

A. Benabarre¹
 P. Castro¹
 J. Sánchez-Moreno¹
 A. Martínez-Arán¹
 M. Salamero²
 A. Murru¹
 C. Franco¹
 E. Vieta¹

Eficacia y seguridad de risperidona inyectable de larga duración en fase de mantenimiento del trastorno bipolar y esquizoafectivo

¹ Programa de Trastornos Bipolares
 Institut Clínic de Neurociències
 Hospital Clínic de Barcelona
 Universitat de Barcelona
 IDIBAPS CIBER-SAM
 Barcelona

² Servicio de Psicología
 Institut Clínic de Neurociències
 Hospital Clínic de Barcelona
 Universitat de Barcelona

Introducción. Este estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad, tolerabilidad, eficacia y cumplimiento del tratamiento utilizando una formulación de risperidona inyectable de larga duración (RILD) como terapia de mantenimiento en un grupo de pacientes bipolares y esquizoafectivos con evolución tórpida debido a una mala adherencia al tratamiento por vía oral.

Metodología. Veintidós pacientes, 14 de ellos con diagnóstico de trastorno bipolar y 8 con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, fueron incluidos en este estudio. Recibieron una inyección de RILD cada 14 días y fueron evaluados durante 40 semanas utilizando la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), la *Hamilton Scale for Depression* (HAM-D), la *Udvalg Für Kliniske Undersogelses* (UKU) y las *Clinical Global Impression-Scales* (CGI).

Resultados. Las puntuaciones de la YMRS se redujeron significativamente de 10,5 (promedio) en la entrevista basal a 2,5 (promedio) en la semana 40 ($p < 0,001$). En las puntuaciones de la HAM-D no hubo variación estadísticamente significativa, así como tampoco en las de la escala UKU para efectos adversos. Las puntuaciones en la escala CGI-S se redujeron de 3,8 (entrevista basal) a 1,5 (semana 40) ($p < 0,001$).

Conclusiones. RILD podría ser eficaz como tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares y esquizoafectivos con particular dificultad para adherirse de manera adecuada al tratamiento por vía oral.

Palabras clave:
 Trastorno bipolar. Trastorno esquizoafectivo. Risperidona. Antipsicóticos larga duración. Adherencia.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(3):143-147

Efficacy and safety of long-acting injectable risperidone in maintenance phase of bipolar and schizoaffective disorder

Introduction. Our aim was to evaluate treatment safety, tolerability, efficacy and compliance of long-acting in-

jectable risperidone (LAIR) as maintenance treatment in a bipolar and schizoaffective inpatients sample with torpid course due to poor compliance to oral therapy.

Methods. 22 inpatients, 14 with a diagnosis of bipolar disorder and 8 with a diagnosis of schizoaffective disorder, were included in this study. They were treated with LAIR, 1 dose every 14 days, and were evaluated for 40 weeks with the Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Scale for Depression (HAM-D), UKU-Side Effect Rating Scale and Clinical Global Impression Severity of Illness scales (CGI).

Results. Average YMRS scores were reduced significantly from 10.5 at baseline interview to 2.5 at week 40 ($p < 0.001$). HAM-D and UKU scales did not reach a statistically significant reduction. CGI-S scores were reduced from 3.8 at baseline to 1.5 at week 40 ($p < 0.001$).

Conclusions. LAIR could be an effective maintenance therapy for bipolar and schizoaffective patients with poor compliance to oral treatment.

Key words:
 Bipolar disorder. Schizoaffective disorder. Risperidone. Long-acting antipsychotic. Adherence.

INTRODUCCIÓN

La evolución natural de la enfermedad en muchos pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (TB) y trastorno esquizoafectivo (TE) suele estar caracterizada por el riesgo de recaídas y por una baja tasa de recuperación sostenida. El riesgo de recurrencia en 5 años se aproxima al 73% a pesar de la farmacoterapia convencional¹. Esto es aún más evidente en aquellos pacientes que carecen de una adecuada adherencia al tratamiento debido a factores como, por ejemplo, poca o nula conciencia de enfermedad, predominio de recaídas en fase maniaca, la comorbilidad con algún trastorno de personalidad, consumo de tóxicos, un débil soporte familiar, la gravedad de sus síntomas, etc. (tabla 1).

El pronóstico en este grupo de pacientes suele ser sombrío y se caracteriza por frecuentes recaídas y múltiples hospitalizaciones². En los últimos tiempos hay cada vez más

Correspondencia:
 Antoni Benabarre
 Programa de Trastornos Bipolares
 Institut Clínic de Neurociències
 Hospital Clínic de Barcelona
 Villarroel, 170
 08036 Barcelona
 Correo electrónico: 31555abh@comb.es

evidencia de que antipsicóticos atípicos (AA) como risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona son eficaces también en el tratamiento de la sintomatología maniaca. Estos antipsicóticos parecen tener propiedades eutimizantes en pacientes bipolares y esquizoafectivos con presencia o no de sintomatología psicótica concomitante³, por lo que se suelen utilizar durante el tratamiento de mantenimiento.

Dentro del grupo de AA actualmente disponibles, risperidona oral recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2003 para el tratamiento de manía aguda y episodios mixtos asociados con manía bipolar. Varios estudios han establecido su eficacia y seguridad en el tratamiento como monoterapia o en combinación con estabilizadores del ánimo⁴⁻⁷. La presentación de risperidona de larga duración nos abre una nueva posibilidad respecto al tratamiento en fase de mantenimiento de pacientes bipolares y esquizoafectivos con particular dificultad para una buena adherencia terapéutica.

Teniendo en cuenta que una de las principales causas de recaídas en pacientes bipolares y esquizoafectivos es precisamente el incumplimiento del tratamiento, pensamos que un determinado grupo de pacientes con estos diagnósticos y con dificultad para un buen cumplimiento terapéutico podrían verse beneficiados con un tratamiento de larga duración que asegure una administración adecuada de la medicación. Algunos estudios han demostrado la eficacia y seguridad del uso de risperidona de larga duración en pacientes bipolares^{3,8} por lo que la finalidad de este estudio abierto y observacional es aportar mayor información respecto a este tema.

Es evidente la necesidad de estudios aleatorizados y controlados con placebo para llegar a conclusiones definitivas; sin embargo, algunas de las ventajas de un estudio abierto y observacional como éste son la mayor similitud con la realidad clínica, el mayor tiempo de seguimiento y la mayor amplitud en cuanto a los criterios de inclusión. El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y mayor adherencia al tratamiento con risperidona de larga duración en la fase de mantenimiento como monoterapia o en combinación con algún estabilizador del estado de ánimo en pacientes bipolares y esquizoafectivos.

MÉTODOS

Veintidós pacientes entre 19 y 63 años fueron incluidos en el presente estudio abierto y observacional. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para formar parte del estudio. Catorce de ellos cumplían criterios diagnósticos para trastorno bipolar I y 8 para trastorno esquizoafectivo de acuerdo al DSM-IV-TR. Las características más notorias de estos pacientes eran la falta de adherencia al tratamiento y sus frecuentes recaídas que derivaban en la correspondiente hospitalización. En la tabla 2 se muestran los criterios de inclusión utilizados para ingresar en el estudio.

Tabla 1	Criterios de inclusión
1	Cumplir criterios para el diagnóstico DSM-IV-TR de trastorno bipolar y/o trastorno esquizoafectivo
2	Ser mayor de 18 años
3	Ausencia de enfermedad física grave
4	Presencia de recaídas por mal cumplimiento terapéutico
5	Firma del consentimiento informado

Antes de iniciar el estudio todos los pacientes excepto uno estaban en tratamiento con algún antipsicótico por vía oral. Ocho pacientes recibían risperidona, 4 quetiapina, 3 amisulprida, 2 olanzapina, 2 haloperidol, 2 ziprasidona y 1 no recibía antipsicóticos. Durante la entrevista basal 18 pacientes recibieron 25 mg y 4 recibieron 37,5 mg de risperidona inyectable de larga duración (RILD) por vía intramuscular. En las 3 semanas siguientes a la visita basal se fue reduciendo paulatinamente la dosis del antipsicótico vía oral de manera que a partir de la semana 4 todos los pacientes recibían como antipsicótico únicamente RILD cada 14 días y un eutimizante (excepto en 2 casos en los que sólo recibían el antipsicótico). Respecto a los eutimizantes, 9 pacientes recibían ácido valproico, 8 carbonato de litio, 3 carbamazepina y 2 no utilizaban ninguno. Todos los pacientes recibieron RILD por vía intramuscular cada 14 días durante 40 semanas. La dosis mínima utilizada fue de 12,5 mg en un paciente y la máxima fue de 75 mg también en un solo paciente estableciéndose cada dosis de acuerdo a la sintomatología y a la respuesta de cada paciente. La dosis media al término del estudio fue de 30,68 mg. Las entrevistas fueron hechas el día de inicio del estudio y posteriormente en la semana 2, 4, 8, 16, 24, 32 y 40. Para valorar la eficacia se utilizaron como herramientas la *Young Mania Rating Scale* (YMRS)⁹ y la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D)¹⁰ en la evaluación basal y en las semanas 4, 16, 32 y 40. Asimismo se utilizaron la *Clinical Global Impression-Severity of Illness scale* (CGI-S)¹¹ en la evaluación basal y en las semanas 2, 4, 16, 32 y 40 y la *CGI-Efficacy* (CGI-E) en las semanas 2, 4, 8, 16, 32 y 40. Para la valoración de efectos adversos se utilizó la *Udvalg Für Kliniske Undersogelser* (UKU)¹² en las semanas 2, 16, 32 y 40.

En lo referente al análisis estadístico se ha utilizado la prueba no paramétrica de Friedman para variables de distribución anormal. Cuando la prueba de Friedman reveló cambios significativos, se realizó la prueba de Wilcoxon con la corrección de Bonferroni, comparando los valores postratamiento (semana 0 frente a semana 40). En el caso de la edad se ha usado la prueba paramétrica t de Student para muestras relacionadas. Se ha considerado como significativo el valor $p < 0.05$. Los datos fueron procesados usando SPSS versión 12.0.

RESULTADOS

Un total de 22 pacientes (13 hombres y 9 mujeres) formaron parte del presente estudio. Un paciente fue excluido debi-

do a su dificultad para poder acudir a las entrevistas de manera puntual. La edad promedio de los 21 pacientes restantes fue de 36,71 años siendo el más joven de 19 años y el mayor de 63 años. El peso promedio fue de 79,71 Kg en la primera semana y de 79,95 Kg en la semana 40 por lo que este leve incremento no es significativo (prueba t de Student para muestras pareadas, $p = 0,717$) tal como se observa en la figura 1.

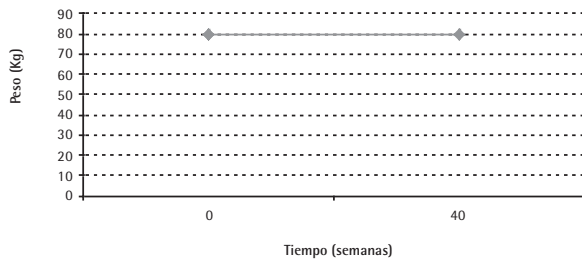


Figura 1 | *Peso al inicio y al final del estudio.*

En cuanto a eficacia la YMRS demostró una reducción constante y significativa a lo largo de las 40 semanas que duró el estudio. (Prueba de Friedman, $p < 0,001$; Wilcoxon, $p < 0,001$; fig. 2).

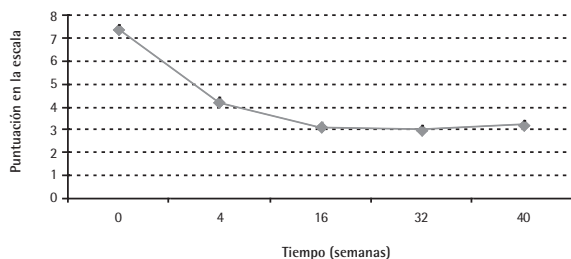


Figura 2 | *Escala de síntomas de euforia o manía YMRS (Young Mania Rating Scale).*

No se observó aparición de sintomatología depresiva a lo largo del tiempo de seguimiento. La escala de HAM-D no mostró una variación significativa durante las 40 semanas de estudio tal como se observa en la figura 3 (prueba de Friedman, $p = 0,779$).

La CGI-S demostró una reducción constante y significativa (prueba de Friedman, $p < 0,001$; Wilcoxon, $p < 0,001$; fig. 4) mientras que la CGI-E demostró un incremento a lo largo del tiempo de seguimiento. Sin embargo, al comparar la semana 0 con la semana 40, este incremento no es significativo (prueba de Friedman, $p = 0,016$; Wilcoxon, $p = 0,124$; fig. 5).

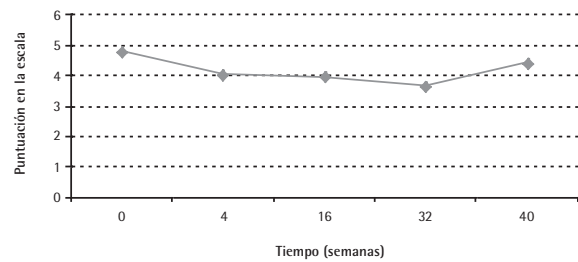


Figura 3 | *Escala de Hamilton para la depresión.*

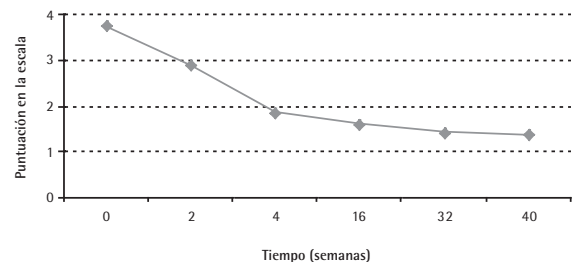


Figura 4 | *Escala de Impresión Clínica Global-Severidad (CGI-S).*

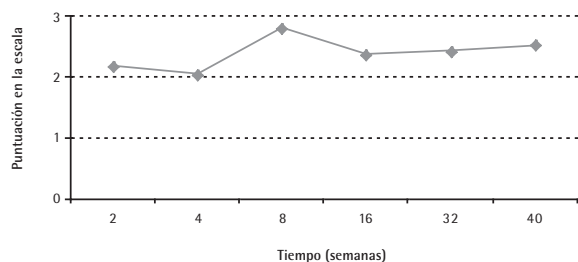


Figura 5 | *Escala de Impresión Clínica Global-Eficacia (CGI-E).*

La escala de efectos adversos (UKU) demostró una reducción constante, sin embargo la puntuación de efectos adversos es tan baja, que la diferencia entre las puntuaciones 1 y 0 no es significativa (prueba de Friedman, $p = 0,108$; fig. 6).

DISCUSIÓN

Mediante este estudio abierto y observacional, de acuerdo con nuestros resultados, se ha podido demostrar una mejoría clínica en el conjunto de pacientes bipolares y es-

quizaafectivos, de manera que han disminuído de forma significativa ($p < 0,001$) las puntuaciones de la YMRS sin la aparición de sintomatología depresiva tal como lo demuestran las puntuaciones de la HAM-D ($p < 0,779$). Además, las puntuaciones de la CGI-S también se redujeron de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y no hubo variación en cuanto al peso entre la semana 1 y la semana 40, así como tampoco aparición de efectos adversos relevantes como se observa en las puntuaciones de la escala UKU.

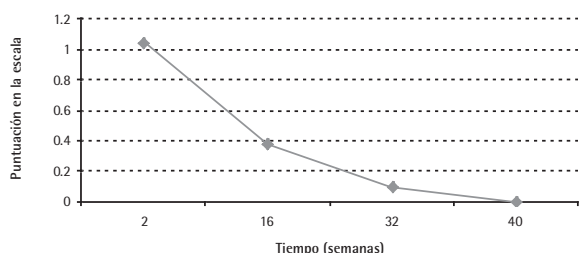


Figura 6 Escala de efectos adversos (UKU).

En un estudio del año 2007, Changsu Han et al.³, demostraron que el uso de RILD podría ser de utilidad para asegurar un cumplimiento terapéutico más adecuado en un grupo de pacientes. Hemos podido encontrar algunas semejanzas con dicho estudio, como por ejemplo la no aparición de sintomatología depresiva potencialmente relacionada con el tratamiento, la reducción en las puntuaciones de la CGI-S, la ausencia de efectos adversos significativos y la buena tolerabilidad al fármaco. En cuanto a las diferencias, la YMRS mantuvo puntuaciones bajas en el estudio de Changsu et al.³ mientras que en nuestro caso las puntuaciones se redujeron de manera significativa ($p < 0,001$). Es importante tener en cuenta que al iniciar nuestro estudio las puntuaciones de la YMRS eran mayores en comparación a las puntuaciones obtenidas por el grupo coreanoamericano. Cabe resaltar también que nuestro grupo de pacientes procede de un programa de atención a pacientes bipolares al que acuden pacientes especialmente graves y complejos, motivo por el que la intensidad de los síntomas puede ser mayor. Asimismo consideramos importante la información sobre el peso, ya que como se demuestra no hubo variación significativa (coincidente también con el estudio de Changsu et al.³) entre la semana 1 y la semana 40.

De acuerdo con nuestra experiencia clínica es evidente que existe una subpoblación de pacientes bipolares y esquizoafectivos con una mayor dificultad para la adherencia al tratamiento en relación con el resto de pacientes. Como hemos mencionado previamente son varios los factores que influyen en un mal cumplimiento en este grupo de pacien-

tes (tabla 1). Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito pensamos que el beneficio principal de utilizar un antipsicótico de larga duración podría ser asegurar el cumplimiento adecuado de la medicación para prevenir recaídas e ingresos hospitalarios frecuentes. Asimismo consideramos que otro de los beneficios sería la seguridad y certeza para determinar si un paciente cumple o no de manera adecuada con el tratamiento, ya que de no acudir en la fecha pactada sabremos de manera inmediata que el paciente no recibió la dosis correspondiente de RILD³.

Tabla 2

Factores que intervienen en una mala adherencia al tratamiento

- 1 Poca o nula conciencia de enfermedad
- 2 Predominio de recaídas en fase maníaca
- 3 Comorbilidad con trastornos de personalidad
- 4 Consumo de tóxicos
- 5 Débil soporte familiar
- 6 Gravedad de los síntomas

Es importante mencionar que el deterioro neurocognitivo podría tener también un papel muy importante en la capacidad de determinados pacientes de adherirse de manera adecuada al tratamiento. Una baja o nula conciencia de enfermedad podría tener parcialmente relación con el deterioro neurocognitivo presentado por algunos pacientes¹³ por lo que harían falta mayores estudios para determinar el grado de relación que puede existir entre algunas disfunciones cognitivas leves y un cumplimiento terapéutico adecuado.

Es evidente la necesidad de estudios aleatorizados y controlados con placebo para llegar a conclusiones más sólidas; sin embargo consideramos que las características de estudios como éste nos acercan un poco más a la realidad clínica de nuestro trabajo diario debido, por ejemplo, al mayor tiempo de seguimiento y a la mayor amplitud en cuanto a los criterios de inclusión.

Finalmente, nuestros resultados muestran que RILD podría ser de utilidad en el manejo de pacientes bipolares y esquizoafectivos complejos y con una particular dificultad para una adecuada adherencia al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gitlin MJ, Swenden J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
2. Goodwin G, Vieta E. Effective maintenance treatment-breaking the cycle of bipolar disorder. *European Psychiatry* 2005;20:365-71.
3. Changsu H, Moon-Soo L, Chi-Un P, Young-Hoon K, Ashwin A P, In-Kwa J. Usefulness of long-acting injectable risperidone

- during 12-month maintenance therapy of bipolar disorder. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biolog Psychiatry* 2007;31:1219-23.
4. Gopal S, Steffens DC, Kramer ML, Olsen MK. Symptomatic remission in patients with bipolar mania: results from a double-blind, placebo-controlled trial of risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2005;66(8):1016-20.
 5. Perlis RH, Baker RW, Zarate Jr CA, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1747-53.
 6. Smulevich AB, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:75-84.
 7. Vieta E, Brugue E, Goikolea JM, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Comes M, et al. Acute and continuation risperidone monotherapy in mania. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:41-5.
 8. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long-acting risperidone in the treatment of bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:530-1.
 9. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
 10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 11. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM), 1976; p. 218-22.
 12. 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.
 13. Dias VV, Brissos S, Carita AI. Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117(1):28-34.