

Análisis de la correlación entre la calidad de la prescripción de antipsicóticos y el estado clínico en pacientes con esquizofrenia

F. Martínez Granados, C. Moñino Martínez, E. Pol Yanguas, J. M. Ivorra Cano, J. L. Villar Malpica

Centro Socio-Asistencial Dr. Esquerdo. San Juan. Diputación Provincial. Alicante

Resumen

Objetivo: Describir la terapia psicofarmacológica, en un grupo de pacientes con esquizofrenia, evaluar su adherencia a las guías de tratamiento y contrastar el estado mental del paciente en función de la adherencia a tales guías.

Método: Se han seleccionado seis recomendaciones referentes al tratamiento psicofarmacológico, a partir de guías basadas en la evidencia médica, para ser contrastadas con los hábitos de prescripción reales. Se ha evaluado el estado psicopatológico de los pacientes con la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). La puntuación BPRS de los pacientes se compara en función de la adherencia o no a las guías.

Resultados: Más del 60% de los pacientes incumple al menos 4 de las 6 recomendaciones; la adherencia a las recomendaciones se asocia con menores puntuaciones BPRS. Las diferencias en la puntuación BPRS del grupo que cumple las recomendaciones referentes a 3 recomendaciones (dosis antipsicótica de mantenimiento, asociación de antipsicóticos y fármacos con efecto negativo sobre la función cognitiva), son significativamente menores ($p < 0,05$; bilateral) que las del grupo que las incumple.

Discusión: Una práctica terapéutica apegada a las guías de tratamiento revierte en una mejor respuesta clínica.

Palabras clave: Esquizofrenia. Antipsicóticos. Medicina basada en la evidencia. Guías de tratamiento.

Summary

Objective: The aim of this study is to describe the psychopharmacological aspects of psychiatric practice in a group of schizophrenic patients and to evaluate whether or not practice agrees with treatment guidelines. The study also intends to objectively measure the psychopathological state of patients in order to establish correlation between different pharmacological aspects of treatment and their clinical outcomes.

Method: We have elaborated six recommendations concerning the pharmacological treatment of schizophrenia, taken from several guides, which are based on evidence. The psychopathological state of patients has been evaluated with the *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) and real prescription practice has been analysed. BPRS rates are compared depending on compliance with guidelines.

Results: More than 60% of patients do not comply with at least 4 of 6 evidence-based recommendations; compliance with recommendations being associated with a minor BPRS punctuation. Differences in BPRS punctuation between compliant and not-compliant groups for 3 recommendations (maintenance antipsychotic dosage, antipsychotic association and drugs with a negative effect on cognitive functions), are statistically significant ($p < 0,05$; bilateral).

Discussion: Medical practice which closely follows treatment guidelines results in satisfactory clinical outcomes.

Key words: Schizophrenia. Antipsychotic drugs. Evidence-based medicine. Treatment guidelines.

Martínez Granados F, Moñino Martínez C, Pol Yanguas E, Ivorra Cano JM, Villar Malpica JL. Análisis de la correlación entre la calidad de la prescripción de antipsicóticos y el estado clínico en pacientes con esquizofrenia. *Farm Hosp* 2005; 29: 95-103.

Recibido: 04-05-2004
Aceptado: 18-03-2005

Correspondencia: Emilio Pol Yanguas. Centro Socio-Asistencial Dr. Esquerdo. C/ Ramón de Campoamor, 25. 03550 San Juan. Alicante.

INTRODUCCIÓN

Existen diversas guías y algoritmos para el tratamiento de la esquizofrenia. Algunas de ellas se basan en los datos aportados por la experimentación y observación documentada. Son las guías basadas en la evidencia^{1,2} y otras se basan en consenso de opiniones entre expertos^{3,4}. La principal divergencia entre las diversas guías radica en la elección de los llamados antipsicóticos atípicos como primera

elección, en detrimento de los típicos, que pasarían a ser de segunda elección. Se ha sugerido que muchos de los ensayos clínicos presentan sesgos de diseño⁵ y la posibilidad de sesgos de publicación⁶ que favorecerían a los nuevos medicamentos. Por otra parte, hay una serie de aspectos sobre los que existe una amplia coincidencia entre las diferentes guías de tratamiento. Por ejemplo, en la necesidad de emplear las mínimas dosis efectivas y que las dosis de mantenimiento de la remisión deben ser menores que las empleadas para el tratamiento de las reagudizaciones, el empleo de formas farmacéuticas de depósito en sujetos que tienen tendencia a abandonar fácilmente el tratamiento oral, la conveniencia de reevaluar periódicamente la necesidad de emplear anticolinérgicos para el tratamiento o prevención de efectos secundarios extrapiramidales, la utilización de polifarmacia antipsicótica, como último escalón de las estrategias farmacoterapéuticas o la necesidad de utilizar puntualmente otros psicofármacos para tratar la comorbilidad asociada¹⁴. Se supone que el seguimiento de estas guías debería conducir a una maximización de la eficacia del tratamiento de la esquizofrenia⁷. A pesar de la amplia difusión de estas guías, diversos estudios han mostrado una falta de apego de la práctica médica a las mismas^{8,9}. El objetivo del presente estudio es describir la práctica real de la farmacoterapia de un grupo de pacientes con esquizofrenia, comparándola con un conjunto seleccionado de recomendaciones basadas en datos; y tratar de explorar en qué medida el seguimiento de estas recomendaciones se refleja en el estado psicopatológico de los sujetos.

MÉTODO

Se ha efectuado una observación transversal en un colectivo de sujetos diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de acuerdo con los criterios DMS-IV¹⁰, menores de 65 años y residentes en una institución residencial para rehabilitación de enfermos mentales crónicos (Centro Socio-Asistencial Dr. Esquerdo). De esta institución se han seleccionado las dos unidades de varones con mayor capacidad cognitiva. Los medicamentos se clasificaron con el sistema "anatómico terapéutico químico" (ATC) y las dosis, se cuantificaron como "dosis diaria definida" (DDD)^{11,12}. El tratamiento farmacológico de cada sujeto se comparó con un conjunto de recomendaciones terapéuticas recogidas en el Anexo I, basadas en las recomendaciones PORT², y TIMA⁴, e información suplementaria de textos ampliamente difundidos^{13,14}. Además se clasificaron los pacientes en dos grupos: los que recibían risperidona, olanzapina, quetiapina o clozapina en el grupo "atípicos", los que estaban en tratamiento con haloperidol, flufenazina, trifluoperazina o levomepromazina y no recibían ninguno del grupo de los "típicos", han sido incluidos en el grupo de "típicos". Paralelamente, se evaluó el estado psicopatológico de cada sujeto empleando la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* de 18 ítems, puntuando la gravedad de cada síntoma de 0: ausente a 4: muy grave^{15,16}.

Se ha considerado como nivel de significación estadística $p \leq 0,05$ bilateral. Los cálculos se realizaron con el programa G-Stat¹⁷.

RESULTADOS

Se estudiaron 39 sujetos, cuyas características se indican en la tabla I. Los casos de comorbilidad psiquiátrica-conductual fueron: 2 trastorno de ansiedad, 2 hostilidad, 1 trastorno de personalidad, 1 hipersexualidad, y otro agitación psicomotriz. La comorbilidad neurológica: 1 epilepsia asociada a facomatosis, 2 retraso mental leve y 2 traumatismo craneoencefálico en la edad adulta. La comorbilidad somática más frecuente fue EPOC, 8 casos. Los casos de reacciones adversas atribuidas a los antipsicóticos fueron: 3 ginecomastia, 1 aneyaculación y 1 estreñimiento. Sólo cuatro pacientes recibían antipsicóticos como único tratamiento psiquiátrico, el resto recibía diversas combinaciones de antipsicóticos con psicofármacos, anticonvulsivantes y/o antiparkinsonianos, que se indican en la tabla II. Casi dos terceras partes (62%) de los sujetos presentaban al menos un síntoma de la BPRS puntuado como grave o muy grave; la tabla III muestra los síntomas psiquiátricos del grupo y su gravedad. La tabla IV muestra la distribución en la población de la

Tabla I. Características de los sujetos del estudio según ubicación

Nº de sujetos	39
Edad en años (media; ds)	44,2; 9,4
Edad al diagnóstico (media; ds)	25,0; 6,0
Comorbilidad psiquiátrica	7
Comorbilidad neurológica	5
Comorbilidad somática	16
Antecedentes RAM a antipsicóticos	5
Al menos 1 ensayo previo con otros antipsicóticos	39
Uso de antipsicóticos de depósito	4
Manifiesta rechazo a la medicación oral	11
Uso de medicación somática	12

Tabla II. Tratamiento psicofarmacológico, asociaciones más frecuentes

Tratamiento psicofarmacológico	Nº de sujetos (%)
1. Sólo antipsicóticos	4 (10%)
2. Antipsicóticos + ansiolítico/hipnóticos	2 (5%)
3. Antipsicóticos + antiparkinsonianos	17 (44%)
4. Antipsicóticos + antiparkinsonianos + antiepilépticos	2 (5%)
5. Antipsicóticos + antiparkinsonianos + ansiolítico/hipnóticos + antidepresivos	2 (5%)
6. Antipsicóticos + antiparkinsonianos + ansiolítico/hipnóticos	10 (26%)
7. Antipsicóticos + antiparkinsonianos + antidepresivos	1 (3%)
8. Antipsicóticos + antiparkinsonianos + ansiolítico/hipnóticos + antiepilépticos	1 (3%)

Tabla III. Número de sujetos que presentan síntoma de la BPRS y gravedad

Síntoma presente	Moderada	Severidad grave	Muy grave
1. Ansiedad psíquica	6	2	
2. Sentimientos de culpabilidad	6	1	
3. Hostilidad	4	2	3
4. Ansiedad somática	9	2	
5. Contenidos del pensamiento inusuales	7	10	2
6. Humor depresivo	12	1	
7. Suspiciacia	8	3	
8. Preocupaciones somáticas	5	6	
9. Afectividad embotada o inapropiada	15	3	
10. Alucinaciones	13	3	
11. Retraimiento emocional	2	2	1
12. Desorganización conceptual	5	6	
13. Enlentecimiento psicomotor	5	1	
14. Falta de colaboración	1		
15. Desorientación	1	1	
16. Manierismos y posturas	8		
17. Grandiosidad	1	3	2
18. Agitación psicomotora	1	1	

Tabla IV. Puntuación BPRS y dosis antipsicótica de mantenimiento (DDD) en la población

Estadígrafo	Puntuación BPRS	Dosis de mantenimiento (DDD)
Media (desviación típica)	16,30 (6,50)	2,98 (1,15)
Rango	3-32	0,90-5,20
Cuartiles	11,0-16,0-20,0	1,87-3,26-3,83

puntuación BPRS y la dosis antipsicótica de mantenimiento, la figura 1 muestra una asociación débil aunque significativa ($p = 0,015$) entre ambas variables.

Los porcentajes de conformidad con cada recomendación variaron del 3 al 82% (Tabla V). Al determinar el número de recomendaciones incumplidas por sujeto, y teniendo en cuenta el alto porcentaje de sujetos en los que no se podía valorar la recomendación 4, se han considerado dos situaciones: “situación A”, que presupone que todos las recomendaciones no evaluables en realidad eran incumplidas; y “situación B”, que considera las recomendaciones no evaluables como cumplidas. La tabla VI informa del número de recomendaciones incumplidas para ambas situaciones. En la mejor de las situaciones en 2 sujetos, hubo conformidad con todas las recomendaciones. En más del 60% de los sujetos se incumplían cuatro o más recomendaciones.

Las diferencias en las puntuaciones BPRS en función de la conformidad con las recomendaciones de tratamiento se indican en la tabla VII. La conformidad se asocia sistemáticamente con menor puntuación BPRS, o sea, mejor estado clínico; alcanzando significación estadística para las recomendaciones relativas a dosis antipsicótica de mantenimiento, asociación de antipsicóticos y empleo de fármacos con efecto negativo sobre la función cognitiva. La figura 2 muestra una asociación significativa por sujeto, en ambas situaciones “A” y “B” descritas.

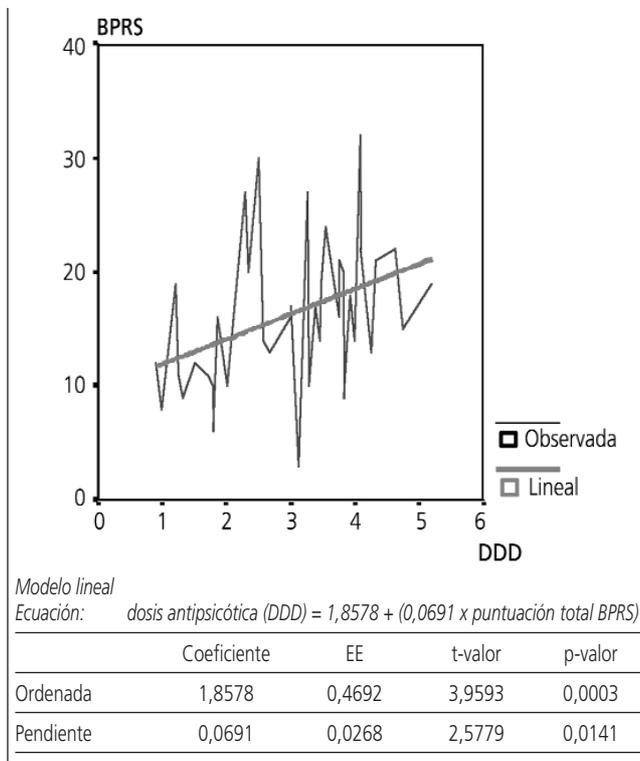


Fig. 1.- Relación entre estado psicopatológico (BPRS) y dosis de antipsicóticos (DDD). r -Pearson: 0,3902; r^2 : 15,23; Rho de Spearman: 0,4505; t-valor: 3,0692; p-valor: 0,0040.

Tabla V. Grado de cumplimiento de cada una de las recomendaciones

Recomendación	Cumplen, n (%)	Incumplen, n (%)	No evaluables/desconocidas, n (%)
REC 1. Uso profiláctico de antiparkinsonianos	6 (15)	33 (85)	0 (0)
REC 2. Dosis antipsicótica de mantenimiento	12 (31)	27 (69)	0 (0)
REC 3. Uso de antipsicóticos de depósito	32 (82)	7 (18)	0 (0)
REC 4. Farmacoterapia coadyuvante	1 (3)	17 (44)	21 (54)
REC 5. Asociación de antipsicóticos	14 (36)	25 (64)	0 (0)
REC 6. Fármacos con efecto negativo sobre la función cognitiva	8 (21)	31 (79)	0 (0)

Tabla VI. Recomendaciones incumplidas por sujeto

	Situación A, n° (%)	Situación B, n° (%)
Ninguna recomendación incumplida	0 (0%)	2 (5%)
Una recomendación incumplida	3 (7,7%)	4 (10%)
Dos recomendaciones incumplidas	4 (10%)	2 (5%)
Tres recomendaciones incumplidas	3 (7,7%)	4 (10%)
Cuatro recomendaciones incumplidas	8 (20,5%)	17 (43,6%)
Cinco recomendaciones incumplidas	17 (43,6%)	8 (20,5%)
Seis recomendaciones incumplidas	4 (10%)	2 (5%)

Tabla VII. Puntuación BPRS en función del cumplimiento de las recomendaciones

Recomendación		Puntuación BPRS		Mann-Whitney
		Cumplen	No cumplen	p-valor
1º. Uso profiláctico de antiparkinsonianos	Media (ds)	12,5 (5,7)	17,0 (6,5)	0,117
	Cuartiles 1º-2º y 3º	7,5-11,5-19,0	12,0-16,0-21,0	
	Mínimo-máximo	6,0-19,0	3,0-32,0	
2º. Dosis antipsicótica de mantenimiento	Media (ds)	11,9 (4,1)	18,2 (6,5)	0,002
	Cuartiles 1º-2º y 3º	9,3-11,0-15,0	14,0-18,0-22,0	
	Mínimo-máximo	6,0-19,0	3,0-32,0	
3º. Uso de antipsicóticos de depósito	Media (ds)	15,3 (6,2)	20,6 (6,4)	0,082
	Cuartiles 1º-2º y 3º	10,3-14,0-20,0	16,0-18,0-27,0	
	Mínimo-máximo	3,0-30,0	15,0-32,0	
4º. Farmacoterapia coadyuvante (sólo los 18 sujetos evaluables)	Media (ds)	12 (sólo 1 caso)	16,1 (7,0)	0,629
	Cuartiles 1º-2º y 3º		10,0-16,0-19,5	
	Mínimo-máximo		8,0-32,0	
5º. Asociación de antipsicóticos	Media (ds)	13,3 (5,2)	18,0 (6,6)	0,048
	Cuartiles 1º-2º y 3º	9,8-14,0-17,3	10,0-18,0-22,0	
	Mínimo-máximo	3,0-21,0	8,0-32,0	
6º. Fármacos con efecto negativo sobre la función cognitiva	Media (ds)	11,9 (4,1)	17,4 (6,6)	0,020
	Cuartiles 1º-2º y 3º	9,3-11,5-15,0	13,0-17,0-21,0	
	Mínimo-máximo	6,0-19,0	6,0-32,0	

No se encontró diferencia en la puntuación BPRS entre los sujetos que recibían y los que no recibían fármacos atípicos (Tabla VIII), pero el grupo que empleaba fármacos atípicos recibía dosis menores que los sujetos que no los recibían.

DISCUSIÓN

La población estudiada es un grupo muy particular de sujetos esquizofrénicos, ya que se trata de pacientes varones, de mediana edad, ingresados para cuidados y rehabilitación a medio-largo plazo y con una evolución de su

enfermedad de dos décadas. La tasa de comorbilidad es alta y similar a la descrita por otros¹⁸. El hecho de que más de la mitad de los sujetos haya recibido previamente al menos un antipsicótico diferente del que tomaba en el momento del estudio, es coherente con la elevada frecuencia de respuestas insatisfactorias al tratamiento¹⁹.

La frecuencia de antecedentes de efectos adversos a la medicación registrados es extraordinariamente baja. El escaso registro de efectos adversos a la medicación, ya fue constatado en esta institución en una publicación anterior⁸, sin embargo, en otro estudio en el que se exploró directamente a los pacientes, encontró una prevalencia de discinesia tardía, un efecto secundario grave, y gene-

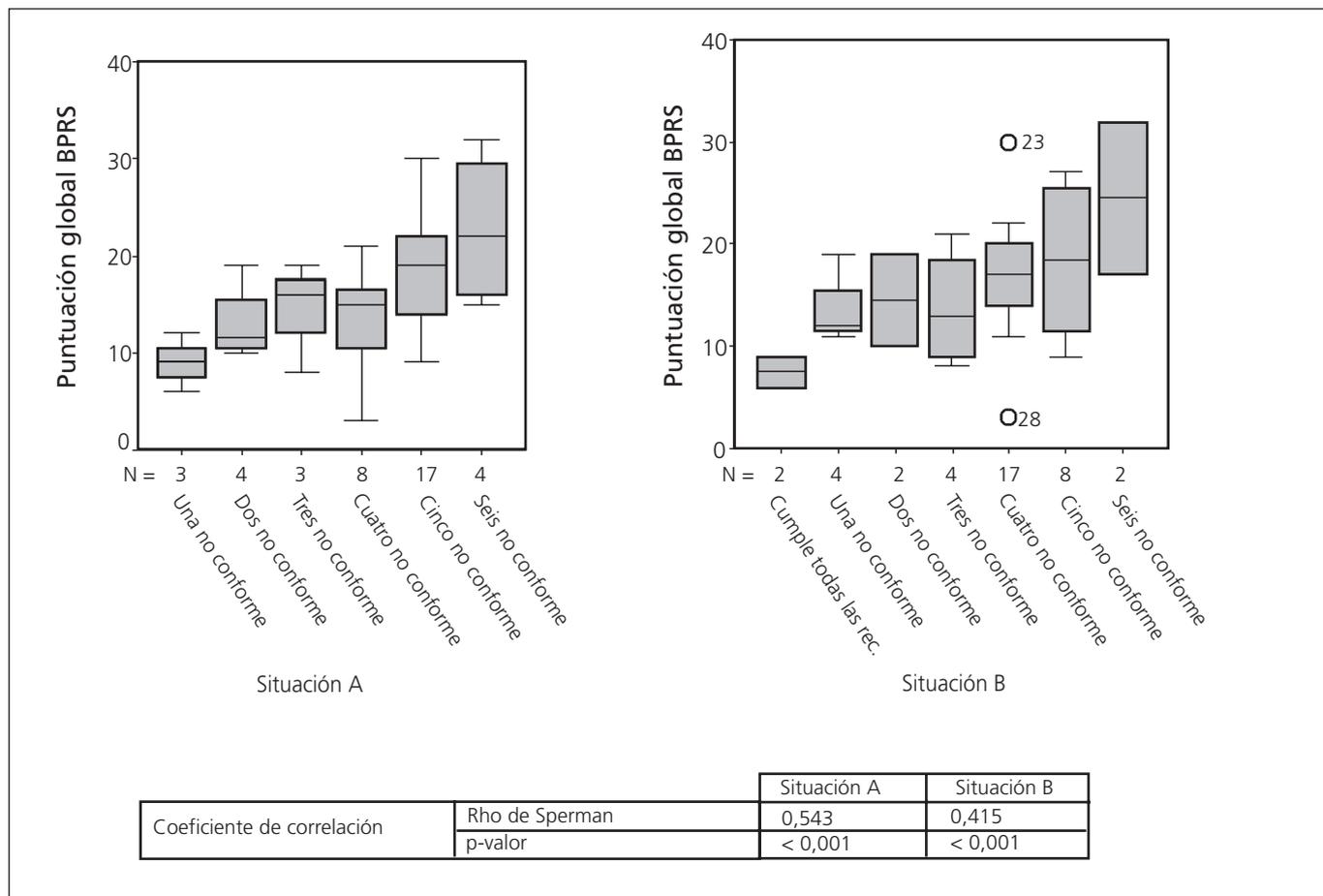


Fig. 2.- Relación entre el número de disconformidades y el sujeto y estado clínico.

Tabla VIII. Pacientes que reciben antipsicóticos atípicos vs los que no los reciben

	Puntuación BPRS		Dosis antipsicóticas (DDD)	
	Sin atípicos	Con atípicos	Sin atípicos	Con atípicos
Mediana	16,0	15,0	3,75	2,42
1º cuartil	13,0	10,0	3,12	1,75
3º cuartil	20,0	20,5	3,91	3,42
U de Mann-Withney	0,5205		2,0010	
p-valor	0,6077		0,0375	

ralmente irreversible, del 14%²⁰. Esto puede indicar una actitud tolerante hacia los efectos adversos de la medicación antipsicótica, minimizando la repercusión de estos sobre el cumplimiento y la eficiencia del tratamiento²¹. Una revisión sobre el contenido y calidad de los ensayos clínicos controlados en la esquizofrenia a lo largo de 50 años, encontró que sólo el 22% de los mismos daba cuenta de un método sistemático de registro y evaluación de efectos secundarios²². Cuando se investigó directamente la frecuencia de efectos adversos a antipsicóticos en la práctica clínica, se encontró que los padecía más del 50% de los sujetos²³.

La frecuencia de uso de psicofármacos asociados a los

antipsicóticos es muy superior a la frecuencia de comorbilidad psiquiátrica declarada, lo que puede indicar un uso sintomático más que sindrómico de tales medicamentos y lo mismo cabe decir del exceso de uso de anticonvulsivantes. Esto parece ser una práctica relativamente habitual en la psiquiatría de nuestro entorno²⁴.

La media de puntuación BPRS es 16,3, indicando que el grupo muestra un nivel importante de psicopatología activa, de hecho el 62% de los sujetos presenta al menos un síntoma calificado como grave o muy grave. Los síntomas más frecuentemente clasificados como graves o muy graves son: “contenido inusual del pensamiento”, “grandiosidad”, “hostilidad”, “preocupaciones somáticas” y “desor-

ganización conceptual". La sintomatología observada en la población estudiada es similar a la que se observó en la unidad de hospitalización psiquiátrica (agudos)²⁵.

El criterio más incumplido es el referente al "uso profiláctico de antiparkinsonianos". La falta de constancia escrita en la historia clínica de los pacientes de una justificación para el uso continuado de los fármacos antiparkinsonianos, hace pensar en una prescripción mecánica. El 85% de los sujetos aquí estudiados recibía antiparkinsonianos, mientras que años atrás, en la misma institución esta proporción fue del 46%⁸. Ningún sujeto del presente estudio recibe antiparkinsonianos inyectables junto con cada dosis de antipsicótico *depot*, lo que supone una mejoría con respecto a la anterior evaluación⁸ en que 3 sujetos estaban en esta situación. En otros estudios publicados la frecuencia de comedicación con antiparkinsonianos ha sido del 60-70%^{26,27}.

La mayoría de sujetos reciben dosis antipsicóticas de mantenimiento superiores a las recomendadas, el 69% más de 2 DDD, y el 58% más de 3 DDD. De hecho, las dosis empleadas pueden considerarse altas incluso en el caso de que todos los pacientes estuvieran en episodio agudo, donde no se recomienda sobrepasar el dintel de 3 DDD. En la revisión actual sólo 2 de 30 sujetos recibían 5 o más DDD, mientras que en la realizada en 1994 fueron 3 de 24 sujetos⁸. El uso mantenido de dosis altas de antipsicóticos es recomendado por algunos²⁸, y es frecuente encontrar el uso de dosis de mantenimiento fuera del rango recomendado^{29,30,32}, incluso se ha descrito el uso de dosis antipsicóticas mayores entre pacientes crónicamente hospitalizados que entre pacientes agudos^{27,33,34}. A pesar de ello, el uso de dosis de mantenimiento superiores a 2 DDD no parece beneficiar a los pacientes³⁵.

La razón para el uso de antipsicóticos *depot* es soslayar las dificultades que surgen en la administración de la medicación a pacientes que no quieren o no pueden tomarla cada día. En el grupo aquí estudiado, de once sujetos que podrían beneficiarse de antipsicóticos *depot*, sólo cuatro lo hacen. Y estos parcialmente, ya que continúan recibiendo medicación oral y por tanto no se evita la tensión que diariamente origina cada toma. Es posible que los prejuicios frente al uso de antipsicóticos *depot*³⁶ haga que los psiquiatras utilicen dosis de los mismos, menores de las que desearían y consideren necesarios los suplementos orales. Salvo en los periodos de tránsito de las formas *depot* a la oral y viceversa, esta práctica implica riesgos. Si el paciente realmente incumple con el tratamiento oral, se está infradosificando si la dosis de *depot* es baja; pero si el paciente cumple con el tratamiento oral, la pauta *depot* es innecesaria. Si la dosis de *depot* es adecuada y el paciente incumple con la prescripción oral, esta última sobra; pero si llegara a tomar todo el tratamiento prescrito, *depot* y oral, podría sufrir efectos adversos por sobredosificación.

La idoneidad del uso de la farmacoterapia coadyuvante fue evaluable en 18 sujetos, del resto no se dispuso de información suficiente para ello. Sólo en un sujeto el uso

de psicofármacos coadyuvantes se ajustaba a los criterios preestablecidos. La frecuencia de uso de antidepresivos (8%) fue muy inferior al 40-50% encontrada en otros estudios^{26,37}. El uso de ansiolítico-hipnóticos se dio en el 42% de los sujetos. Se ha establecido la indicación de estos fármacos en el periodo prodrómico de la enfermedad³⁸, cuando insomnio, estrés o ansiedad son factores clave, y también en el control de la agitación psicótica aguda^{1,2,4,39-41}. Sin embargo, después de estas fases, se ha descrito que los efectos terapéuticos de las benzodiazepinas disminuyen tras varias semanas de tratamiento^{1,39}, por lo que debe realizarse una retirada de las mismas para evitar complicaciones resultantes del uso a largo plazo⁴²⁻⁴⁵. Tampoco existe evidencia del beneficio de uso de hipnóticos a largo plazo, ya que los estudios realizados son a corto plazo^{39,46}. En general, es escasa la evidencia de la utilidad de uso de psicofármacos coadyuvantes en el tratamiento de la esquizofrenia⁴⁷.

La polifarmacia antipsicótica carece de respaldo experimental y teórico⁴⁸ pero es una práctica ampliamente extendida en el tratamiento de la esquizofrenia. La frecuencia encontrada en este estudio (64%) es similar a la encontrada anteriormente en nuestro medio (63%)⁸, pero notablemente superior al 11-25% descritas en la bibliografía^{37,49-51}.

Uno de cada 5 sujetos del grupo estudiado recibe una carga de medicación potencialmente lesiva para su capacidad cognitiva. La carga anticolinérgica puede afectar la salud y comodidad del paciente, causando sequedad de boca, pérdida de la dentadura, visión borrosa, dificultades urinarias, estreñimiento y taquicardia, además de la pérdida de memoria, y el riesgo de causar síntomas psicóticos⁵². Hay que tener presente que muchos antipsicóticos tienen acción anticolinérgica, que varía con la dosis^{13,14,53}. Por otro lado, el deterioro cognitivo del efecto anticolinérgico y benzodiazepínico, es un hecho ampliamente aceptado^{42-45,53,54}. La merma iatrogénica de la capacidad cognitiva de los pacientes puede estar dificultando su recuperación.

Al igual que otros autores⁵⁵, aquí también se ha encontrado que los pacientes con dosis de antipsicótico mayores que las recomendadas presentan mayor puntuación BPRS. Salvo para la recomendación referente a la farmacoterapia coadyuvante, el incumplimiento de las recomendaciones terapéuticas conlleva apareado un empeoramiento en la sintomatología psicótica de los sujetos. Y cuanto más recomendaciones se incumplen en un mismo sujeto, peor es el estado psicopatológico del mismo. Es posible que el incumplimiento de las recomendaciones obedezca a un intento del psiquiatra por vencer la sintomatología del paciente pero, a la vista de los resultados, es un intento infructuoso.

Otro aspecto discutido en el tratamiento de la esquizofrenia, es el tipo de antipsicótico a utilizar en primer lugar. La definición de fármaco atípico es muy ambigua y además es una cualidad dosis dependiente. El estado clínico de los pacientes de este estudio con fármacos "atípi-

cos” es algo mejor al de los que no los reciben. Pero los pacientes que toman sólo antipsicóticos “atípicos” reciben dosis más bajas. Estos resultados están en consonancia con los hallazgos de Geddes y cols.⁶, quienes proponen que las supuestas diferencias entre ambos grupos (típicos y atípicos) en cuanto a efectos secundarios, puede que sea sólo un artefacto de la desigualdad de dosis empleadas, ya que en la gran mayoría de los estudios, la dosis del antipsicótico convencional utilizada era superior al margen terapéutico establecido, mientras que el atípico frente al cual se contrastaba, se empleaba a dosis

más moderadas. La cuestión planteada por Geddes y cols. a raíz de sus resultados, es: si los antipsicóticos convencionales se empleasen a las mismas dosis equivalentes que los antipsicóticos atípicos, ¿sería su perfil tan diferente? Esta cuestión ha sido tratada recientemente por Leucht y cols.⁵⁶ en un metanálisis en el que sólo se incluyeron los ensayos en los que se comparaba el nuevo antipsicótico frente a dosis óptimas del antipsicótico convencional y concluyeron que a estas dosis, los antipsicóticos típicos podrían no presentar más incidencia de síndrome extrapiramidal que los “atípicos”.

Anexo I

Recomendaciones para el tratamiento óptimo de la esquizofrenia

Recomendación 1. “Uso profiláctico de antiparkinsoniano”

El uso de antiparkinsonianos para reducir la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales debe determinarse caso por caso, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y del médico, la historia previa de efectos secundarios extrapiramidales, y otros factores de riesgo tanto para los efectos extrapiramidales como para los efectos secundarios anticolinérgicos. Además, la efectividad y la necesidad de continuar el tratamiento, debe ser evaluada periódicamente, como mínimo trimestralmente. Si no había constancia escrita en la historia clínica de la conveniencia o necesidad de uso de anticolinérgicos y el paciente los recibía durante más de 3 meses, se consideraba que la recomendación “no se cumplía”

Recomendación 2. “Dosis antipsicótica de mantenimiento”

La dosis diaria antipsicótica de mantenimiento debe encontrarse en el rango de 300-600 mg de clorpromazina o equivalente (administrado oralmente o en forma intramuscular de depósito), es decir, entre 1 y 2 DDD. Si la dosis necesaria para aliviar los síntomas de un episodio agudo excede este rango, se debe efectuar una reducción del 10% de la dosis cada 6 semanas, hasta que los síntomas re-emerjan o hasta alcanzar 2 DDD. En los casos en que el paciente recibía más de 2 DDD antipsicóticas sin un intento previo de reducción lenta de la dosis, se consideraba “no conforme con el criterio”

Recomendación 3. “Uso de antipsicóticos de depósito”

El empleo de antipsicóticos de depósito debe ser considerado para personas que tienen dificultades para cumplir con la medicación oral o que prefieran el régimen de inyecciones cada pocas semanas. Si un sujeto que no estaba en tratamiento con clozapina rechaza la medicación “siempre o a veces, de modo que había que forzar la administración oral” y ningún antipsicótico estaba en forma *depot*, se consideraba que el tratamiento era “no conforme con esta recomendación”

Recomendación 4. “Farmacoterapia coadyuvante”

Cuando se presenten síntomas persistentes y clínicamente significativos de ansiedad, depresión u hostilidad, a pesar de una adecuada reducción de los síntomas positivos con el tratamiento antipsicótico, se debe hacer un ensayo terapéutico con fármacos coadyuvantes. Se empleará una benzodiazepina o propranolol para síntomas de ansiedad, antidepresivos para la depresión y si hay síntomas maniformes u hostilidad, se empleará litio, carbamazepina o benzodiazepinas. El tratamiento de síntomas como agitación, akatisia, insomnio o depresión, debe estar limitado en el tiempo y la conveniencia de continuar su uso debe ser reevaluada periódicamente. Se aconseja que el uso de antidepresivos se prolongue por un periodo de 6 a 12 meses, pero el empleo de benzodiazepinas debe restringirse a periodos inferiores de 3 meses.

Se consideró la duración del tratamiento con los psicofármacos coadyuvantes, y cuando excedía el tiempo recomendado, se consideraba que el tratamiento era “no conforme con la recomendación”. Si el sujeto no recibía ningún fármaco coadyuvante y en la historia no constase una nota, no anterior a tres meses, indicando ausencia de comorbilidad, se consideraba que el criterio “no era evaluable”

Recomendación 5. “Asociación de antipsicóticos”

Las asociaciones de antipsicóticos no están justificadas por ser una práctica no avalada por la evidencia. La politerapia antipsicótica debe ser considerada como la última alternativa farmacotéutica, sólo para pacientes resistentes a varios ensayos previos, que incluyan al menos tres ensayos con tres antipsicóticos atípicos y un ensayo con un antipsicótico típico, siempre en monoterapia, durante un tiempo y a dosis adecuadas, es decir hasta 3 DDD durante 6 semanas. En el caso de que el paciente no muestre respuesta a los ensayos anteriores, se recomienda un ensayo con clozapina. Si hay respuesta parcial a clozapina, entonces se puede asociar otro antipsicótico. En caso de falta de respuesta o intolerancia a clozapina, esta debe ser retirada y entonces se podría utilizar la asociación de dos antipsicóticos. Si el sujeto con politerapia antipsicótica no ha recibido estos ensayos correctamente, se clasifica como “no conforme”

Recomendación 6. “Fármacos con efecto negativo sobre la función cognitiva”

El uso prolongado de medicamentos que afectan negativamente a la función cognitiva debe evitarse, para no dañar más las capacidades cognitivas ya dañadas en los pacientes esquizofrénicos. Se consideran que se incumple esta recomendación cuando el paciente recibe la asociación de dos de las siguientes condiciones:

- Benzodiazepinas a largo plazo, por un tiempo superior a tres meses y/o antiparkinsonianos anticolinérgicos en mantenimiento
- Haloperidol u olanzapina a dosis superior a 3 DDD
- Clorpromazina, levomepromazina, clozapina o flufenazina decanoato a cualquier dosis

Bibliografía

- Herz MI, Liberman RP, Lieberman JA. Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2003 American Psychiatric Association. Barcelona: Ars Medica, 2003.
- Lehman AF, Steinwachs DM. Coinvestigadores del proyecto PORT. Translating research into practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophrenia Bulletin* 1998; 24: 1-10.
- Mc Evoy JP, Scheffler PL, Frances A. Tre Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 1-80.
- Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP): Schizophrenia algorithm. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 649-57.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic overview and meta-regresión análisis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 180-90.
- Kissling W, Seemann V, Piwernetz K. Quality management in psychiatry. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (S3): S15-4.
- Salinas E, Sirvent M, Gallego M, García M, Muñoz M, Sánchez M, et al. Evaluación del uso de antipsicóticos y antiparkinsonianos en pacientes crónicos institucionalizados. *Farm Hosp* 1995; 19: 137-44.
- Marder JR. Can clinical practice guide a research agenda? *Schizophrenia Bulletin* 2002; 28: 127-9.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, IV edición, texto revisado. Barcelona: Editorial Masson, 2002.
- Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2003; en <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/acceso10/05/2003>.
- Clasificación anatómica de especialidades ATC 2003, en Catálogo de especialidades farmacéuticas 2003. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 2003.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis of Psychiatry, 8º ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1998.
- Bazire S. Psychotropic drug directory 2002. Salisbury: Quay Books, 2002.
- Marcos LR, Alpert M, Urcuyo L, Kesselman M. The effect of interview language on the evaluation of psychopathology in Spanish-American schizophrenic patients. *Am J Psychiatr* 1973; 130: 549-53.
- Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Breve compendio de las escalas de evaluación para los estados de ansiedad, depresión, manía y esquizofrenia con los síndromes correspondientes en el DMS-III. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 73 (Supl.): 326, separata en español.
- G-Stat, programa de análisis estadístico, versión 1.1, GlaxoSmithKline SA. <http://www.e-pfb.com/ebiometria/g-stat/index.html>; acceso 10/05/2003.
- Lambert TJR, Velakoulis D, Pantelis CH. Medical comorbidity in schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178 (Supl.): S67-S70.
- Pantelis CH, Lambert TJR. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178 (Supl.): S62-6.
- Blasco P, Guilabert RM, Loro MR, Pico MA, Pomares EM, Pol E. Prevalencia de movimientos anormales –discinesias tardías– entre pacientes tratados con neurolepticos. *Farm Hosp* 1995; 19: 355-61.
- Day JC, Kinderman P, Bental R. A comparison of patients' and prescribers' beliefs about neuroleptic side-effects: prevalence, distress and causation. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 93-7.
- Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998; 317: 1181-4.
- Morrison P, Gaskill D, Meehan T, Lawrence G, Collings P. The use of the Liverpool University Neuroleptic Side-Effect Rating Scale (LUNSERS) in clinical practice. *Aust N Z J Ment Health Nurs* 2000; 94: 166-76.
- Fajardo A, López M, Sirvent M, Aznar MT, Camacho MD, Pol E. Uso de Psicofármacos en el Hospital Universitario de San Juan. *Aten Farm* 2001; 3: 414-20.
- Ramos J, Colomina S, Pol E. Psicopatología en una unidad psiquiátrica de corta estancia. XVI Congreso de Estudiantes de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Alicante, 1997.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1035-43.
- Ungvari GS, Chung YG, Chee YK, Fung-Shing N, Kwong TW, Chiu HFK. The pharmacological treatment of schizophrenia in Chinese patients: a comparison of prescription patterns between 1996 and 1999. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 437-44.
- Thomson C. The use of high-dose antipsychotic medication. *Br J Psych* 1994; 164: 448-58.
- Valenstein M, Copeland L, Owen R, Blow F, Visnic S. Delays in adopting evidence-based dosages of conventional antipsychotics. *Psychiatric Services* 2001; 52: 1242-4.
- Dickey B, Normand SLT, Hermann RC, Eisen SV, Cortés DE, Cleary PD, et al. Guideline recommendations for treatment of schizophrenia, the impact of managed care. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 340-8.
- Walkup JT, McAlpine DD, Olfson M, Labay LE, Boyer C, Hansell S. Patients with schizophrenia at risk for excessive antipsychotic dosing. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 344-8.
- Owen RR, Fischer EP, Kirchner JE, Thrush CR, Williams DK, Cuffel BJ, et al. Clinical practice variations in prescribing antipsychotics for patients with schizophrenia. *Am J Med Qual* 2003; 18: 140-6.
- Remington G, Shammi CM, Sethna R, Lawrence R. Antipsychotic dosing patterns for schizophrenia in three treatment settings. *Psychiatric Services* 2001; 52: 96-8.
- Díaz FJ, de-León J. Excessive antipsychotic dosing in 2 US State hospitals. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 998-1003.
- Smith RC. Lower-dose therapy with traditional neuroleptics in chronically hospitalized schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 427-9.
- Petel MX, Nikolaou V, David AS. Psychiatrist's attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2003; 33: 83-9.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent Trends in Antipsychotic Combination Therapy of Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: Implications for State Mental Health Policy. *Schizophrenia Bulletin* 2002; 28: 75-84.
- Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 299-303.
- Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review of reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 714-26.
- Altamura AC, Mauri MC, Mantero M, Brunetti M. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 702-6.
- Hirose S, Ashby CR. Immediate effect of intravenous diazepam in neuroleptic-induced acute akathisia: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 524-7.
- Ashton HC. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. Department of psychiatry. The Royal Victoria Infirmary. www.benzo.org.uk; acceso 10/05/2003.
- Fraser AD. Use and abuse of benzodiazepines. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 481-9.
- Davison JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Supl. 11): S46-S52.
- Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, Breteler MH, van de Lisdonk, Zitman FG. Long-term use of benzodiazepines. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1342-6.
- Grunstein R. Insomnia. Diagnosis and management. *Aust Fam Physician* 2002; 31:995-1000.
- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003; 33: 589-99.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence bases or eminence based? *Acta Psych Scand* 2002; 106: 321-2.

49. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combinación de antipsicóticos en la práctica clínica. *Psychiatric Services (Ed Esp)* 2003; 2: 53-7.
50. Weissman EM. Antipsychotic Prescribing Practices in the Veterans Healthcare Administration—New York Metropolitan Region. *Schizophrenia Bulletin* 2002; 28: 31-42.
51. Covell NH, Jackson CT, Evans Ac, Essock SM. Antipsychotic Prescribing practices in Connecticut's public Mental Health system: Rates of Changing Medications and Prescribing Styles. *Schizophrenia Bulletin* 2002; 28: 17-29.
52. Marchlewski MB. Anticholinergic síndrome. A avoidig misdiagnosis. *J Psychosoc Nurs ment Health Serv* 1994; 32: 22-4.
53. Flórez J. *Farmacología Humana*. 3º ed. Barcelona: Masson, 1997.
54. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*, 2º ed. Barcelona: Ariel Neurociencia, 2002.
55. Kirchner JE, Fischer EP, Booth BM. Performance measurement for schizophrenia: adherence to guidelines for antipsychotic dose. *International Journal for Quality in Health Care* 2000; 12: 475-82.
56. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-9.