



Farmacología en medicina de emergencias: revisión basada en evidencia de la farmacoterapia para agitación aguda. Inicio de la eficacia

Introducción

Los pacientes que ingresan a urgencias psiquiátricas pueden presentar rápidamente un incremento de la actividad verbal o motora llegando a la conducta agresiva o violenta, y representa un reto de abordaje prioritario. El objetivo de la farmacoterapia será inducir la tranquilización rápida sin generar sedación excesiva. Antes los antipsicóticos de segunda generación como el haloperidol y el lorazepam, de aplicación intramuscular, eran los fármacos más empleados. Actualmente existen presentaciones orodispersables de antipsicóticos de segunda generación y la reformulación de otros fármacos como la loxapina vía intranasal (no disponible en México).

Método

Se verificó en PubMed de RCTs, metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos de fases 3 y 4. Sólo se incluyeron estudios en humanos publicados en inglés de 1980 a 2017. Los RCTs con ciego simple en pacientes con agitación aguda si se definía con claridad el inicio de eficacia y se cuantificaba con un instrumento válido en las primeras 2 horas después de la aplicación. Se excluyeron estudios no experimentales o que usaran fármacos sin aprobación o que incluyeran pacientes agitados por síntomas derivados de una demencia.

Resultados

La búsqueda arrojó 399 artículos. Se identificaron 28 RCTs con diseño ciego único de antipsicóticos en agitación aguda, tres revisiones sistemáticas de tratamiento farmacológico para agitación y tres revisiones Cochrane. El PANSS-EC fue el instrumento más utilizado. El tiempo para evaluación inicial del efecto varió de 5 a 120 minutos. El haloperidol frecuentemente se usó como control, pero con variaciones en dosis, vía de administración y combinación con lorazepam. Ocho ensayos reportaron monoterapia con benzodiazepinas. Once estudios se controlaron con placebo. Dos estudios ofrecían comparaciones directas entre antipsicóticos de segunda generación. La mayoría de los RCTs se desarrollaron con pacientes psicóticos hospitalizados o en servicios de urgencias psiquiátricas. Once estudios incluyeron pacientes de servicios de urgencias de hospital general; en nueve estudios de loxapina inhalada y olanzapina se incluía a los participantes si presentaban un puntaje total de PANSS-EC mayor a 13 y un puntaje individual mayor a 3 en al menos un reactivo. La mayoría de los estudios incluidos solicitaron consentimiento informado a los participantes, lo que puede implicar un sesgo al no incluir pacientes con agitación sumamente grave.

El inicio de la eficacia se observó a los 15 minutos de la aplicación intramuscular de 10 mg de olanzapina y 10 a 20 mg de ziprasidona. Con 5 mg a 10 mg de haloperidol intramuscular era necesario esperar de 30 a 60 minutos, incluso si se combinaba con 2 mg de lorazepam intramuscular. Para 5.25 mg, 9.75 mg o 15 mg de aripiprazol intramuscular fue necesario esperar de 45 a 60 minutos. El inicio de la eficacia fue más rápido para antipsicóticos de segunda generación que para benzodiazepinas.

El inicio de la eficacia al administrar olanzapina en tabletas o en presentación orodispersable de 10 mg a 20 mg fue de 15 minutos, al igual que para la asenapina sublingual de 10 mg. Para la risperidona vía oral de 2 mg a 6 mg fue de 15 a 30 minutos. Para la loxapina inhalada 10 mg el inicio de la eficacia se presentó de 10 a 20 minutos.

Tres estudios evaluaron el inicio de la eficacia de la vía intravenosa. Un estudio en pacientes con agitación aguda encontró que a 10 minutos de la administración la sedación adecuada se presentó con una diferencia significativa en el grupo que recibió droperidol intravenoso de 5 mg en combinación con midazolam de 5 mg al compararlo con el grupo que recibió monoterapia con olanzapina intravenosa 10 mg o droperidol intravenoso de 10 mg.

Dos estudios compararon directamente antipsicóticos de segunda generación. Un estudio aleatorizado comparó olanzapina intramuscular de 10 mg, olanzapina orodispersable 10 mg, risperidona oral 3 mg y haloperidol intramuscular 7.5 mg en 42 pacientes con agitación aguda psicótica en hospitalización psiquiátrica. La reducción en la agitación fue significativamente mayor en pacientes que recibieron olanzapina en cualquiera de las presentaciones en todas las evaluaciones, desde 15 hasta 90 minutos después.

La evidencia resulta limitada al determinar si un rápido inicio de la eficacia reduce la necesidad de restricción física o el tiempo de estancia en servicios de urgencias.

Los inicios del efecto más rápidos reportados corresponden a administración intravenosa o intramuscular de droperidol (5 a 10 minutos) y loxapina inhalada (10 a 20 minutos), pero el resto de antipsicóticos no contaron con evaluación del efecto antes de 15 minutos lo que impide la comparación. Para haloperidol los efectos se presentaron de 30 a 60 minutos y para aripiprazol de 45 a 60 minutos. En cuanto a la administración oral se observó un inicio del efecto desde la primera evaluación para olanzapina (15 a 120 minutos), risperidona (30 a 120 minutos) y asenapina sublingual (15 minutos). Añadir una benzodiazepina al haloperidol no ofrece una ventaja evidente en cuanto al inicio del efecto. El inicio de la eficacia pareció depender muy poco de la vía de administración. Cabe mencionar que el aripiprazol no es un medicamento de primera línea para el manejo de la agitación aguda.

Discusión

Se estima que una de cada cinco condiciones psiquiátricas en servicios de urgencias corresponde a condiciones de agitación psicomotriz derivadas de un diagnóstico de esquizofrenia. La agitación psicomotriz puede corresponder a un amplio espectro de condiciones médicas descompensadas. Aunque las presentaciones intravenosa e intranasal corresponden a las respuestas con inicio más temprano, la mayoría de los reportes posteriores a la línea basal han encontrado que los resultados de la mayoría de los antipsicóticos se encuentran en los primeros quince minutos posteriores a la primera aplicación. Se ha encontrado que los tiempos de respuesta de la olanzapina y ziprasidona (15-30 min) son superiores a otros antipsicóticos como haloperidol o aripiprazol (45-60 min). Los tiempos de respuesta son similares en olanzapina intramuscular (15-120 min), risperidona (30-120 min) y asenapina sublingual (15 min). Se considera que la mejor estrategia para manejar agitación en urgencias consiste en hacer una evaluación rápida de posibles condiciones médicas desencadenantes, y la primera intervención debe de ser la de escalada verbal en los pacientes que pueden comunicar sus necesidades. La restricción física debe aplicarse sólo cuando existe agitación severa sin posibilidad de recibir medicación.

César Amaury Sánchez Aguilar

Bibliografía

Zun, L. S. (2017). Evidence-based Review of Pharmacotherapy for Acute Agitation. Part 1: Onset of Efficacy. *The Journal of Emergency Medicine*, 54(3), 364-374. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.10.011

Porque tener la línea más **completa** de **antipsicóticos** es una gran idea.

acudopik[®]
olanzapina

Limbik[®]
Risperidona

RAYAR[®]
Quetiapina

Clopsine[®]
Clozapina

Pontiride[®]
Sulpirida

Antredamin[®]
Aripiprazol

Haloperil[®]
Haloperidol

Leptopsique[®]
Perfenazina



RAYAR[®]
Quetiapina

el antipsicótico
que estabiliza el **afecto**

PRESENTACIONES¹



25 mg 30 tabletas



100 mg 30 tabletas