

R. Escobar¹
L. San²
V. Pérez³
J. M. Olivares⁴
P. Polavieja¹
C. López-Carrero¹
M. Casillas¹
A. Montoya¹

Resultados de efectividad de olanzapina en pacientes psicóticos agudos con agitación en servicios de urgencias: resultados del estudio NATURA

¹ Lilly Research Laboratories
Alcobendas (Madrid)
² Servicio de Psiquiatría
Hospital San Rafael
Barcelona

³ Servicio de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
⁴ Complejo Hospitalario Xeral-Cies
Vigo (Pontevedra)

Introducción. Se carece de descripciones adecuadas de los patrones de uso de antipsicóticos en urgencias. El objetivo del presente estudio es describir la efectividad y eficacia del uso de olanzapina en pacientes con psicosis aguda y agitación en urgencias.

Métodos. En este estudio prospectivo observacional realizado en 16 servicios de urgencias se incluyeron 278 pacientes consecutivos con psicosis aguda y agitación, los cuales recibieron tratamiento psicofarmacológico, que incluyó olanzapina, según el criterio clínico del investigador. Se recogieron datos prospectivos de demografía, diagnóstico, medicación concomitante, utilización de contención mecánica y grado de agitación. La evolución clínica durante la estancia en urgencias se evaluó mediante la componente de excitación de la PANSS, la ICG-G y la Escala de evaluación de agitación-sedación (ACES) al ingreso, antes de cualquier reintervención (si procedió) y al alta del servicio de urgencias, evaluándose asimismo la seguridad.

Resultados. Olanzapina como monoterapia se administró a 148 pacientes (53,2%), la mayoría (77,7%) con diagnóstico de esquizofrenia y psicosis relacionadas. Fueron 38 (25,7%) los pacientes que precisaron contención mecánica. El cambio medio (intervalo de confianza [IC] 95%) de basal al alta fue significativo en todas las escalas: PANSS-CE: -7,46 (-8,2, -6,7); ICG-G: -1,82 (-2, -1,6); ACES: 1,28 (1,1, 1,5). Al alta, el 70,3% de los pacientes se trasladó a unidades de hospitalización. Cinco pacientes (3,4%) presentaron acontecimientos adversos: bradicardia, boca seca, sedación, hipertensión, hipotensión e hipotensión ortostática, ninguno de los cuales fue grave.

Conclusiones. La utilización de olanzapina empleada como monoterapia disminuyó la agitación en pacientes psicóticos en urgencias, con una baja incidencia de acontecimientos adversos.

Palabras clave:
Olanzapina. Esquizofrenia. Agitación. Servicios de urgencias.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(3):151-157

Correspondencia:
Alonso Montoya
Lilly Research Laboratories
Av. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Correo electrónico: MONTOYA_ALONSO@Lilly.com

Effectiveness results of olanzapine in acute psychotic patients with agitation in the emergency room setting: results from NATURA study

Introduction. Patterns of use of antipsychotics are not well described in emergency units. The objective of this study was to describe the effectiveness and safety of use of olanzapine in patients with acute psychosis and agitation in the emergency rooms.

Methods. In this prospective observational study 278 patients with acute psychosis and agitation were consecutively admitted in 16 psychiatric emergency wards and treated with any oral psychopharmacology treatment, including olanzapine, according to investigators clinical criteria. Data were collected prospectively including demographics, diagnosis, concomitant medications, utilization of mechanical restraints, and severity of agitation. Clinical evolution during emergency room stay was assessed with PANSS-Excitement Component, CGI-S, and Agitation and Calmness Evaluation Scale (ACES) at baseline, before any re-intervention (if needed) and at discharge from the emergency room. Safety was also evaluated.

Results. Olanzapine alone was used in 148 (53.2%) patients. Most of them (77.7%) were diagnosed of schizophrenia and related psychoses. Up to 38 patients (25.7%) required mechanical restraints. Mean change (confidence interval [CI] 95%) from baseline to discharge was significant in all rating scales; PANSS-EC: -7.46 (-8.2, -6.7); CGI-S: -1.82 (-2, -1.6); ACES: 1.28 (1.1, 1.5). At discharge 70.3% of patients went to inpatient units. Five patients (3.4%) reported adverse events including: bradycardia, dry mouth, sedation, hypertension, hypotension, and orthostatic hypotension. None of them was serious.

Conclusions. The utilization of olanzapine alone decreased agitation in psychotic patients in emergency room settings. Incidence of adverse events was low and it was well tolerated.

Key words:
Olanzapine. Schizophrenia. Agitation. Emergency medical services.

INTRODUCCIÓN

La agitación psicomotora que precisa hospitalización es un acontecimiento frecuente durante la evolución de determinados trastornos psiquiátricos importantes, incluidos la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Los servicios psiquiátricos de urgencias (SPU) son la primera puerta para el control de la agitación y las alteraciones del comportamiento en personas con trastornos mentales para evitar la peligrosidad y la agresividad contra sí mismos y/u otros. A diferencia de los numerosos datos sobre hospitalización, sólo en algunos estudios se ha evaluado el tratamiento de la agitación en servicios psiquiátricos de urgencias¹⁻⁴ y se han publicado algunas directrices de tratamiento⁵ en un intento por aportar algunos estándares para el control de la agitación en las personas con enfermedades mentales.

Tradicionalmente, la psiquiatría de urgencias se ha centrado fundamentalmente en la búsqueda de la eficiencia al realizar una valoración rápida, contención y remisión del paciente a otras instancias, pero hoy día se está prestando más atención a una evaluación ampliada que permitiría un diagnóstico refinado y en consecuencia un adecuado y bien respaldado envío a la sociedad o un traslado a los servicios de hospitalización. Además, la seguridad y la tolerabilidad están ganando importancia junto a la eficiencia. Por tanto, el uso de fármacos psicotrópicos debería ayudar a manejar la agitación y la agresión, tranquilizando rápidamente al paciente con un nivel adecuado de sedación, sin producir acontecimientos adversos molestos o peligrosos y facilitando una valoración amplia y un tratamiento definitivo.

La práctica habitual en los SPU a menudo consiste en usar una combinación de un antipsicótico convencional (p. ej., haloperidol) y una benzodiazepina, que se administra generalmente por vía parenteral. Sin embargo, existen posibles complicaciones graves con el uso de estos medicamentos, incluidos la hipotensión^{2,6}, la cardiotoxicidad², los efectos secundarios extrapiramidales^{2,7,8}, la sedación excesiva o el síndrome neuroléptico maligno. Además, determinados pacientes perciben con frecuencia que la vía parenteral es coercitiva, lo que puede influir negativamente en el establecimiento de una alianza terapéutica entre los pacientes y los cuidadores y afectar al cumplimiento y la cooperación en el tratamiento posterior.

Los antipsicóticos atípicos han ganado aceptación como tratamiento de primera línea para los trastornos psicóticos, puesto que ofrecen una eficacia similar y mejores perfiles de acontecimientos adversos respecto a los medicamentos antipsicóticos convencionales⁹⁻¹¹. Las directrices de consenso (de la American Psychiatric Association) recomiendan los antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera línea para la esquizofrenia en la mayoría de las situaciones clínicas. Además, varias encuestas recientes sobre SPU revelaron que tanto los médicos como los pacientes generalmente prefieren los antipsicóticos atípicos, así como la administración oral de los mismos^{9,12}. Sin embargo, la utilidad de los antipsicóticos atípicos en el contexto de urgencias está relativamente poco explorada y hay incluso menos da-

tos de los agentes orales. La reciente disponibilidad de diferentes formulaciones, tales como preparados de acción rápida, intramusculares u orales, de algunos antipsicóticos atípicos como la olanzapina^{13,14} representa un avance significativo en este contexto que abre nuevas vías de investigación.

Un planteamiento observacional puede imitar las condiciones normales de la práctica clínica habitual para describir las características de los pacientes que suelen acudir a un SPU y explorar la utilidad de los antipsicóticos atípicos como la olanzapina. En consecuencia, hemos realizado un estudio naturalista sobre el uso de olanzapina, entre otros fármacos antipsicóticos (inicialmente por vía oral y posteriormente por vía intramuscular si así lo exigía un paciente no colaborador), en el tratamiento de la psicosis aguda y la agitación en pacientes atendidos en el contexto de un servicio de urgencias.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado en 16 hospitales psiquiátricos en España desde febrero de 2004 hasta enero de 2005. Los participantes en el estudio eran pacientes ambulatorios de 18 años o más atendidos en SPU por psicosis aguda y agitación que precisaron tratamiento con antipsicóticos orales. No hubo período de lavado para medicamentos antipsicóticos y/o anticolinérgicos previos en el momento del ingreso. Se excluyó a los pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos o benzodiazepinas dentro de las 4 h anteriores al tratamiento inicial, precisaron fármacos parenterales, tenían un diagnóstico de delirium o demencia o estaban participando en cualquier ensayo clínico de investigación.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos y/o sus representantes legales en el momento de la recogida de datos iniciales o una vez que el paciente se había recuperado del episodio psicótico agudo si el paciente era incapaz de dar su consentimiento informado en ese momento. El estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por las autoridades sanitarias de España y por los comités de ética de cada centro.

Tratamiento

Al ingreso en el SPU, los pacientes recibieron tratamiento psicofarmacológico oral, incluida olanzapina, de acuerdo con los criterios clínicos de los investigadores. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la práctica clínica habitual y no hubo ninguna selección ni de tratamiento ni del diagnóstico, ni se realizó ninguna intervención de seguimiento especial.

Los pacientes fueron observados desde el momento del ingreso en urgencias hasta que fueron dados de alta o transferidos fuera del SPU. En caso de que no hubiera mejoría era posible la reintervención (incluyendo, entre otras, las benzodiazepinas y los antipsicóticos intramusculares/parenterales).

Evaluaciones

Entre las medidas de eficacia principales estuvieron la valoración del tipo y la dosis de tratamiento antipsicótico recibido inicialmente y el tipo de medicación empleada en el momento de la reintervención. Este artículo se centrará en la cohorte de pacientes que recibieron olanzapina como tratamiento para la psicosis aguda y/o agitación, por lo que sólo se comentará aquí este tratamiento. Durante la observación del estudio se exploraron prospectivamente otros datos, como uso de contención mecánica, tiempo hasta la primera reintervención, destino después del alta del servicio de urgencias, duración de la estancia y aparición de acontecimientos adversos, así como cambios clínicamente significativos en las constantes vitales.

También se recogieron prospectivamente medidas secundarias, como los datos demográficos (el sexo, la edad, el diagnóstico actual y los años desde el diagnóstico) y la gravedad de la enfermedad (la intensidad de la agitación al ingreso).

La evaluación de la intensidad de la agitación y de la evolución clínica se realizaron al ingreso, antes de cualquier reintervención (si fue necesaria) y al alta del servicio de urgencias. Entre las escalas de valoración estuvieron las escalas de Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG-G) y Mejoría (ICG-M), la escala de componente de excitación de la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS-EC) y la Escala de evaluación de agitación-sedación (ACES). La ICG-M valoraba específicamente la mejoría de la agitación (y no la mejoría global) y se registró en la reintervención y al alta.

Las escalas de ICG-G e ICG-M son instrumentos psicométricos bien reconocidos y validados¹⁵ adecuados para medir la intensidad de la agitación y su mejoría (o empeoramiento) en comparación con el estado basal en el sujeto. El componente de excitación es una subescala validada de la PANSS empleada para medir los síntomas de agitación y valora 5 puntos: pobre control de los impulsos, tensión, hostilidad, falta de cooperación y excitación¹⁶. Cada punto se califica en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). La ACES es una escala desarrollada internamente por Lilly, que consta de un único punto que califica de manera global la agitación y sedación en el momento de la evaluación, que va desde 1: agitación notable, a 9: no desesperable. Esta escala ha demostrado tener una alta fiabilidad¹⁷.

Métodos estadísticos

Debido a la naturaleza naturalista del estudio se incluyó en el análisis a todos los pacientes que recibieron olanzapina como tratamiento inicial. Los datos demográficos, los datos basales, las constantes vitales y las reacciones alérgicas se analizaron mediante estadísticos descriptivos usando medias, desviaciones estándar (DE) y rangos cuando se trataban variables cuantitativas y distribuciones de frecuencia cuando eran variables cualitativas.

Las curvas de tiempo hasta la reintervención farmacológica y tiempo hasta el alta de urgencias se estimaron usan-

do el método de Kaplan-Meier, censurando los tiempos en los pacientes que no precisaron reintervención farmacológica arrastrando la última observación. Los datos se expresaron como mediana e intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se usó la prueba del orden con signo de Wilcoxon para datos emparejados para estudiar los cambios significativos antes y después de la intervención en las puntuaciones medias de la PANSS-CE, ACES e ICG-G respecto a las basales, desde la primera intervención (si la hubo) y hasta el alta. Se usó también para el cambio en la puntuación media de la PANSS-EC en sus 5 puntos. El análisis se realizó también en la subpoblación de pacientes reintervenidos.

RESULTADOS

Características basales de los pacientes

Un total de 278 sujetos con psicosis aguda y agitación fueron ingresados de forma consecutiva en 16 SPU españoles y tratados con cualquier tratamiento psicofarmacológico según los criterios clínicos de los investigadores. Olanzapina como monoterapia se administró a 148 de estos pacientes (53,2 %) y 15 pacientes (5,4 %) recibieron olanzapina en combinación con otros antipsicóticos. Para el análisis de este artículo sólo se consideró la primera cohorte. Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 1. Los pacientes fueron fundamentalmente hombres (64,9%), con una media de edad de $36 \pm 11,8$ años (DE). La mayoría de ellos (77,7 %) recibieron el diagnóstico de esquizofrenia y psicosis relacionadas y tenían enfermedad crónica, con una media de duración de la enfermedad de $11 \pm 10,1$ años. La intensidad de la agitación al ingreso se midió con las escalas ICG-G, ACES y PANSS-CE. Las puntuaciones de las escalas indicaron que una mayoría de los pacientes tenían enfermedad moderada o grave. La mayoría de los pacientes se clasificaron como «notablemente enfermos» (19,6%), «moderadamente enfermos» (34,5%) o «levemente enfermos» (28,4%) según las puntuaciones de la ICG-G; con agitación «leve» (44,6%) a «moderada» (47,3%) según la ACES y entre «leve» e «intensa» en cada una de las 5 subescalas de la PANSS-CE.

Reintervención

Durante la estancia en urgencias más de un tercio (34,5%; $n = 51$) de la cohorte de pacientes con olanzapina precisaron al menos un tipo de reintervención. Sólo cuatro de estos pacientes precisaron una segunda y otros cuatro (2,7%) incluso más reintervenciones. La mediana de tiempo desde el ingreso a la primera reintervención fue de 6,03 h (IC 95%, mediana de 3,78-8,80 h).

En la primera reintervención, se requirió la administración de una o dos medicaciones en 40 (78,4%) y 10 pacientes (19,6%), respectivamente. La olanzapina, el haloperidol y la levomepromazina estuvieron entre los más prescritos. Diecisiete de 51 pacientes (11 %) precisaron reintervención con antipsicóticos

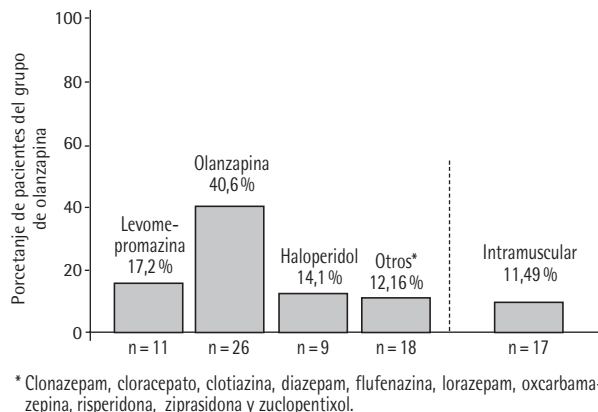
Tabla 1	Características demográficas y basales de los pacientes
Total (%)	148
Sexo	
Hombres (%)	96 (64,9)
Edad (años)	
Media (DE)	35,82 (11,8)
Años desde el diagnóstico	
Media (DE)	10,99 (10,1)
Diagnóstico actual, n (%)	
Esquizofrenia y psicosis relacionadas	115 (77,7)
Trastornos afectivos bipolares	18 (12,2)
Otros	13 (8,8)
Desconocido	2 (1,4)
Dosis inicial (mg)	
Olanzapina sola N (%)	148 (53,2)
Media (DE)	11,54 (4,87)
Rango	(2,5-20)
Olanzapina en combinación N (%)	15 (5,4)
Media (DE)	12 (4,55)
Rango	(5,0-20)
Proporción de pacientes que reciben tratamiento 1 semana antes del momento basal	
N (%)	83 (56,1)
IC (proporción)	48,09 (64,08)

DE: desviación estándar.

intramusculares. El tipo y la dosis de medicación prescrita en la reintervención se ilustra en la figura 1. Hasta 38 pacientes (25,7%) precisaron contención mecánica y en 22 de ellos (57,9%), la contención mecánica se retiró antes del alta.

Evolución clínica de la agitación durante la estancia en urgencias

El cambio medio (IC 95%) de la agitación entre el ingreso y el alta fue significativo ($p < 0,0001$, según la prueba de orden con signo de Wilcoxon) en todas las escalas de calificación: PANSS-CE: -7,46 (-8,2; -6,7); ICG-G: -1,82 (-2,0, -1,6) ACES: 1,28 (1,1, 1,5). En conjunto, los pacientes sin reintervención mostraban menos agitación al ingreso que los pacientes que precisaron reintervención, según sus valores medios en todas las escalas del estudio. Después del tratamiento con olanzapina, ambos subgrupos mostraron puntuaciones similares al alta del servicio de urgencias. La figura 2 muestra las puntuaciones medias de ICG-G, ACES y PANSS-CE al ingreso, primera reintervención y alta, respectivamente, para todo el grupo de olanzapina y para los subgrupos de pacientes reintervenidos y no reintervenidos.



* Clonazepam, cloracepato, clotiazina, diazepam, flufenazina, lorazepam, oxcarbamazepina, risperidona, ziprasidona y zuclopentixol.

	Dosis media (mg)	Dosis mediana (mg)
Haloperidol	6,72	5
Olanzapina	9,42	10
Levomepromazina	39,32	25

Figura 1 Medicaciones prescritas a la reintervención.

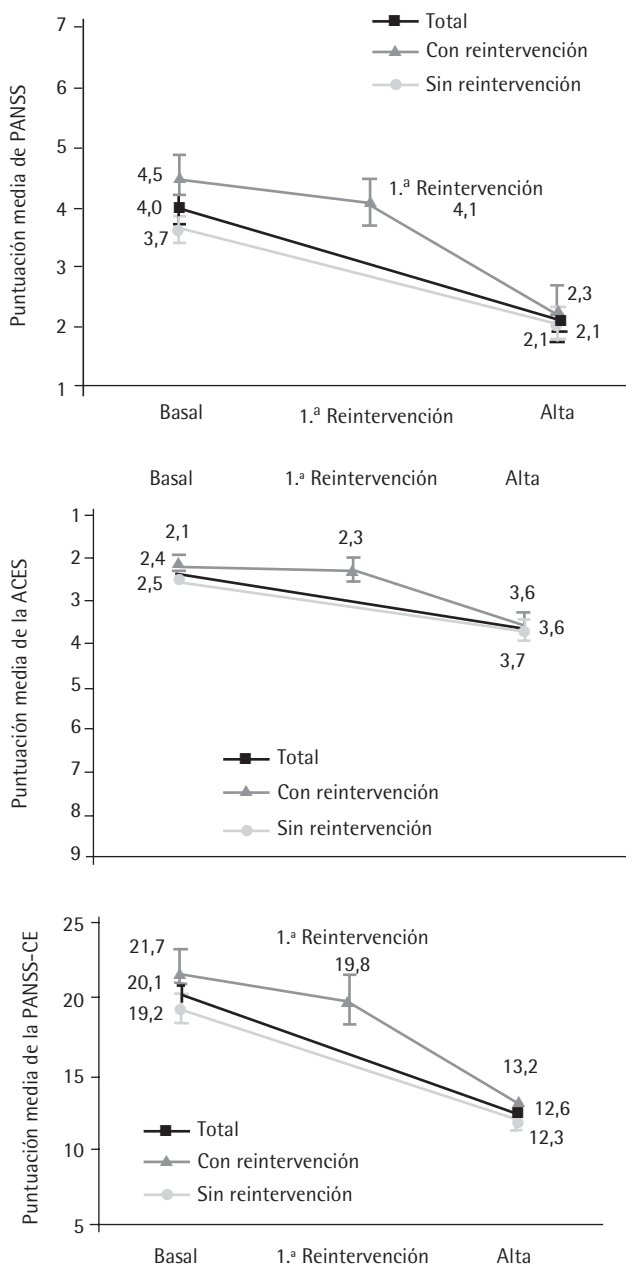
Al alta, la mayoría de los pacientes estaban «levemente enfermos» (23%), «con enfermedad limitrofe» (19,6%) o «nada enfermos» (44,6%) en referencia al nivel de agitación según las puntuaciones de ICG-G; según la ACES, la mayoría presentaban valores alrededor de la normalidad (el 37,8% de los pacientes eran «normales» y el 38,5% con «agitación leve») o tranquilidad («leve» a «notable», 14,3%) y sólo una pequeña proporción tenía agitación «notable» a «moderada» (9,5%). Según la PANSS-CE más del 70% de los pacientes observaron un desplazamiento en cada una de las puntuaciones de subescalas a las categorías «ausente», «mínimo» o «leve» en puntuaciones de comparación registradas al ingreso.

El cambio medio en las puntuaciones de ICG-M alcanzado al alta en la cohorte de olanzapina de pacientes fue de 2,11, que corresponde a la categoría de «mucho mejoría». Cuando se valora el subgrupo de pacientes reintervenidos se obtiene un valor medio de ICG-M de 3,43, que está entre «mejoría mínima» y «sin cambios» en la primera reintervención, pero la misma escala al alta da un valor medio de 2,3. Se alcanzó mejoría de la agitación en la gran mayoría de la cohorte de pacientes tratados con olanzapina según las puntuaciones de ICG-M al alta: 27,7% tuvieron «muchísima mejoría», el 39,9% «mucho mejoría», el 26,4% «mejoría mínima» y sólo el 6,1% «sin cambios» (fig. 3).

La duración mediana de la estancia en urgencias fue de 2,02 h (IC 95% mediana de 1,62-2,5 h). Después del alta, el 70,3% de los pacientes (n=104) fueron transferidos a unidades de ingreso, el 6,1% (n=9) a otro centro, el 1,4% (n=2) a la unidad observacional, el 20,9% (n=31) fueron enviados a casa y el resto (n=2) se consideraron ausentes o en otra situación.

Acontecimientos adversos

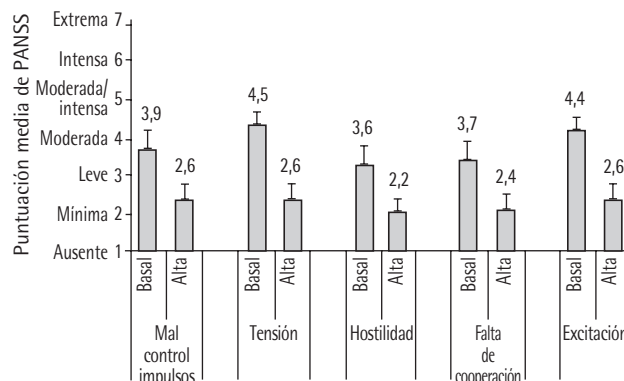
Los pacientes del grupo de olanzapina no comunicaron efectos adversos significativos durante el transcurso de la



* p < 0,0001 del cambio desde el momento basal al alta para cada punto según la prueba de orden de signos.

Figura 2 Puntuaciones medias de la Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG-G), la Escala de evaluación de agitación-sedación (ACES) y la Escala de componentes de excitación de la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS-CE) basalmente, en la primera reintervención y al alta.

estancia en urgencias. Sólo el 3,4% de los pacientes comunicaron algún acontecimiento adverso como bradicardia, boca seca, sedación, hipertensión, hipotensión e hipotensión ortostática. Se comunicaron efectos secundarios cardiovasculares, como bradicardia e hipotensión ortostática, en un 0,7% de los pacientes. No se observaron síntomas extrapira-



* p < 0,0001 del cambio de basal al alta para cada punto según la prueba de orden de signos.

Figura 3 Puntuaciones medias en los 5 puntos de la Escala de componentes de excitación de la Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS-CE) basalmente y al alta.

midales surgidos durante el tratamiento en este estudio. En la tabla 2 se muestran las cantidades y frecuencias de acontecimientos adversos. Ninguno de ellos fue grave.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los últimos años las intervenciones farmacológicas para la agitación aguda en pacientes psicóticos que acuden a los SPU están experimentando un importante cambio desde la contención química a la tranquilización rápida, que significa calmar al paciente sin sedación. Este abordaje permite mantener una relación médico-paciente adecuada y mejora la posibilidad de hacer un diagnóstico exacto del paciente. El uso emergente de antipsicóticos atípicos en urgencias y el desarrollo de nuevas formulaciones (como la forma orodispersable desarrollada para olanzapina) facilita la alianza terapéutica y contribuye a la aceptación del tratamiento por parte del paciente.

Este artículo describe las características de una cohorte de 148 de 278 pacientes (53,2%) con psicosis aguda y agitación en un SPU y tratados con olanzapina. Los resultados demostraron que una mayoría de estos pacientes presentaban un trastorno psicótico crónico (el 77,7% tenían un diagnóstico de esquizofrenia y psicosis relacionadas y el 12,2% de trastornos afectivos bipolares) durante más de 10 años. En una encuesta reciente, un panel de expertos observó que el diagnóstico provisional realizado en los SPU es bastante exacto y también que las intervenciones farmacológicas se seleccionan de forma diferente de acuerdo con el diagnóstico junto con otros rasgos demográficos y médicos relevantes. La gran proporción de trastornos psicóticos observada en nuestra muestra puede sugerir que los síntomas de agitación son consecuencia de una recaída de la enfermedad subyacente debido probablemente a una eficacia terapéutica subóptima, ya sea por mal cumplimiento o por una prescripción inadecuada (posología o principio activo) para la enfermedad.

Tabla 2		Acontecimientos adversos en la población tratada con olanzapina (n = 148)
		n (%)
Número total de acontecimientos adversos		6 (4,1)
Acontecimientos adversos graves		0 (0)
Retiradas por acontecimientos adversos graves		0 (0)
Pacientes con al menos un acontecimiento adverso		5 (3,4)
Tipo de acontecimientos adversos		
Bradicardia*		1 (0,7)
Sequedad de boca		1 (0,7)
Sedación		1 (0,7)
Hipertensión		1 (0,7)
Hipotensión**		1 (0,7)
Hipertensión ortostática***		1 (0,7)

*Frecuencia cardíaca (FC) basal (lpm): 88; **FC al alta: 76. Presión arterial (PA) basal (mmHg): 130/75; ***PA al alta: 90/50. PA basal (mmHg): 100/65; PA al alta: 95/65.

Los resultados de este estudio señalan un claro beneficio del tratamiento con olanzapina, demostrando que las alteraciones del comportamiento presentes en pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno bipolar se controlan bien con el uso de antipsicóticos atípicos^{18,19}. La administración de olanzapina oral sola o en combinación con una benzodiazepina se consideró como tratamiento de primera línea para la agitación relacionada con la esquizofrenia o la manía según los resultados de la encuesta mencionada antes. Como se esperaba, al ingreso la mayoría de los pacientes mostraron un nivel de agitación de moderado a grave. El tratamiento farmacológico mejoró significativamente ($p < 0,001$) la intensidad de la agitación respecto a la basal, medida por las escalas ICG-G, ACES y PANSS-CE, por lo que al alta la mayoría de los pacientes estaban alrededor de la normalidad o con agitación ausente o leve.

Aproximadamente un tercio de los pacientes precisaron al menos un tipo de reintervención en una mediana de tiempo de 6,03 h. Los pacientes sin reintervención mostraban menos agitación al ingreso que los pacientes que precisaron reintervención, según sus valores medios basales en todas las escalas del estudio. El fármaco más empleado (en casi el 40% de los pacientes) en esta primera intervención fue la olanzapina, lo que probablemente refleja un ajuste de la dosis en pacientes tratados subóptimamente. El segundo y el tercer fármaco más empleados fueron dos antipsicóticos convencionales (levomepromazina y haloperidol). En los que la necesitaron, la primera intervención resultó eficaz y sólo unos pocos pacientes precisaron una segunda o más reintervenciones.

Para la evaluación de la agitación en este estudio se han usado la subescala de la PANSS-CE y la ACES. Un inconveniente importante de la PANSS-CE es que el rango de valoración va desde la presencia a la ausencia de agitación, sin valorar los

niveles de sedación/disminución del nivel de conciencia. Recientemente se ha diseñado la ACES para estudios con olanzapina, que diferencia entre la agitación extrema y la sedación extrema (incapaz de despertarse). Aunque ofrece una descripción menos detallada de la agitación, esta escala tiene la ventaja de incluir la actividad normal (estar tranquilo y presto a despertarse): estando, por tanto, en línea con el concepto más reciente de «tranquilo más que sedado». En consecuencia, el análisis de los resultados de la ACES demuestra que menos del 1% de los pacientes fueron calificados como con «sueño profundo» y ninguno «no despertable» al alta. La mayoría de los pacientes presentaron valores alrededor de la normalidad (76,3%) o tranquilidad (14,3%) al alta. Algunos autores han analizado el grado de sedación observado en varios estudios de olanzapina según la escala ACES, observando que la incidencia de sedación con olanzapina fue similar a la observada con haloperidol y lorazepam²⁰.

Una ventaja importante del tratamiento con olanzapina es que está disponible tanto en forma de comprimido como en forma de desintegración oral (orodispersable), formulaciones preferidas tanto por los médicos como por los pacientes y que evitan la percepción de coerción asociada a la inyección de medicación antipsicótica²¹. La formulación oral es deseable en términos de cooperación del paciente y cumplimiento del tratamiento, duración de la hospitalización y continuidad del tratamiento a largo plazo. En la reciente encuesta de Allen et al. los encuestados prefirieron las preparaciones líquidas a los comprimidos, quizá porque las primeras pueden ofrecer ventajas en velocidad y pueden mejorar el cumplimiento por parte de los pacientes. En nuestro estudio se ofreció en primer lugar una vía oral de administración, aunque se prescribió medicación intramuscular en no más del 11,5% de los pacientes que precisaron una intervención terapéutica. Al comparar la eficacia diferencial entre la vía intramuscular y la oral de administración, algunos autores han observado que aproximadamente el 55% de los pacientes con agitación intensa podrían tratarse con medicación oral exclusivamente.

El uso de olanzapina en urgencias tiene la ventaja de permitir la continuidad en el tratamiento entre el servicio de urgencias, los cuidados agudos y los crónicos, así como el manejo intrahospitalario y el ambulatorio en estos pacientes. Esta continuidad está respaldada por los resultados de varios estudios en los que se muestra que la eficacia de la olanzapina oral, tanto en su forma orodispersable^{22,23} como en comprimidos estándar de escalado inicial rápido de la dosis²⁴ en la agitación o durante la transición desde la vía intramuscular¹⁸, puede ser tan eficaz como la vía intramuscular en los cuidados agudos y a largo plazo.

Pueden valorarse varias limitaciones de este estudio que son inherentes a su propia naturaleza naturalista. En primer lugar, como el estudio se realizó dentro de un SPU clínico habitual, la duración de la estancia real del paciente se ve confundida por la burocracia hospitalaria. Asimismo, la brevedad de la duración de la estancia en urgencias (mediana

de 2,02 h) no permitió una evaluación completa de la seguridad para determinar la frecuencia de acontecimientos adversos en urgencias. Además, no puede descartarse el sesgo de tratamiento y de valoración debido a la naturaleza abierta del estudio.

A pesar de estas limitaciones, este estudio naturalista prospectivo aporta información importante de la práctica de la psiquiatría de urgencias en la vida real, cubriendo el hueco entre la práctica clínica actual y las directrices basadas en consensos de expertos. Los resultados respaldan la utilidad del antipsicótico atípico oral olanzapina como tratamiento de primera línea para los trastornos psicóticos en urgencias. En vista de que una mayoría de pacientes (70,3%) fueron transferidos a unidades de hospitalización al alta de urgencias, quizá sería interesante un estudio observacional completo desde la entrada en urgencias hasta el alta de la unidad de ingreso para obtener datos del cumplimiento del tratamiento a largo plazo.

En conclusión, el uso de olanzapina oral como monoterapia disminuye la agitación en pacientes psicóticos en urgencias, dejándolos rápidamente en calma sin sedación y se tolera bien. El tratamiento con olanzapina puede comenzarse en las urgencias psiquiátricas facilitando una valoración ampliada y podría continuarse como tratamiento definitivo a largo plazo, lo que permite el cumplimiento del tratamiento y una buena cooperación paciente-médico.

AGRADECIMIENTOS

Este ensayo clínico ha sido financiado por laboratorios Lilly, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen MH, Currier GW. Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:42-9.
- De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *Europ Psychiatry* 2004;19:243-9.
- Hughes DH, Kleespies M. Treating aggression in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 4):10-15.
- Yıldız A, Sachs GS, Turgay A. Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J* 2004;21:649.
- Urgencias psiquiátricas. En: Soler Insa PA, Barrachina JG, editores. Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales RTM-III. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales, 3.ª ed. Barcelona: Ars Medica, 2005.
- Schwartz JT, Brotman AW. A clinical guide to antipsychotic drugs. *Drugs* 1992;44:981-92.
- Anónimo. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 12):23-7.
- Kamin J, Manwani S, Hughes D. Emergency psychiatry: extrapyramidal side effects in the psychiatric emergency service. *Psychiatr Serv* 2000;51:287-9.
- Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005;11(Suppl. 1):5-108; quiz 110-2.
- Pascual JC, Madre M, Puigdemont D. A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in psychiatric emergency department. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:239-44.
- Rund DA, Swing JD, Mitzel K, Votolato N. The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *J Emerg Med* 2006;31:317-24.
- Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid. Recomendaciones terapéuticas para el manejo de la agresividad. En: Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental 2004;1:1-11.
- Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:97-102.
- Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs* 2002;16:219-28.
- Guy W. Clinical global impressions (CGI). En: Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, 1976:217-22.
- Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:537-45.
- Meehan KM, Wang H, David SR. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:494-504.
- Wright P, Meehan K, Birkett M. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clin Ther* 2003;25: 1420-8.
- Jiménez MT, Arago J, Nuno A, Lono J, Ochando G. Management of agitated, violent or psychotic patients in the emergency department: an overdue protocol for an increasing problem. *An Pediatr* 2005;63:526-36.
- Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med* 2003;21:192-8.
- Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):11-20.
- Johnson D, Rai S, Milne S. Olanzapine oro-dispersible (Velotab™) an alternative to depot? *Inter J Psychiatry Clin Pract* 2002;6:163-5.
- Safont G, Pérez Sola V, Montejo G, Pascual JC, Puigdemont D, Álvarez E. Naturalistic study of the effectiveness and safety of 20 mg of orally disintegrating olanzapine in the treatment of patients with severe agitation. Poster at the ECNP, 2003, Prague. From Psychiatry Department. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Spain.
- Kinon BJ. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2004;22:181-6.