

C. Gómez-Perretta

Elección y dosificación a la baja de la risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia: criterios globales frente a individuales

Centro de Investigación
Hospital Universitario La Fe
Valencia

El uso de dosis innecesariamente elevadas de risperidona (RSP) es una práctica habitual en algunos hospitales de referencia de la Comunidad Valenciana. A pesar de que inicialmente dos estudios^{1,2} respaldaban una dosis estándar de 6 mg/día, sólo un tercero abogaba sin disyuntiva alguna a tratar los diferentes tipos de esquizofrenia con altas dosis de RSP. Así, este trabajo publicado por Gutiérrez et al. en 1998³ parece hipotéticamente ser el *alma mater* de nuestra premisa inicial por la incuestionable alta visibilidad científico-social de sus autores, del alto número de casos estudiados y por la revista española que lo publica, de mayor repercusión que sus homónimas escritas en inglés a la vista de la histórica baja producción española en revistas internacionales. Además, concluyeron categóricamente que aquellos pacientes tratados con dosis de RSP por encima de 9 mg/día permanecían menos días ingresados (25,3 frente a 32,1 días cuando la dosis era inferior a 6 mg) y que la RSP era bien tolerada por nada menos que un 90,7%. Sin embargo, no aclaraban qué porcentaje de pacientes había por intervalo, ni el rango y la edad media de cada grupo, ni los datos individuales de respuesta intragrupos. Resultados que se contraponen abiertamente cuando se analiza la literatura internacional. Así, Nyeberg et al. 1999⁴ describieron que una dosis de 6 mg/día producía una ocupación media de receptores dopaminérgicos D2 del 82%, suficiente como para producir efectos extrapiramidales (EPS), advirtiendo al mismo tiempo la conveniencia de no sobrepasar un 80% de ocupación, correspondiente a una dosis de RSP de 4 mg/día, EPS que además se agravan con la edad^{5,6}, incrementándose un 30% por década a partir de los 42 años⁷. Así, teniendo en cuenta que la muestra de Gutiérrez et al. oscilaba entre los 18-87 años, con un promedio de casi 34 años, la ausencia casi total de EPS resulta muy difícil de aseverar.

Una posible explicación metodológica que explique la exagerada dosis óptima referida por Gutiérrez et al. viene dada por Nyberg et al. en 1999⁴, subrayando que la dosis

estándar a partir del análisis de grandes grupos de pacientes, tal y como sucede en el trabajo español, suele ser superior a la realmente eficaz para la mayor parte de los pacientes cuando se estudian individualmente. Así, con la misma dosis de RSP se producen niveles muy diferentes de ésta y su metabolito en sangre para cada paciente y por tanto también lo son sus respuestas terapéuticas. De este modo no parece existir una dosis general a partir de la cual extrapolar las respuestas de cada sujeto en cuestión y entonces, si se consideran las respuestas globales o de un amplio número de casos, se tiende inevitablemente a incrementar la supuesta dosis eficaz requerida para cada sujeto. Contrariamente, cuando se analizan individualmente se observa que un elevado porcentaje responde favorablemente con dosis muy inferiores a 6 mg/día y con la ausencia subsiguiente de EPS^{4,8-14}. Además se admite que una dosis mínima de RSP en el cerebro es suficiente para inducir un efecto antipsicótico.

Finalmente, la presencia de la propia farmacéutica Jansen en dicho trabajo suscita un alto componente de suspicacia, apoyándonos, por ejemplo, en Friedman y Richter¹⁵, que revisando estudios sometidos a conflictos de intereses encontraron una enorme correlación con hallazgos positivos, tal y como sucede en el caso que nos ocupa ($p < 0,001$, equivalente a un intervalo de confianza superior al 99,9%).

Por otro lado, si comparamos el coste entre el tratamiento con RSP (capacidad de bloquear los receptores 5HT2 y D2) con el clásico haloperidol (HP) (sólo los D2) nos encontramos con una diferencial abismal entre ambos productos (www.vademecum.medicom.es/producto_detalle.cfm).

Mientras que una dosis diaria de 5 mg/día de HP supondrían 1,65 €/mes, el de RSP (6 mg/día) sería de 140,77 €/mes y 72 € mínimo más si utilizamos la controvertida dosis propuesta anteriormente de 9 mg/día.

Sin embargo, la utilización de la RSP puede contrarrestar las diferencias de coste si se analizan las respuestas individualmente. Así, un estudio reciente¹³ empleando dosis relativamente pequeñas de RSP (media: 3,3 mg/día) y HP (2,9 mg/día) demostró resultados similares en el tratamiento

Correspondencia:
Claudio Gómez-Perretta
Centro de Investigación
Hospital Universitario La Fe
46009 Valencia
Correo electrónico: gomez_cla@gva.es

de un primer episodio de esquizofrenia, pero con menor porcentaje de recaídas y, lo que es de gran importancia clínica, menos EPS (mejor *compliance* y calidad de vida, con menos abandonos subsiguientes) en el grupo tratado con RSP. La explicación se debe a que a pesar de que la RSP y el HP son casi equivalentes a nivel de la ocupación del receptor D2^{16,17}, el predominio de la actividad bloqueante 5HT2 de la RSP sobre la D2 (promotor EPS) aumenta el umbral de aparición de EPS. Sin embargo, cuando la dosis de RSP es de 4 y 8 mg/día, el efecto protector por bloqueo 5HT2 desaparece, prevaleciendo la ocupación D2⁴ y las diferencias entre ambos productos son indistinguibles¹⁸⁻²⁰.

Por tanto, sería cuestionable utilizar la RSP en aquellos casos que aparentemente requirieran dosis mayores de las recomendadas de entre 4-6 mg/día si a partir de entonces se pierde su efecto protector ante la aparición de EPS, protocolo que además debería ser corregido a la baja cuando se tratara de pacientes mayores de 40 años y evitar así la aparición de EPS por debajo incluso de aquellas dosis. El empleo de neurolépticos clásicos con poca actividad EPS como la perfenazina o el HP no implicaría un mayor perfil tóxico que la RSP cuando se sobrepasan los 6 mg/día, añadiendo un incommensurable ahorro. Ahorro que posibilitaría incrementar, por ejemplo, los recursos psicosociales, tan escasos casi siempre, pero tan determinantes en la prevención y pronóstico de las enfermedades mentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166:712-26.
2. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
3. Gutiérrez M, Gibert J, Bobes J, Herraiz ML, Fernández A. Risperidone in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia symptoms. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998; 26:83-9.
4. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:869-75.
5. Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, et al. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:569-75.
6. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Muller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:261-8.
7. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2005;19:395-401.
8. Lane HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH, Chang WH. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry* 2000;61:209-14.
9. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Lee SH, Lin CY, Chang WH. Fine-tuning risperidone dosage for acutely exacerbated schizophrenia: clinical determinants. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172: 393-9.
10. Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. A dose-outcome analysis of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999;60:771-5.
11. Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, Grossman F, Gharabawi G. International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11: 638-47.
12. Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, et al. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002;63:885-91.
13. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162:947-53.
14. Kim CY, Shin YW, Joo YH, Hong JP, Lee GH, Choi SK. Risperidone dosing pattern and clinical outcome in psychosis: an analysis of 1,713 cases. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:887-93.
15. Friedman LS, Richter ED. Relationship between conflicts of interest and research results. *Gen Intern Med* 2004;19:51-6.
16. Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S. The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995;57:103-7.
17. Nyberg S, Farde L, Halldin C, Dahl ML, Bertilsson L. D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Am J Psychiatry* 1995;152:173-8.
18. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:25-40.
19. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
20. Claus A, Bollen J, de Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:295-305.