

J. C. Pascual¹
V. Pérez¹
J. L. R. Martín²
G. Safont¹
D. Puigdemont¹
E. Álvarez¹

Olanzapina bucodispersable en la agitación psicótica severa: estudio naturalístico

¹ Departamento de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

² Fundación para la Investigación Sanitaria
Castilla-La Mancha (FISCAM)
Toledo

Introducción. El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad y seguridad de la olanzapina en pacientes con agitación severa.

Método. Estudio naturalístico y abierto en 80 pacientes psicóticos con agitación psicomotriz severa que fueron atendidos en el servicio de urgencias de psiquiatría. Los pacientes recibieron 20 mg de olanzapina bucodispersable o el tratamiento convencional dependiendo de la preferencia del psiquiatra que los evaluó. La eficacia se determinó mediante los componentes de excitación de la escala de evaluación de los síntomas positivos y negativos (PANSS-EC), la escala de evaluación agitación-calma (ACES) y variables pragmáticas (necesidad de segunda intervención farmacológica y necesidad de contención física).

Resultados. El 60% de los pacientes completaron el estudio de 6 h de duración. Ambos grupos mostraron una reducción significativa en la media de la puntuación PANSS-EC. El grupo tratado con olanzapina mostró una mejoría estadísticamente significativa: PANSS-EC ($F = 122,9$; $gl = 2,4$; $p = 0,000$), ACES ($F = 68,2$; $gl = 2,8$; $p = 0,000$). El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron efectos secundarios severos.

Conclusiones. Según este estudio naturalístico en pacientes con agitación psicótica severa la administración de 20 mg de olanzapina oral fue efectiva, rápida y segura.

Palabras clave:
Agitación. Olanzapina. Estudio naturalístico.

Actas Esp Psiquiatr 2007;34(1):47-51

Olanzapine orally-disintegrating tablet in severe psychotic agitation: a naturalistic study

Introduction. This study was conducted to determine effectiveness and safety of olanzapine in patients with severe agitation.

Correspondencia:
Victor Pérez
Departamento de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Sant Antoni Maria Claret, 167
08025 Barcelona
Correo electrónico: vperez@hsp.santpau.es

Method. A naturalistic, open-label study in 80 acutely agitated psychotic patients visited in our psychiatric emergency department. Patients received either a 20 mg olanzapine orally-disintegrating tablet or conventional treatment depending on attending psychiatrist's preference. Efficacy was assessed by the excitement component of the positive and negative syndrome scale (PANSS-EC), the agitation-calmness evaluation scale (ACES) and pragmatic variables (second pharmacological intervention and need for physical restraints).

Results. 60% patients completed a 6 hour trial. Both groups showed a significant reduction in mean PANSS-EC score. The olanzapine-treated group showed statistically significant improvements: PANSS-EC ($F = 122,9$; $df = 2,4$; $p = 0,000$), ACES ($F = 68,2$; $df = 2,8$; $p = 0,000$). Treatment was well-tolerated and no serious side-effects were observed.

Conclusions. In this naturalistic study in patients with severe agitation, 20 mg oral olanzapine was effective, rapid and safe.

Key words:
Agitation. Olanzapine. Naturalistic study.

INTRODUCCIÓN

La agitación psicomotriz es un síntoma común en los servicios de emergencia psiquiátricos (SEP), con una prevalencia de aproximadamente el 10%¹. La intervención inmediata y efectiva es esencial para controlar rápidamente los síntomas. La contención física puede provocar experiencias traumáticas que afecten a futuras alianzas terapéuticas^{2,3}.

De acuerdo con un estudio epidemiológico previo en nuestro medio⁴, el 4,3 % de los pacientes que llegaron a nuestro SEP presentaron agitación, el 39 % de los pacientes agitados precisó contención mecánica, el 52 % aceptaron terapia oral y el haloperidol fue el tratamiento por vía oral más utilizado. En una encuesta sobre la preferencia de los pacientes atendidos en SEP⁵, el tratamiento farmacológico se prefería a la contención física y el tratamiento oral fue

preferido a la administración intramuscular. Las benzodiazepinas fueron los fármacos de elección, mientras que los neurolépticos típicos ocuparon el último lugar.

La agitación severa es un dilema terapéutico y no existe un consenso general en cuanto a su manejo^{2,3}. Las benzodiazepinas han demostrado su eficacia^{6,7}, aunque también pueden producir una excesiva sedación, depresión respiratoria, ataxia, desinhibición y confusión^{6,8}. Estos efectos adversos tienen más riesgo de aparecer cuando el paciente ha consumido alcohol o tóxicos o si se administra en combinación con antipsicóticos típicos y/o por vía intravenosa^{9,10}. Los antipsicóticos convencionales, administrados oralmente o de forma parenteral, han sido el tratamiento usual para controlar la agitación en pacientes psicóticos^{2,9}. Sin embargo, estos agentes están asociados con disforia y síntomas extrapiramidales severos, como, por ejemplo, la distonía aguda o acatisia^{6,11}.

Los antipsicóticos atípicos se han recomendado como fármacos de primera línea para iniciar una terapia en los trastornos psicóticos, ya que se toleran mejor y tienen un perfil de efectos secundarios favorable¹². Los datos actuales indican que también pueden ser eficaces para controlar la agitación psicomotriz^{13,14}. La olanzapina es un antipsicótico atípico con un perfil favorable de eficacia y seguridad debido a su menor potencial para causar síntomas extrapiramidales¹⁵. Los estudios realizados con olanzapina también parecen confirmar su eficacia y seguridad para tratar la agitación¹⁶⁻¹⁸. La olanzapina oral con un rango de dosis de 5-20 mg/día ha mostrado una eficacia similar al haloperidol oral para controlar la agitación moderada¹⁶; una dosis de 40 mg de olanzapina ha demostrado ser más rápida y más eficaz en pacientes agitados y fue tan bien tolerada como 20 mg de olanzapina¹⁷. Con dosis entre 2,5 y 10 mg la olanzapina intramuscular ha demostrado ser más eficaz que el placebo y similar al haloperidol en pacientes con agitación moderada, demostrando una mejor tolerancia¹⁸.

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la seguridad y eficacia de estos medicamentos, existe la sospecha de que los pacientes incluidos en estos ensayos no siempre representan los pacientes «reales» que se atienden habitualmente en las unidades de urgencias¹³.

Basándonos en las observaciones de estos estudios y dada la necesidad de datos referentes a agitación severa, el objetivo de nuestro estudio naturalístico fue evaluar la efectividad y seguridad de 20 mg de olanzapina en comprimidos bucodispersables como monoterapia en el tratamiento de los pacientes psicóticos con agitación psicomotriz severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y diseño

Este estudio naturalístico, prospectivo y abierto fue llevado a cabo en pacientes psicóticos agitados visitados en

nuestro SEP. Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18-65 años; b) diagnóstico DSM-IV de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizoafectivo no especificado o manía bipolar aguda; c) puntuación en los componentes de excitación de la PANSS¹⁹ de ≥ 20 ; d) puntuación en la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI-S)²⁰ ≥ 5 ; e) pacientes dispuestos a aceptar la medicación oral; f) ninguna enfermedad médica severa o patología del sistema nervioso central, y g) agitación no debida a intoxicación por abuso de sustancias.

Los individuos en tratamiento con olanzapina en la semana previa fueron excluidos de participar en el estudio; también fueron excluidos los pacientes que habían recibido terapia electroconvulsiva en las 72 h previas al inicio del tratamiento, los pacientes que habían recibido antipsicóticos depot en las 2 semanas previas o que habían sido tratados con benzodiazepinas o antipsicóticos durante las 4 h previas al estudio y las mujeres embarazadas o en lactancia. No se permitieron medicamentos psicoactivos concomitantes durante el desarrollo del estudio.

Los pacientes recibieron una única dosis de 20 mg de olanzapina en comprimidos bucodispersables o la terapia oral convencional dependiendo de la elección del psiquiatra que atendía la urgencia. La duración del estudio fue de 6 h; los participantes permanecieron hospitalizados en el SEP durante todo el periodo de tratamiento. Las puntuaciones registradas pretratamiento fueron consideradas los valores basales; las evaluaciones se realizaron a las 1, 2, 4, y 6 h después de la administración del tratamiento.

Dadas las características de los pacientes agitados al llegar al SEP, el consentimiento informado para la utilización de los datos se podía obtener después de la fase aguda del tratamiento. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Material

La medida principal utilizada para evaluar la eficacia fue la *Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-EC)¹⁹: tensión, falta de cooperación, hostilidad, déficit en el control de los impulsos y excitación. También se utilizó la *Agitation Calmness Evaluation Scale* (ACES) (copyright Eli Lilly and Company, 1998). Es una escala de 9 puntos desarrollada por Eli Lilly and Company en la cual 1 indica agitación marcada; 2, agitación moderada; 3, agitación leve; 4, comportamiento normal; 5, calma leve; 6, calma moderada; 7, calma marcada; 8, sueño profundo, y 9, no despertable. El estado psicopatológico general fue evaluado mediante la escala *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S)²⁰.

Además de las escalas clínicas también se utilizaron variables pragmáticas para evaluar la efectividad: necesidad

de una segunda intervención farmacológica y contención física con supervisión de enfermería.

Durante las 6 h del estudio la seguridad fue controlada por determinación de los signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y temperatura) en cada evaluación y registrando cualquier efecto adverso referido espontáneamente por el paciente. La presencia de efectos extrapiramidales fue evaluada por la *UKU-Modified Rating Scale*²¹.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados usando el programa informático SPSS 11.0. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. El test chi cuadrado para variables categóricas y el test de Student para variables continuas se utilizaron para evaluar los datos demográficos y los valores basales. El análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetitivas se utilizó para evaluar la eficacia y la seguridad. El valor final se basó por el método de *last observation carried forward* (LOCF). Todos los análisis se realizaron usando un nivel de significación de $p = 0,05$.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de los pacientes

Se evaluaron 40 pacientes tratados con olanzapina y 40 pacientes tratados con terapia estándar (30 recibieron una única dosis de 10 mg de haloperidol, 7 benzodiazepinas [2 mg de clonazepam] y 3 haloperidol combinado con benzodiazepinas). La edad media fue 35,04 (desviación estándar [DE]: 11,9; rango: 18-66 años); el 63,8% fueron hombres. Las medias de las puntuaciones basales fueron las siguientes: PANSS-EC, 24,2 (DE: 3,8); ACES, 2,1 (DE: 0,7), y CGI-S, 5,7 (DE: 0,8).

No se apreciaron diferencias entre los grupos en cuanto a variables demográficas o diagnósticos DSM-IV basales. Tampoco hubo diferencias en la puntuación media basal entre los dos grupos, con la excepción de la puntuación en el ítem de hostilidad de la PANSS-EC ($p = 0,011$) (tabla 1).

Resultados de eficacia

Tras la intervención farmacológica ambos grupos mostraron una reducción significativa en la puntuación media de la PANSS-EC. La media de la disminución en la PANSS-EC desde la evaluación fue -12,9 para pacientes tratados con olanzapina y -13,6 para pacientes tratados con terapia estándar, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el ANOVA ambos grupos mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la PANSS-EC ($F = 122,9$; $gl = 2,4$; $p = 0,000$). Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos 1 h después de la

Tabla 1

Características clínicas y valores basales de los 40 pacientes tratados con olanzapina y los 40 pacientes tratados con terapia estándar

Características de las muestras	Olanzapina	Terapia estándar
Edad (media, DE)*	34,1 (11,9)	36 (12)
Sexo (% hombres)**	65	62,5
Diagnóstico (n)**		
T. esquizofrénico	10	15
T. esquizofreniforme	5	4
T. esquizoafectivo	5	5
T. bipolar, manía	7	5
T. psicótico o especificado	13	11
Contención física (%)**	30	30
Escalas (media, DE)*		
PANSS-EC tensión	5,18 (0,8)	5,25 (1,2)
PANSS-EC falta de cooperación	4,50 (1,4)	4,38 (1,5)
PANSS-EC pobre control del impulso	4,50 (0,8)	4,70 (0,8)
PANSS-EC excitación	5,53 (0,7)	5,33 (0,9)
PANSS-EC hostilidad	4,10 (1,4)***	4,90 (1,3)***
PANSS-EC total	23,83 (3,3)	24,58 (4,2)
ACES	1,98 (0,6)	2,20 (0,7)
CGI-S	5,75 (0,7)	5,65 (0,9)

* Test-T-Student-T; ** Test chi cuadrado; *** $p = 0,011$; DE: desviación estándar; T: trastorno.

administración del tratamiento (fig. 1). En la escala ACES también ambos grupos mostraron una mejoría estadísticamente significativa ($F = 68,2$; $gl = 2,8$; $p = 0,000$) (fig. 2).

Las variables pragmáticas como el número de individuos que requirieron tratamiento farmacológico extra y la necesidad de contención física y supervisión de enfermería también fueron evaluadas. Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la necesidad de una segunda intervención ($p = 0,04$). En los pacientes del grupo tratado con olanzapina el 70% ($N = 28$) completaron el estudio sin necesidad de ninguna medicación adicional; 12 individuos no completaron el estudio debido a la necesidad de medicación extra. En el grupo tratado con terapia convencional el 50% necesitaron medicación extra. La necesidad de contención física y medidas especiales también se analizó. Al inicio del estudio el 30% de los pacientes requirieron contención física sin diferencias entre los grupos. Esta necesidad disminuyó a lo largo del período de estudio en ambos grupos y al final del período de 6 h sólo cinco pacientes tratados con olanzapina (13%) y nueve pacientes (22%) tratados con terapia estándar necesitaron contención física. No se observaron diferencias entre ambos grupos en la necesidad de contención física al final del estudio.

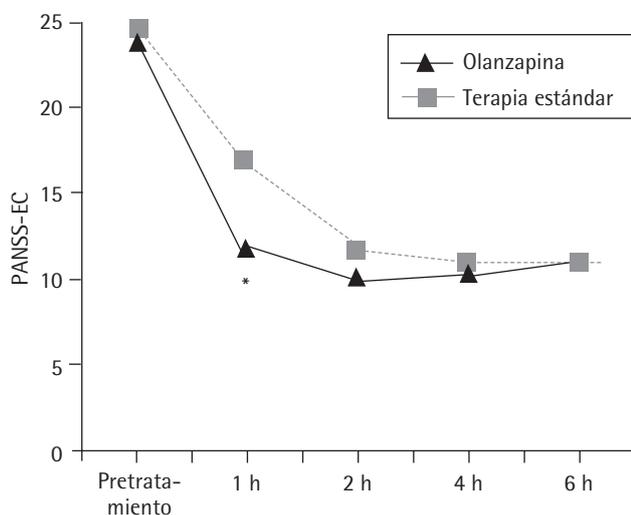


Figura 1 Cambio medio en la Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) durante las 6 h de duración del estudio. Análisis ANOVA ($F=122,9$; $gl=2,4$; $p=0,000$). *Se observaron diferencias significativas entre olanzapina y terapia estándar a 1 h ($t=-2,77$; $gl=78$; $p=0,007$).

Resultados de seguridad

No se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los efectos secundarios referidos espontáneamente por los pacientes ni en los trastornos de movimiento con las puntuaciones en la *UKU-Modified Rating Scale*. Tres pacientes tratados con olanzapina mostraron hipotensión (presión diastólica < 50), pero fue bien tolerada. Se observó bradicardia (ritmo

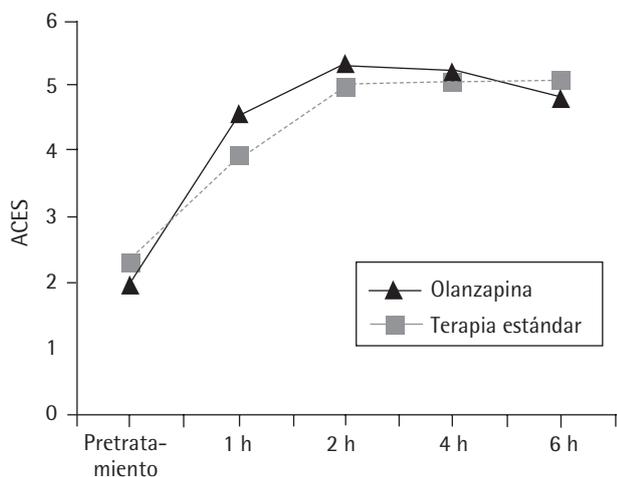


Figura 2 Cambio medio en la Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES) durante las 6 h de duración del estudio. Análisis ANOVA ($F=68,2$; $gl=2,81$; $p=0,000$).

cardíaco < 40 pulsaciones por minuto) en un paciente tratado con olanzapina, pero sin significación clínica. No se requirió tratamiento sintomático ni fue necesario retirar a ningún paciente del estudio. No se detectaron trastornos del movimiento referidos espontáneamente por los pacientes. Tres pacientes presentaron acinesia y temblor leve.

En el grupo con terapia convencional dos pacientes tratados con haloperidol presentaron sedación excesiva y una hipotensión (presión diastólica menor de 50). Uno de los pacientes tratados con haloperidol en combinación con benzodiazepinas presentó excesiva sedación. Con la terapia convencional no se detectó ningún caso de distonía, rigidez o hipercinesias. Dos pacientes presentaron acinesia y tres temblor leve.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio naturalístico sugieren que una dosis de 20 mg de olanzapina en forma de comprimido bucodispersable administrado en monoterapia en pacientes severamente agitados puede ser efectiva para reducir la agitación. Además, se observó un inicio de acción más rápido con este fármaco que con el tratamiento convencional, ya que se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas 1 h después de su administración. Nuestros resultados parecen estar en concordancia con los obtenidos en los ensayos clínicos controlados con olanzapina en pacientes con una agitación menos severa que la observada en los pacientes de nuestro estudio^{14,16,17}. Además, existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la necesidad de una segunda intervención: 30% en el grupo tratado con olanzapina comparado con 50% en el grupo de terapia estándar.

Los pacientes de los ensayos clínicos no siempre son representativos de los pacientes «reales» que acuden a los departamentos de urgencias. Como los individuos severamente agitados tienden a no colaborar, obtener el consentimiento informado previo a iniciar el tratamiento (como es recomendado en la mayoría de los ensayos clínicos) podría sesgar la muestra hacia un grupo menos severo de pacientes. En nuestro estudio, dada la intención de utilizar una aproximación naturalística basada en la realidad clínica, el consentimiento informado para la utilización de datos se obtuvo después del tratamiento agudo en algunos de los casos. Además, el presente estudio se realizó en una unidad de urgencias y en pacientes agitados severos que requieren una inmediata intervención. La puntuación mínima de la PANSS-EC para el estudio fue ≥ 20 y para GCI-S ≥ 5 . Los pacientes que no respondieron al tratamiento fueron retirados del estudio y se les dio una segunda opción terapéutica. Finalmente, las medidas pragmáticas como el número de pacientes que requirieron una segunda intervención farmacológica y los pacientes que dejaron de requerir contención física fueron también evaluadas. La declaración de la *National Association of State Mental Health Program Directors* (NASMHPD) expone que la contención física debería consi-

derarse una medida de seguridad, no una forma de tratamiento médico y debería usarse sólo como «último recurso». Los pacientes perciben estas medidas como coercitivas y traumáticas², por ello es de gran importancia reducir el tiempo de contención física.

Todos los tratamientos fueron bien tolerados; en ningún caso los efectos adversos leves provocaron la retirada del estudio. De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios previos con olanzapina no se detectaron efectos extrapiramidales^{18,4}. Aunque los antipsicóticos atípicos están recomendados como agentes de primera línea para el inicio del tratamiento para la esquizofrenia, no se han usado hasta ahora tan ampliamente como los agentes convencionales en el entorno de las urgencias. De acuerdo con nuestro estudio, antipsicóticos atípicos como la olanzapina parecen ser al menos tan efectivos como los antipsicóticos convencionales en el tratamiento de la agitación^{2,12}.

Hay que destacar que 24 pacientes (30%) de nuestra muestra fueron diagnosticados como trastorno psicótico no específico, ya que el diagnóstico DSM-IV se realizó con la escasa información disponible. Como habitualmente no es posible realizar una historia completa o una entrevista estructurada en el caso de los pacientes agitados en la unidad de urgencias, el diagnóstico tiende a ser sindrómico o no específico.

La limitación principal de este estudio es que fue un estudio no aleatorizado, en el cual los pacientes recibieron olanzapina o medicación estándar dependiendo de la preferencia de psiquiatra que les atendía. Por este motivo es difícil obtener conclusiones sobre la comparación en su eficacia.

En resumen, una única dosis de 20 mg de olanzapina bucodispersable demostró ser efectiva, rápida y segura en el tratamiento de pacientes con agitación severa. Sería interesante realizar futuros ensayos controlados para obtener un nivel más alto de evidencia usando variables pragmáticas y con un diseño aleatorizado, enmascarado y controlado.

AGRADECIMIENTO

Este estudio ha sido subvencionado por Eli Lilly and Co., Madrid (España).

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1994.
- Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, Zimbroff D. Intramuscular antipsychotics: clinical experience review. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl.):S3-4.
- Currier GW, Allen MH, Bunney Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med* 2001(Spec. No):88-90.
- Pascual JC, Madre M, Puigdemont D, et al. A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in a psychiatric emergency department. *Act Esp Psiquiatr* 2005 (en prensa).
- Sheline Y, Nelson T. Patient choice: deciding between psychotropic medication and physical restraints in an emergency. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1993;21:321-9.
- Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, Zimbroff D. Standard therapies for acute agitation. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl.):S9-12.
- Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.
- Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53:494-7.
- Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):11-20.
- Stimmel GL. Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy* 1996;16:1485-1515.
- Van Patten T, Marder SR. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl.):13-9.
- Expert Consensus Guideline Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 11):3-80.
- Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Novel therapies for treating acute agitation. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl.):S13-8.
- Currier GW. Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):21-6.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;54:457-65.
- Kinon BJ, Roychowdhury SM, Milton DR, Hill AL. Effective resolution with olanzapine of acute presentation of behavioral agitation and positive psychotic symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 2):17-21.
- Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342-8.
- Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:441-8.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
- Guy (ed): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976;534-7.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.