presentan prevalencias de esta comorbilidad que van desde el 7% de la población general⁷ hasta el 74% de las personas sin techo^{6,8}.

La idea de que aproximadamente el 50% de los pacientes esquizofrénicos presentan consumo de tóxicos comórbidos está presente en la literatura más actual; estos datos se ven incrementados si se considera el uso de sustancias a lo largo de la vida del paciente^{9,10}, lo que implica peores resultados clínicos, que incluyen la no adherencia a la medicación, mayor número de recaídas de la enfermedad y mayor mortalidad¹¹.

Hoy en día no hay ningún fármaco con indicación específica para el tratamiento de estos pacientes con esta comorbilidad,

por lo que acaban siendo tratados, con más o menos acierto, con fármacos sin indicación para alguna o para ninguna de las enfermedades comórbidas.

Para pacientes diagnosticados de un trastorno psicótico que presentan un TUS comórbido, se considera que los antipsicóticos de segunda generación son los tratamientos de elección¹: se encuentran evidencias, en algunos antipsicóticos, de su efectividad a la hora de disminuir el *craving*, como aripiprazol (ARP)^{1,12,13}, caripracina³, quetiapina^{14,15}, clozapina¹⁶ y risperidona¹⁷. Dada la baja adherencia de estos pacientes con TUS comórbido, se aboga por fármacos inyectables, ya que pueden mejorar el pronóstico al facilitar la adherencia al tratamiento y reducir, de esa manera, las recaídas de su trastorno psicótico y, al mismo tiempo, facilitar que no se produzca el consumo de tóxicos⁶.

Hay estudios previos con tratamientos antipsicóticos inyectables que arrojan buenos resultados a la hora de tratar pacientes con esquizofrenia y consumos de tóxicos, como flupentixol para el consumo de cocaína¹⁸ y alcohol¹⁹, o risperidona en múltiples sustancias²⁰. También hay que destacar un estudio comparativo²¹ de antipsicóticos orales frente a paliperidona (PLP) inyectable, en el que esta última se postula como una buena opción en estos pacientes, al reducir las hospitalizaciones, los gastos médicos y el consumo de tóxicos.

Mucho más problemático resulta el tratamiento de pacientes con patología dual cuyo diagnóstico psiquiátrico comórbido es el de trastorno de personalidad. Los trastornos de personalidad, con la excepción de los trastornos del clúster A, no tienen ningún tratamiento farmacológico específico.

Desde una perspectiva neurobiológica, cuando se estudia el circuito de recompensa que subyace a los trastornos adictivos, se considera que es la vía dopaminérgica la implicada, fundamentalmente el receptor D3³. De esta manera, aquellos fármacos que actúen sobre dicho receptor podrían mejorar el pronóstico de los pacientes que presentan enfermedad dual no psicótica.

Como objetivos del estudio se encuentran, por un lado, la comparación de la eficacia de ambos inyectables en una muestra de pacientes con patología dual tanto en el control de los síntomas como sus efectos secundarios y, por otro, la comparativa del coste de los tratamientos. Se estudia, además, su utilidad en este grupo de pacientes, con datos a largo plazo de la abstinencia y permanencia en el programa.

Materiales y métodos

Pacientes

La muestra está compuesta por 280 pacientes que se encontraban en tratamiento en ACLAD (en La Coruña) con un tratamiento inyectable de larga duración. La aprobación e implementación del programa es de 5 años.

Este estudio se enmarca en el proyecto denominado «Evaluación de los pacientes en tratamiento en las redes asistenciales de adicciones de Galicia y norte de Portugal con antipsicóticos inyectables de larga duración», que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Galicia (CAEIG) en julio de 2016 (código de registro 2016/351 y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: MSV-PSI-2016-01, clasificado como «Estudio postautorización de seguimiento prospectivo» EPA-SP).

Este programa se inició en 2014 en la unidad de ACLAD de La Coruña, integrada en el sistema gallego de salud (SERGAS) y adscrita al servicio de psiquiatría de La Coruña, que tiene a su cargo a la población adicta y dual de esta área sanitaria. Participaron en la recogida de pacientes todo el equipo médico de la unidad (6 médicos especialistas en psiquiatría y adicciones). Se trata de un estudio abierto, longitudinal y observacional basado en la práctica clínica habitual del centro en este programa dirigido a pacientes con trastorno mental grave.

En la muestra clínica se incluye a todos los pacientes de la unidad ACLAD que, debido a un trastorno psiquiátrico comórbido de su enfermedad de dependencia a tóxicos, son tratados con un antipsicótico inyectable, que fue elegido en función del criterio del médico responsable de forma consensuada con el paciente. Se requirió para su participación que firmaran un consentimiento informado, por lo que fueron excluidos aquellos pacientes menores de edad y aquellos que por su enfermedad no eran capaces o se encontraran incapacitados para dar su consentimiento.

El tratamiento con antipsicóticos depot en pacientes con TUS y comorbilidad con trastorno psicótico se fundamenta en la propia existencia de la clínica psicótica. Más controvertido es su uso en pacientes con TUS y trastorno de personalidad asociado, para los cuales no existe ningún fármaco con indicación específica. Aun así, en los estudios se ha observado una mejoría en la clínica de craving y del control del con-

sumo en pacientes con drogodependencias con y sin psicosis comórbida y se pone en evidencia en la bibliografía el gran uso off-label que se hace de este tipo de tratamiento en la práctica clínica habitual por la mejoría en la impulsividad, irritabilidad y agresividad asociadas a ambos trastornos^{22,23}. Se reconoce el uso de antipsicóticos en los pacientes con drogodependencias sin clínica específica psicótica desde hace muchos años, como se pone en evidencia en la revisión de Ochoa de su uso para esta población de los 10 años previos²⁴, en la que expone su empleo para el control de las alteraciones conductuales en los pacientes dependientes con trastornos de personalidad asociados. En un metaanálisis de 2021 se llega a una conclusión bastante ambigua, una vez más, en la que los antipsicóticos de segunda generación tuvieron poco efecto sobre la gravedad de los síntomas específicos del trastorno límite de personalidad, pero mejoraron los síntomas psiquiátricos generales²⁵. En general, el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación para los pacientes con trastornos de personalidad es aceptado por la mayoría de los autores, quienes afirman que hay evidencia de mejoría con estabilizadores del ánimo y con antipsicóticos de segunda generación para la clínica, aunque siempre sin olvidar que debe ir acompañado de psicoterapia y procurando estrategias con monoterapia²⁶. Para el trastorno límite de personalidad se han recogido datos de evidencia de eficacia para algunos de sus síntomas nucleares con neurolépticos de segunda generación, antidepresivos serotoninérgicos y estabilizadores del ánimo²⁷. Los antipsicóticos parecen ser más útiles sobre los síntomas de despersonalización y de descontrol conductual^{27,28}.

No hay un consenso en las guías sobre la farmacoterapia de los trastornos de personalidad, sin embargo, es una evidencia de la práctica clínica habitual que los psiquiatras prescriben con frecuencia a los pacientes con dicho diagnóstico estos antipsicóticos y, aunque siempre se recomiendan más estudios y realizarlos en poblaciones con comorbilidades específicas, resulta complicada la publicación de estos estudios clínicos, precisamente, por no estar avalados en ficha técnica²⁹.

El 84,5% de la muestra fueron hombres y el 15,5% mujeres. La edad media fue de $40,73 \pm 9,739$, con un rango de edad que va desde los 18 hasta los 66 años.

Los diagnósticos fueron realizados por psiquiatras especializados en dependencias siguiendo los criterios diagnósticos de la CIE-10 (fig. 1).

Todos los pacientes presentaban un diagnóstico de TUS con un trastorno mental de manera comórbida. El 52,1% presentaban como diagnóstico comórbido principal un trastorno de la personalidad, el 43,2% un trastorno psicótico y el 2,3% otras enfermedades (trastornos afectivos, retraso mental...). Dentro del grupo de trastornos de personalidad, el 55,1% tenía diagnosticado trastorno mixto; el 38,4% trastorno de personalidad del clúster B; el 2,9% trastorno orgánico de personalidad y, el resto, otros trastornos de personalidad o trastornos de personalidad no especificados.

Dentro de los trastornos psicóticos englobamos a todos aquellos con un diagnóstico de CIE-10 de F-20 a F-29 así como trastornos de personalidad del clúster A.

La droga principal de consumo, determinada según el criterio SEIT (Sistema Estatal de Información en Toxicomanías, supeditado al Observatorio Europeo de Drogas y Toxicoma-

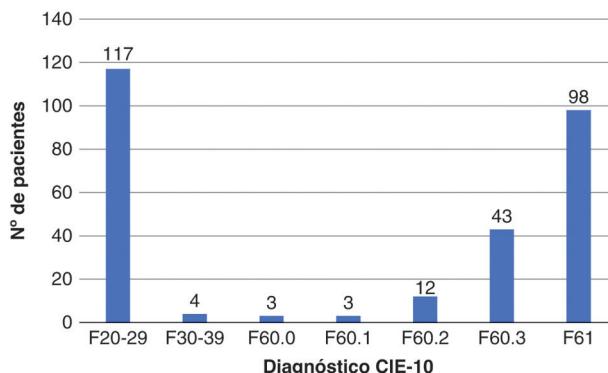


Figura 1 – Número de pacientes según los diagnósticos CIE-10.

nías), era la heroína (fig. 2), aunque el patrón más frecuente fue el policonsumo, con una media de número de drogas consumidas de $4,14 \pm 1,149$.

Hay que destacar que se trata de una muestra con pacientes de alta gravedad e importantes repercusiones legales y clínicas (tabla 1). El valor de las variables se determinó mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes, así como la visualización del programa informático del SERGAS, en el que aparecen registrados los ingresos y las asistencias a los servicios de urgencias (sistema IANUS).

A todos los pacientes se les evaluó con un mismo cuaderno de recogida de datos, en el que se anotan todas las variables objeto de estudio.

Medidas del estudio

Las variables de calidad del programa recogidas son:

- 1) Permanencia: se valora si los pacientes permanecen en el programa a los 5 años de seguimiento.
- 2) Adherencia: se considera que se adhieren al programa aquellos que acuden a ponerse el inyectable en el tiempo en que les corresponde con un margen de ± 10 días; no hay una evaluación específica para la vigilancia del tratamiento oral.

3) Abstinencia: se realiza un control de tóxicos de orina a todos los pacientes al menos con carácter mensual, que será de mayor frecuencia en aquellos casos en los que se había detectado un uroanálisis positivo previo.

4) Control de la clínica mediante el Clinical Global Impression (CGI): se valoró al paciente antes del inicio del tratamiento inyectable de larga duración (NILD) y, posteriormente, tras su instauración. En el último año de seguimiento (2019) se evaluó de nuevo al paciente mediante un nuevo CGI para determinar su evolución clínica.

5) Uso de servicios asistenciales: para comprobar la eficacia del tratamiento inyectable en estos pacientes, se comparó el uso de los servicios 60 meses de comenzar con el NILD con la evolución de los 60 meses posteriores tras haber estado recibiendo el tratamiento. De este modo, obtuvimos las siguientes variables:

- Número de asistencias al servicio de urgencias pretratamiento.
- Número de ingresos en Psiquiatría pretratamiento.
- Número de ingresos totales pretratamiento.
- Número de asistencias al servicio de urgencias postratamiento.
- Número de ingresos en Psiquiatría postratamiento.
- Número totales de ingresos postratamiento.

6) Efectos secundarios: en el examen de los efectos secundarios derivados del tratamiento con antipsicóticos se utilizó la lista de comprobación SMARTS (16).

Medicaciones

Los inyectables de larga duración administrados a los pacientes de la muestra son: ARP (55,5%), PLP un mes (31,3%), PLP 3 meses (11,7%), ARP+PLP (0,8%) y flufenazina (0,8%).

Como se puede observar, los 2 tipos de inyectables principales fueron el ARP y la PLP en sus 2 versiones de uno y 3 meses.

Las dosis de los inyectables fueron: dosis media de ARP $332,97 \pm 124,850$ con rango de dosis de 100-800 mg/mes; PLP un mes $119,88 \pm 47,939$ (rango: 50-300 mg/mes) y PLP 3 meses $330,32 \pm 185,873$ (rango: 175-875 mg 3 meses).

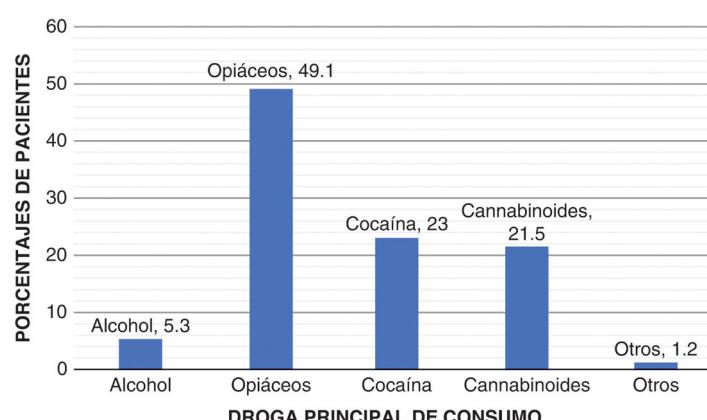


Figura 2 – Drogas principales consumidas (porcentajes de sustancias).

Tabla 1 – Variables legales y clínicas (porcentajes de los datos y medias con desviación estándar)

Variables legales	Porcentaje	Media
Detenciones	62,60	5,60 ± 11,092
Encarcelamientos	36,60	1,35 ± 3,04
Procesos judiciales pendientes	40,80	0,86 ± 2,00
Variables clínicas	Porcentaje	Media
Intentos de suicidio	40,50	0,41 ± 0,492
Asistencias urgencias antes	88,20	5,93 ± 7,785
Asistencias urgencias después tratamiento	55,10	1,74 ± 3,999
Ingresos en Psiquiatría antes	42,20	0,91 ± 1,859
Ingresos en Psiquiatría tras tratamiento	14,80	0,32 ± 1,029
Ingresos hospitalarios antes	55,70	1,51 ± 2,593
Ingresos hospitalarios tras tratamiento	27	0,57 ± 1,303

Tabla 2 – Grupos más importantes de fármacos orales con porcentajes, por orden de frecuencia

Antipsicóticos	60,2%	Antidepresivos	52,3%	Benzodiacepinas/hipnóticos	70,2%	Estabilizadores del ánimo	36,5%
Quetiapina	32,1%	Desvenlafaxina	16,1%	Clonazepam	31,6%	Pregabalina	12,6%
Olanzapina	19,6%	Bupropión	10,9%	Clorazepato	22,8%	Ácido valproico	9,5%
Paliperidona	5,7%	Trazodona	9,1%	Alprazolam	12,5%	Topiramato	6,5%
Clozapina	3,8%	Mirtazapina	9,1%	Diazepam	7,2%	Gabapentina	3%
Aripiprazol	3%	Venlafaxina	4,5%	Lorazepam	4,6%	Litio	1,9%
Asenapina	2,6%	Fluoxetina	3,8%	Lormetazepam	2,7%	Oxcarbacepina	1,9%
Levomepromacina	2,3%	Sertralina	3%	Bromazepam	1,9%	Lamotrigina	1,1%
Risperidona	2,3%	Duloxetina	1,9%	Zolpidem	1,1%		
Haloperidol	0,4%	Paroxetina	1,5%	Zopiclona	1,1%		
Amilsulprida	0,4%	Vortioxetina	1,5%	Flunitrazepam	0,4%		
		Escitalopram	1,5%	Clordiacepóxido	0,4%		
		Amitriptilina	1,1%				

Otras medicaciones

Además de recibir el tratamiento inyectable de larga duración, los pacientes reciben otros psicofármacos: antipsicóticos orales, antidepresivos, estabilizadores del ánimo, benzodiacepinas e hipnóticos, correctores (fundamentalmente biperideno), fármacos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y fármacos específicos para la dependencia enólica.

Así mismo, pueden encontrarse adscritos al Programa Sustitutivo con Opiáceos, lo cual le ocurre al 46,6% de la muestra. De los que se encuentran con terapia sustitutiva de opiáceos, en su mayoría (78,9%) reciben tratamiento con metadona y, en una menor medida, con buprenorfina/naloxona (20,3%).

En la muestra destacan fundamentalmente los pacientes con polifarmacia, de forma que, además del tratamiento con inyectable, el 60,2% se encuentran en tratamiento con al menos un antipsicótico oral (**tabla 2**).

Un porcentaje importante de los pacientes estudiados (52,3%) tiene prescrito al menos un fármaco antidepresivo (**tabla 2**).

Más de 2/3 de la muestra (70,2%) están en tratamiento en el momento del estudio con benzodiacepinas o algún otro fármaco hipnótico o ansiolítico (**tabla 2**).

También encontramos con relativa frecuencia la prescripción de estabilizadores del ánimo. Este grupo de fármacos es prescrito al 36,5% de los pacientes (**tabla 2**).

Por último, otros fármacos que también se han pautado a los pacientes de la muestra son los específicos para la dependencia al alcohol, que fueron prescritos al 12,6% de los

pacientes en estudio, de los cuales el 87,88% reciben disulfiram; otros reciben nalmefeno y acamprosato.

A su vez, el 10,4% de la muestra recibe también algún tratamiento para el TDAH, el más frecuente de los cuales es el metilfenidato de liberación prolongada por sistema osmótico (OROS), que está presente en 12 de los 27 pacientes tratados por TDAH. El segundo en frecuencia es la lisdexanfetamina, seguida por otros metilfenidatos y por la atomoxetina.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio abierto observacional y longitudinal de 5 años de seguimiento para pacientes TUS con trastorno mental comórbido tratados en una unidad de adicciones, que compara resultados con los de los 5 años previos al tratamiento inyectable.

El estudio de normalidad de las variables se ha realizado mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. La mayoría de las variables no sigue una distribución normal, por lo que se utilizan pruebas no paramétricas para los contrastes. En concreto, para la comparación entre 2 muestras independientes la prueba elegida es la de Mann-Whitney-Wilcoxon. En el caso de muestras pareadas, se utilizó la prueba de Wilcoxon. La independencia entre variables categóricas nominales se analiza a través de la χ^2 cuando las frecuencias esperadas son mayores de 5 y con la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas son menores de 5.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25 para Windows.

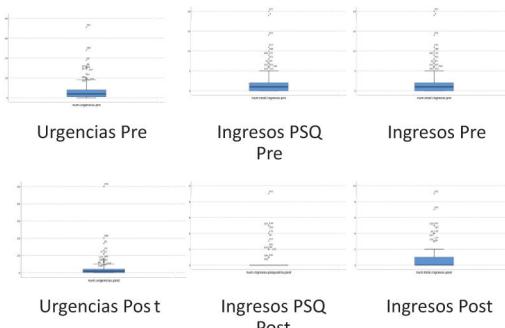


Figura 3 – Puntuaciones de las urgencias e ingresos (totales y psiquiátricos) 5 años antes y 5 años después de recibir el tratamiento inyectable.

Resultados

Al estudiar cómo se distribuyó la elección de antipsicótico inyectable de larga duración, se observan diferencias estadísticamente significativas según el diagnóstico del paciente. Los pacientes con un diagnóstico comórbido de trastorno de personalidad recibieron, con mayor frecuencia, ARP y aquellos con un diagnóstico de trastorno psicótico recibieron PLP con más frecuencia (χ^2 de Pearson $<0,0001$).

También encontramos diferencias estadísticamente significativas, según el CGI al inicio del estudio, en relación con el inyectable que recibieron, de modo que los pacientes tratados con PLP presentaron un CGI promedio más elevado que el CGI del grupo de pacientes tratado con ARP.

Los pacientes de la muestra presentaron datos de importante mejoría clínica en su conjunto, como lo demuestran sus puntuaciones en el CGI; se observan diferencias estadísticamente significativas entre el CGI al inicio y al final del estudio. También encontramos diferencias estadísticamente significativas al analizar los parámetros de evaluación clínica indirecta sobre el número de urgencias (Wilcoxon $p < 0,0001$; media de urgencias preinyectable: $5,93 \pm 7,785$; Q1 preinyectable = 1; Q3 preinyectable = 8 frente a una media posinyectable de $1,74 \pm 3,999$; Q1 posinyectable = 0 y Q3 posinyectable = 2), ingresos en Psiquiatría (Wilcoxon $p < 0,0001$; media de ingresos preinyectable: $0,91 \pm 1,859$; Q1 preinyectable = 0; Q3 preinyectable = 1 frente a una media postinyectable: $0,32 \pm 1,029$; Q1 postinyectable = 0 y Q3 postinyectable = 0) y en otros servicios (Wilcoxon $p < 0,0001$; media de ingresos hospitalarios pretratamiento: $1,51 \pm 2,598$; Q1 preinyectable = 0 y Q3 preinyectable = 2 frente a una media postinyectable de $0,57 \pm 1,303$; Q1 postinyectable = 0 y Q3 postinyectable = 1). Además, mejoraron independientemente del fármaco inyectable utilizado (fig. 3).

Al estudiar la presencia de otros tratamientos orales prescritos, resulta estadísticamente significativa la mayor prescripción de antidepresivos en el grupo con trastorno de personalidad frente al grupo con comorbilidad psicótica (Mann-Whitney-Wilcoxon $p < 0,0001$).

Si se estudia el CGI antes y después de entrar en el programa, se observa una reducción estadísticamente significativa de sus valores. Ninguno de los pacientes presentó empeoramiento tras el inyectable y las cifras de mejoría fueron

muy importantes, como lo demuestra el hecho de presentar diferencias estadísticamente significativas en la prueba de Wilcoxon ($p < 0,0001$; CGI inicial Q1 = 4 y Q3 = 5; CGI posterior Q1 = 1 y Q3 = 2). La media del CGI inicial fue de $4,901 \pm 0,046$ y el CGI posterior al inyectable fue $1,657 \pm 0,039$.

El CGI, según el inyectable (PLP o ARP), también mejoró con cualquiera de ambos, con resultados estadísticamente significativos (Wilcoxon $p < 0,00001$) (tabla 3).

Comparando el CGI de los pacientes antes y después del inyectable según el NILD recibido, se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos. El CGI del grupo de PLP presentó unas puntuaciones medias más elevadas tanto en el CGI inicial como en el posterior (Wilcoxon $p < 0,00001$) (tabla 3).

La tasa de abstinencia de los pacientes del programa a los 5 años de seguimiento fue del 79,8%, sin diferencias estadísticamente significativas según el NILD utilizado (χ^2 de Pearson = 0,462; PLP 85,3% de abstinencia vs. 76,9% con ARP).

La tasa de permanencia en el programa fue superior al 90% (92,1%) y tampoco hubo diferencias según el tipo de inyectable pautado, aunque PLP dio cifras superiores tanto de abstinencia como de permanencia (χ^2 de Pearson = 0,784; PLP 94,1 vs. 91% ARP).

La valoración de los efectos secundarios se hizo mediante la lista SMARTS, de manera que hay diferencias estadísticamente significativas según indica la U de Mann-Whitney ($p < 0,00001$; PLP Q1 = 0, Q3 = 2 vs. ARP Q1 = 0, Q3 = 0) entre los efectos secundarios de los pacientes con PLP (media: $1,12 \pm 0,143$) y ARP ($0,10 \pm 0,033$). No presentaron efectos secundarios el 92,6% de los pacientes que recibieron ARP frente al 45% de los pacientes con PLP, diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2 p < 0,00001$).

Aun así, un gran porcentaje de los pacientes de la muestra (71,5%) no refirieron ningún efecto secundario con el tratamiento.

Los efectos secundarios más frecuentes con el tratamiento de PLP fueron: alteraciones motoras (27,5%), alteraciones sexuales (19,3%), incremento de peso (17,4%), cansancio (16,7%), alteraciones de la concentración (16,5%) y, con menor frecuencia, mareos (3,7%), inquietud psicomotora (2,8%), problemas urinarios (2,8%), ansiedad (2,8%) y estreñimiento (0,9%).

Discusión

Los datos obtenidos arrojan información prometedora sobre la acción de ARP y PLP como inyectables de larga duración para los pacientes que presentan TUS de manera comórbida a un trastorno mental. Estos resultados también se obtuvieron en otros estudios, como el de Cuomo et al.³⁰, en el que también se realiza un estudio comparativo a un año en pacientes con TUS comórbido, tratados con estos inyectables de larga duración.

En ambos trabajos se usa la escala CGI para la valoración clínica global, pero hay diferencias en el resto de las escalas utilizadas. Los cambios producidos en el CGI al inicio y tras la introducción del inyectable resultan estadísticamente significativos en ambos trabajos, apreciándose una gran mejoría reflejada en las puntuaciones del CGI.

Tabla 3 – Comparación de la puntuación del CGI pre- y postratamiento según el inyectable utilizado

Aripiprazol				Paliperidona			
CGI inicial		CGI posterior		CGI inicial		CGI posterior	
Q1	Q3	Q1	Q3	Q1	Q3	Q1	Q3
4 Media	5 $4,71 \pm 0,733$	1 Media	2 $1,52 \pm 0,57$	5 Media	6 $5,16 \pm 0,71$	1,5 Media	2 $1,52 \pm 0,57$

Resumen de prueba de hipótesis

Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
Prueba de rangos con entraino de CGlínicial y CGlpostto es igual a 0	Mann-Whitney U	,000	Rechazar la hipótesis nula.
La mediana de las diferencias entraigno de CGlínicial y CGlpostto es igual a 0	Wilcoxon para muestras relacionadas		

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,05

Como en el estudio de Cuomo et al.³⁰, ambos inyectables resultan efectivos para el control del consumo de sustancias, así como para el control de la enfermedad psiquiátrica que presentan de manera comórbida. En ambos estudios se observan cifras elevadas de permanencia en el programa, aunque nuestro estudio ofrece un seguimiento mucho más largo, de 5 años.

En el estudio de Cuomo et al.³⁰, los pacientes estaban diagnosticados de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo. Sin embargo, no incluyeron en su muestra pacientes con trastornos de personalidad. Estos pacientes con trastornos de personalidad clúster B y mixtos, por norma general, presentan menos adherencia terapéutica, son más inestables y tienden a acudir más a urgencias por ideación o tentativas autolíticas, por lo que se puede considerar que su manejo es más complicado. A pesar de eso, las tasas de adherencia al programa y el grado de abstinencia a los 5 años de seguimiento son muy elevados también en este grupo de pacientes con trastornos de personalidad. Se destaca también en este estudio la necesidad de pautar medicación antidepresiva en los casos de patología dual con trastorno de personalidad.

La tendencia en los pacientes con trastornos psicótico, observada en el estudio de Cuomo et al. de 12 meses de seguimiento, en el que había altas cifras de adherencia al tratamiento y sin recaídas en el consumo, se mantiene en nuestro estudio con un seguimiento a más largo plazo, en este caso, de 5 años.

Se observa, así mismo, en el estudio de Cuomo et al.³⁰ que el palmitato de PLP se utiliza en los pacientes más graves a pesar de que su distribución es aleatoria; pero se describen más casos de esquizofrenia que de trastorno de bipolar en este grupo. En este trabajo, la elección del fármaco no es aleatoria, sino a criterio del profesional, y la tendencia es que sean los pacientes con CGI de menor puntuación de inicio los que son tratados con ARP y que se tienda a tratar con PLP a aquellos con CGI más elevados, que suelen corresponder con casos del grupo de trastorno psicótico. En cambio, los trastornos de personalidad son tratados en mayor medida con ARP. Así, se puede inferir que en nuestro estudio los pacientes no se distribuyen de manera uniforme a la hora de recibir los inyectables, de manera que los más graves y con predominio de clínica psicótica y mayor deterioro son elegidos

para tratamiento de PLP inyectable. Sin embargo, aquellos pacientes con clínica psicótica más leve o con trastorno de personalidad reciben con mayor frecuencia ARP.

Otro aspecto en el que coinciden ambos trabajos es en el estudio de los efectos secundarios: se observa un mayor número de efectos secundarios con PLP, aunque las escalas utilizadas para su evaluación sean diferentes. En ambos estudios la PLP conlleva más alteraciones motoras, de la función sexual y cognitivas.

Para ARP hay más estudios en los que se teoriza sobre su acción en la disminución del craving por cocaína en pacientes con trastorno psicótico, incluso con tratamiento oral¹³, pero en estos trabajos las muestras son pequeñas: de 10¹³ a 18¹ pacientes; mientras que para alcohol y cocaína se refieren buenos resultados con muestras de 20 pacientes¹⁴. En todos los casos los resultados fueron positivos para el control de la abstinencia y la estabilización de la clínica psiquiátrica.

Una muestra de tamaño superior a la aquí presentada es la del trabajo de Lefebvre et al.²¹, en el que participaron 6.872 veteranos con esquizofrenia, con la muestra dividida en 1/4 con PLP y 3/4 con antipsicóticos orales.

No se encontraron estudios previos de pacientes con TUS con trastorno de personalidad comórbido que fuesen tratados con antipsicóticos de larga duración en la búsqueda bibliográfica. Sin embargo, después de los resultados obtenidos, en los que se observa una importante mejoría del CGI, una elevada tasa de abstinencia y unos datos clínicos de reducción del número de urgencias e ingresos, podemos concluir que es una buena opción para el tratamiento de estos pacientes para los que se cuenta, además, con escaso arsenal terapéutico.

Cabe resaltar también que, detrás de estos buenos resultados, además de los fármacos inyectables, en su tratamiento hay todo un programa de atención integral formado por un equipo multidisciplinar de trabajadores de la salud mental, que permite una atención rigurosa y unos cuidados que todo paciente complicado, como los estudiados, precisa, y que favorece la adherencia tanto al tratamiento como al propio centro, así como un estímulo para mantener la abstinencia.

Limitaciones del estudio

La limitación más importante, que impide extraer conclusiones con mayor profundidad, es el hecho de que la

administración de cada antipsicótico inyectable no ha sido elegida de manera aleatoria, sino según criterio del profesional, por lo que puede existir sesgo a la hora de decidir cuál es el mejor antipsicótico para cada tipo de paciente, reservando PLP para aquellos más graves y el ARP para los trastornos psicóticos más leves y para los trastornos de personalidad. Aun así, la obtención de buenos resultados en la práctica clínica podría ir a favor de una buena elección farmacológica de los profesionales que los atienden.

Conclusiones

Ante estos resultados se puede concluir que ambos fármacos inyectables resultan efectivos en el tratamiento de esta entidad tan común en la práctica diaria como es la patología dual. Son efectivos en el control del consumo de tóxicos, de la clínica psiquiátrica comórbida y en la adherencia terapéutica y al programa.

Los fármacos se distribuyen de una manera concreta: los pacientes más graves (con una mayor puntuación en el CGI) son tratados con mayor frecuencia con PLP y suelen corresponder con pacientes diagnosticados de un trastorno psicótico; aquellos pacientes con menor gravedad, según determina la menor puntuación del CGI, y que suelen corresponder con mayor frecuencia a un trastorno de personalidad, son tratados por sus terapeutas con ARP.

Otra conclusión de interés es el escaso número de efectos secundarios que refieren los pacientes que son tratados con estos inyectables, si bien son más frecuentes para el caso de la PLP en los ámbitos motor y sexual, con problemas de concentración y cansancio. Los efectos secundarios para el caso del ARP son mínimos y casi ningún paciente se queja de ellos.

No hay diferencias en relación con los gastos farmacéuticos ocasionados por los tratamientos.

Sería importante seguir investigando en este campo ante la falta de indicación de tratamiento para pacientes que presentan un diagnóstico de TUS con un trastorno mental comórbido.

Tener una indicación clara de tratamiento permitiría a terapeutas y a pacientes un mejor manejo de esta enfermedad tan compleja.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martinotti G, Montemitro C, Pettor Russo M, Di Nicola M. Long acting injectable aripiprazole in the treatment of psychotic subjects comorbid with alcohol and substance use disorders: An open label observational study. *Res Adv Psychiatry*. 2017;4:7-12.
2. Joshi K, Lafeuille MH, Kamstra R, Tiggelaar S, Lefebvre P, Kim E, et al. Real-world adherence and economic outcomes associated with paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients with substance-related disorders using Medicaid benefits. *J Comp Eff Res*. 2018;7:121-33, <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2017-0043>.
3. Grunze H, Csehi R, Born C, Barabássy Á. Reducing addiction in bipolar disorder via hacking the dopaminergic system. *Front Psychiatry*. 2021;12, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2021.803208>.
4. Benabarre A. *Trastornos esquizoaffectivos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
5. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-8.
6. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. *Trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual. Adicciones*. 2017;29(3.).
7. Leray E, Camara A, Drapier D, Riou F, Bougeant N, Pelissolo A, et al. Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: Results from the Mental Health in General Population survey (MHGP). *Eur Psychiatry*. 2011;26:339-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.12.001>.
8. Beijer U, Andréasson A, Ågren G, Fugelstad A. Mortality, mental disorders and addiction: A 5-year follow-up of 82 homeless men in Stockholm. *Nord J Psychiatry*. 2007;61:363-8, <http://dx.doi.org/10.1080/08039480701644637>.
9. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:515-20, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.106.024448>.
10. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:248, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3726>.
11. Joshi K, Lafeuille MH, Kamstra R, Tiggelaar S, Lefebvre P, Kim E, et al. Real-world adherence and economic outcomes associated with paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients with substance-related disorders using Medicaid benefits. *J Comp Eff Res*. 2018;7:121-33, <http://dx.doi.org/10.2217/cer-2017-0043>.
12. Brown S, Jeffress BA, Liggins J, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:756-60.
13. Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfers J, Beresford HF. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: A pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:363-6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000169419.38899.5b>.
14. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:701-5, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v69n0502>.
15. Longoria J, Brown ES, Perani DC, Bobadilla L, Nejtek VA. Quetiapine for alcohol use and craving in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:101-2, <http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000106230.36344.b1>.
16. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: A retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:94-8, <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-200002000-00016>.
17. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry*. 2002;47:671-5, <http://dx.doi.org/10.1177/070674370204700710>.
18. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers

- with schizophrenia: A pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1998;24:343–60, <http://dx.doi.org/10.3109/00952999809016902>.
19. Soyka M, Aichmüller C, v Bardeleben U, Beneke M, Glaser T, Hornung-Knobel S, et al. Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: Results from an open clinical study. *Eur Addict Res.* 2003;9:65–72, <http://dx.doi.org/10.1159/000068809>.
20. Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopentixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry.* 2006;51:531–9, <http://dx.doi.org/10.1177/070674370605100808>.
21. Lefebvre P, Muser E, Joshi K, DerSarkissian M, Bhak RH, Duh MS, et al. Impact of paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics on health care resource use and costs in veterans with schizophrenia and comorbid substance abuse. *Clin Ther.* 2017;39:1380–95.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.356>.
22. D'Agostino A, Aguglia A, Barbui C, Bartoli F, Carrà G, Cavallotti S, et al. Off-label long acting injectable antipsychotics in real-world clinical practice: A cross-sectional analysis of prescriptive patterns from the STAR Network DEPOT study. *BMC Psychiatry.* 2022;22:442, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-022-04071-2>.
23. Rosenbluth M, Snyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1575–85, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.608351>.
24. Ochoa Mangado E. Uso de antipsicóticos en drogodependientes. *Actas Esp Psiquiatr.* 2001;29:172–85.
25. Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S, Edlund MJ, Ali R, Siddiqui M, et al. Pharmacological treatments for borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2021;35:1053–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-021-00855-4>.
26. Bozzatello P, Rocca P, De Rosa ML, Bellino S. Current and emerging medications for borderline personality disorder: Is pharmacotherapy alone enough? *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:47–61, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2019.1686482>.
27. Del Casale A, Bonanni L, Bargagna P, Novelli F, Fiaschè F, Paolini M, et al. Current clinical psychopharmacology in borderline personality disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:1760–79, <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X19666210610092958>.
28. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs.* 2008;22:671–92, <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200822080-00005>.
29. Riffer F, Farkas M, Streibl L, Kaiser E, Sprung M. Psychopharmacological treatment of patients with borderline personality disorder: Comparing data from routine clinical care with recommended guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23:178–88, <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2019.1576904>.
30. Cuomo I, Kotzalidis GD, de Persis S, Piacentino D, Perrini F, Amici E, et al. Head-to-head comparison of 1-year aripiprazole long-acting injectable (LAI) versus paliperidone LAI in comorbid psychosis and substance use disorder: Impact on clinical status, substance craving, and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:1645–56, <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S171002>.