



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

Pedro Sánchez Gómez, Amaia Ortiz de Zarate San Agustín, Aitziber Ibis González, María Ángeles Ruiz de Azua Velasco, Edorta Elizagarate Zabala.

edorta.elizagarate@gmail.com

RESUMEN

Esta presentación no trata de procurar un algoritmo completo para el manejo psicofarmacológico de la agitación. Tampoco pretende ser un tratado de los psicofármacos empleados para esta condición. Pretende proporcionar unos principios generales que guíen al clínico en la selección del tratamiento óptimo en cada momento.

Antes de empezar es necesario señalar una serie de particularidades que presentan los pacientes del Hospital Psiquiátrico de Álava y que condicionan claramente la selección del fármaco a emplear. Estas condiciones no se mencionan en ninguna de las guías clínicas vigentes y nunca deben ser olvidados:

- Los pacientes suelen estar medicados, con fármacos en estado estacionario y, ocasionalmente con dosis altas, con antipsicóticos, benzodiazepinas, anticonvulsivantes y otros psicofármacos. En consecuencia habrá que cuidar especialmente la aparición de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas así como problemas de tolerabilidad cardíacos y de otro tipo.
- La edad de los pacientes tiende a ser media-elevada. Hay por ello comorbilidad médica que deberá ser tenida en cuenta, ya que los efectos adversos de cada clase de psicofármacos puede empeorar alguna condición médica preexistente. Esto obliga a planificar con celo los cuidados médicos y de enfermería de pacientes con condiciones médicas coexistentes.
- Los pacientes del Hospital Psiquiátrico de Álava suelen estar caracterizados por la obesidad, en algunos casos grave. La administración de fármacos intramusculares en estos pacientes suele depositar la medicación activa no en el tejido intramuscular, sino en el panículo adiposo donde la liberación es siempre errática e impredecible. En estos pacientes se observan respuestas retardadas que incitan a la repetición de las dosis y una presencia posterior excesiva del fármaco. Es lo que, de manera impropia, se llama *acumulación*. Por ello deberá emplearse las agujas apropiadas para cada paciente o en localizaciones que aseguren el depósito muscular del fármaco.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA SELECCIÓN DEL MEJOR FÁRMACO PARA EL CONTROL DE LA AGITACIÓN EN EL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO DE ÁLAVA

- El objetivo principal debe ser calmar al paciente, conseguir su tranquilización.
- La sedación debe ser considerada siempre como un efecto adverso y, en consecuencia, evitable.
- Considerar las preferencias del paciente.
- En estadios iniciales de la agitación optar por formulaciones orales.
- En estadios más avanzados, falta de colaboración o necesidad de un rápido inicio de acción, optar por formulaciones intramusculares.
- Optar por la monoterapia y considerar alternar distintas familias de psicofármacos ante la falta de respuesta.
- Optar por antipsicóticos atípicos tanto en sus formulaciones orales como intramusculares.
- Escoger antipsicóticos clásicos cuando las medidas anteriores hayan fallado.

Las recomendaciones para nuestro hospital han sido concluidas a partir de la revisión de las guías clínicas vigentes.

Éstas son recomendaciones generales que, en ninguna manera, van a cubrir todas las posibles situaciones que se dan en el Hospital Psiquiátrico de Álava. En los casos en que estas recomendaciones sean insuficientes habrá que recurrir a otras opciones cuya elección descansará en el grado de evidencia empírica y la experiencia clínica personal y siempre ajustándose a los principios reguladores de la Lex Artis.

GUÍAS CLÍNICAS DEL MANEJO DE LA AGITACIÓN RECOMENDADAS

- Michael H Allen: **Treatment of behavioral emergencies**. Se trata de una guía muy completa y de fácil manejo. Extensa. Emplea un método similar al Delphi para conseguir consensos entre expertos. Atiende además condiciones particulares que suelen generar dudas a la hora de seleccionar el medicamento más apropiado. Su mayor inconveniente es la falta de actualización (editada en el año 2001).
- Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP). **Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus**. Es una muy extensa y actualizada revisión sobre varios aspectos relacionados con la agitación en psiquiatría, y de manera especial, sobre los estudios farmacológicos. Recomendada para alguien que quiera profundizar en el grado de evidencia para cada fármaco en concreto. Sin embargo no es operativa a la hora de emitir recomendaciones o algoritmos de uso de fármacos y menos para una rápida consulta en el caso de tener que tomar una decisión urgente.
- Vieta E et al. **Protocol for the management of patients with psychomotor agitation**. Esta guía es útil y aplicable ya que ha sido diseñada a manera de algoritmos

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

intentado cubrir todas las posibilidades del paciente agitado en el hospital general. Está orientada a ordenar la aplicación y disminuir el número de intervenciones coercitivas que se realizan en estas situaciones. Sus recomendaciones son claras, breves y de rápido acceso. Su inconveniente es que está muy orientado para el hospital general.

- Wilson MP et al. **The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup.** Esta guía es probablemente la más influyente de todas las publicadas hasta el momento. Representa la posición de la Asociación Americana de Psiquiatría de Emergencias, establecido a través de un grupo de trabajo reunido en los años 2010 y 2011. Está orientada a cubrir todas las eventualidades relacionadas con la agitación que aparecen en un hospital general. Es sencilla, de rápido acceso a la información, con unos algoritmos de fácil comprensión.

PRINCIPIOS SUBYACENTES A LAS RECOMENDACIONES PROPUESTAS

Priorizar la tranquilización sobre la sedación (calmar sobre sedar)

El DEL define *tranquilizar* como "el acto o efecto de poner tranquilo, sosegar a algo o a alguien". El término *sedación* es definido en el mismo diccionario como "el acto o efecto de apaciguar, calmar o sosegar a algo o a alguien". Como se puede apreciar son sinónimos. Este solapamiento semántico se produce en los diccionarios médicos y psicológicos tanto en español como en lengua inglesa. Esta confusión terminológica es contraproducente en la medida que genera una confusión de conceptos también en el clínico y, lo que es peor, con consecuencias terapéuticas en el paciente.

Sin embargo, en la práctica clínica real sí diferenciamos ambos términos. Si bien reservamos el término calmar o tranquilizar para la acepción original, tendemos a reservar el término sedación para aquella situación inducida por fármacos que actúan en el SNC y que producen una disminución parcial o total del nivel de conciencia que se manifiesta comportamentalmente como un deterioro en la capacidad atencional del individuo. De manera impropia suele denominarse en nuestro medio a este fenómeno como *impregnación*. La imprecisión de este término, y las consecuencias en las decisiones terapéuticas que esta imprecisión tiene hacen recomendable emplear el término *sedación* en exclusiva para estas situaciones.

Esta situación no tiene nada que ver con el sueño fisiológico ya sea en lo comportamental ni en los registros electrofisiológicos. Supone además una situación de alto riesgo para quien la padece pues está expuesto a riesgos exteriores sin posibilidad de defensa y los reflejos fisiológicos se atenúan o desaparecen apareciendo situaciones de aspiración, depresión del centro respiratorio, asfixia mecánica por posturas anómalas o lesiones y úlceras por presión. La sedación es un efecto adverso de numerosos fármacos y, como todo efecto adverso, es una situación indeseable y evitable en la medida de las posibilidades.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

Sin embargo en la práctica psiquiátrica empleamos un efecto adverso como es la sedación con finalidad terapéutica. Esto se ha dado tradicionalmente en el manejo terapéutico de la agitación. Generar iatrogenia con finalidades terapéuticas puede ser eficaz a la hora de reducir la agitación pero conlleva un aumento de riesgos para el paciente que hace que esta práctica deba ser considerada como arriesgada y desplazada a una última posición entre las posibilidades terapéuticas.

En consecuencia, en primera línea del manejo de la agitación, se debe dar prioridad a la selección de fármacos que calmen con una mínima probabilidad de inducir sedación.

Las variables fundamentales a tener en cuenta en el manejo de la agitación

El manejo de la agitación comparte con el resto de la terapéutica psiquiátrica una variable fundamental que orienta a los clínicos en la selección del fármaco: la eficacia. Pero, a diferencia del resto de condiciones psiquiátricas, hay una segunda variable tan importante como la primera que es la rapidez de acción.

Así, presentando a manera de ecuación la probabilidad de que un fármaco sea escogido por el clínico sería: $\text{Fármaco ideal} = \text{Eficacia} / \text{Tiempo de inicio de acción}$. De esta manera el fármaco ideal sería aquel que reúne las condiciones de máxima eficacia y mínimo tiempo de acción. Sin embargo hay una tercera variable que es a veces olvidada y que aquí requerimos destacar: la probabilidad de inducir efectos adversos. De esta manera, el fármaco ideal sumaría a las condiciones anteriores una baja probabilidad de inducir efectos adversos graves. Quedaría entonces la ecuación de la siguiente manera:

$$\text{Fármaco ideal} = \text{Eficacia} / (\text{Tiempo de inicio de acción} \times \text{Efectos adversos})$$

La eficacia de los fármacos en el control de la agitación

Entendemos eficacia como la capacidad de inducir una rápida tranquilización en el paciente agitado sin generar sedación.

Desafortunadamente son pocos los ensayos clínicos disponibles que nos permitan concluir qué fármacos son los más eficaces. Aún menos los ensayos comparativos entre los distintos agentes disponibles.

El estudio científico de la farmacología de la agitación es tremendamente problemático. Entre los factores que contribuyen a que una persona transite de un estado de agitación a otro de calma influyen numerosos factores y, de entre ellos, el farmacológico es uno de los menos potentes. Por ello cualquier estudio que quiera determinar el efecto real de un fármaco en la sedación debe controlar todos estos factores psicológicos, sociológicos y ambientales que son determinantes en el proceso de tranquilización del paciente agitado. Solo el ensayo clínico randomizado y doble-ciego es capaz de hacer esto. Pero este diseño de estudio es muy complicado metodológicamente y costoso económicamente de realizar. De ahí la ausencia de estudios al respecto.

La mayor parte de la información procede de estudios abiertos, u observacionales o de muestras de tamaño reducido. A partir de ellos apreciamos que las diferencias de eficacia

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

entre los distintos agentes examinados, de existir, tiende a mostrar un tamaño del efecto reducido. Si realmente existiera algún fármaco que destacara por encima de los demás en eficacia, esto sería una señal biológica que lo haría destacar en la maraña de estudios metodológicamente pobres. No es el caso. Los fármacos parecen más bien diferenciarse entre ellos por su perfil de efectos adversos y, en segundo lugar, por el inicio de acción de sus efectos calmantes.

La rapidez de acción de los fármacos en el control de la agitación

Esta variable es clave a la hora de seleccionar un fármaco. Sin embargo sigue habiendo una sorprendente escasez de estudios que hayan tomado este factor como variable principal en su investigación.

Para el control de la agitación disponemos en España de cuatro vías principales de administración: oral, intramuscular, sublingual e inhalada. Habría que añadir una cuarta que es la cutánea ya que existen estudios marginales que apuntan a la eficacia de los parches cutáneos de nicotina como medio para reducir la agitación en pacientes fumadores. Este último asunto será tratado en el protocolo de tabaquismo de nuestro hospital.

Al no haber estudios comparativos sobre la velocidad de inicio de acción sobre las distintas formulaciones, tenemos que basarnos en variables indirectas como son la velocidad de adquisición de las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) en las distintas formulaciones. En la tabla XIX se comparan las Tmax de las formulaciones intramusculares, orales e inhaladas.

Tabla XIX: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima para distintos fármacos

	Oral	Intramuscular	Inhalada
Haloperidol	2-6 h	20 min	-
Olanzapina	6 h	15-45 min	-
Aripiprazol	3-5 h	30 min	-
Loxapina	-	-	2 min
Risperidona	1-2 h	-	-

Como se puede ver en la tabla XIX algunas vías de administración son más rápidas que otras. Sin que extrañe en absoluto es la vía inhalada la que alcanza los niveles plasmáticos máximos con mayor velocidad. Se sigue de la intramuscular y en último lugar queda la vía oral.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

Menos datos se pueden ofrecer sobre la rapidez acción de sus efectos clínicos sobre la agitación. De manera orientativa se ofrecen algunos datos en la tabla XX agrupando a los fármacos en familias.

Tabla XX: Velocidad de inicio de acción y velocidad de concentraciones plasmáticas máximas para las distintas familias de psicofármacos.

	Ruta de administración	T max	Máximo efecto clínico
APS clásicos	Intramuscular	20 min	30-60 min
APS atípicos	Intramuscular	15-30 min	15-45 min
Benzodiacepinas	Intramuscular	15-30 min	15-45 min
Antipsicóticos	Oral	40-60 min	45-60 min

Como se puede apreciar en la tabla XX existe un retraso entre el momento el que se alcanza la concentración plasmática máxima y el máximo efecto clínico esperable. En cualquier caso, las formulaciones intramusculares siguen siendo más rápidas que las orales.

¿Una formulación oral o una intramuscular?

La elección de una u otra formulación dependerá de varios factores y variables presentes en el momento de la agitación.

Si lo que se pretende es un rápido inicio de acción serán las formulaciones intramusculares las de elección. Si lo que se pretende es una mayor tolerabilidad y seguridad son sin duda las formulaciones orales las indicadas.

Hay que tener en cuenta que las formulaciones intramusculares son percibidas con suspicacia por parte de los pacientes cuando no con franco rechazo. Experiencias previas desagradables coincidentes con el uso de estas formulaciones en el pasado suelen justificar su general actitud de rechazo hacia las mismas. Comunicar a un paciente agitado que se le va a administrar una medicación intramuscular habitualmente rompe cualquier relación de alianza que se haya establecido antes y rompe cualquier efecto de los intentos previos de desactivación verbal. Por ello, salvo en casos en la aceptación activa de estas formulaciones por parte del paciente, o cuando ya cualquier intento de alianza con el paciente ha quedado completamente roto, las formulaciones orales suelen tener preferencia sobre las intramusculares.

Por otro lado nunca debe olvidarse que las formulaciones intramusculares aumentan el riesgo de efectos adversos. Los antipsicóticos clásicos, y sobre todo las benzodiazepinas, pierden en parte la seguridad que muestran en sus formulaciones orales al pasar a ser administradas por la vía intramuscular. Por ello el empleo de medicación intramuscular obliga a aumentar la

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

vigilancia sobre el paciente y diseñar un plan de cuidados médicos y de enfermería para los minutos-horas tras la administración intramuscular.

Las vías especiales: sublingual, inhalada, intravenosa y formulaciones bucodispersables y en solución

Durante las últimas dos décadas se han popularizado diversas formulaciones que han intentado bien acelerar el tiempo de los efectos clínicos, bien mejorar el cumplimiento con el tratamiento en unos pacientes caracterizados por la conducta opuesta.

La vía sublingual solo ha sido estudiada para la asenapina. Ningún otro fármaco ha demostrado que, administrado por esta vía, acelere su absorción. Colocar bajo la lengua del paciente un comprimido de un antipsicótico o una benzodiazepina no acelera, en absoluto, su absorción que sigue siendo digestiva a medida que el comprimido se va disolviendo en la boca. Por el contrario puede ser contraproducente ya que el paciente aprovechará el largo tiempo que estará en su boca para expelerlo. Tiene exclusivamente un efecto placebo en pacientes colaboradores. En el caso de la asenapina, la administración sublingual es la única posible. Tiene el mismo problema en el paciente no colaborador: la posibilidad de incumplimiento aumentada.

La vía inhalada tiene la ventaja de su rapidísima, casi instantánea, absorción que es realizada a nivel alveolar y el fármaco llega a su diana en el SNC en pocos segundos. Solo ha sido probada con un antipsicótico clásico, la loxapina, pero no está disponible en nuestro hospital. Tiene la ventaja de una mejor aceptación que la vía intramuscular por el paciente y, especialmente, su rápida bio-disponibilidad. Posteriormente se comentará algo más sobre la loxapina inhalada.

La vía intravenosa suele ser la empleada en las unidades de cuidados intensivos e, imprudentemente, en algunos otros centros clínicos. Bajo ningún concepto (salvo circunstancias extremas) debe ser empleada en el Hospital Psiquiátrico de Álava. Los riesgos vitales que conllevan para el paciente son inaceptables salvo que se procuren medios de monitorización y vigilancia permanente. Así por ejemplo el riesgo más grave y probable de la administración endovenosa de benzodiazepinas es la depresión del centro respiratorio. En el caso del haloperidol son las anomalías en la conducción cardíaca que pueden resultar en prolongaciones del QT y torsadas de puntas. Este riesgo aumenta si el paciente ya está en tratamiento de mantenimiento con otros fármacos antipsicóticos. La FDA emitió una alerta en este sentido en 2007 advirtiendo de los riesgos del haloperidol endovenoso al haber detectado una generalización de su uso de manera *off-label*. Por todo ello, si unas circunstancias excepcionales justificaran el empleo de esta vía el paciente deberá estar permanente monitorizado en relación a sus constantes vitales, incluida monitorización ECG, con vigilancia constante de personal médico o de enfermería y con los instrumentos necesarios para resolver cualquier evento grave. Se deberá avisar al 112 para traslado al HUA mediante UVI móvil.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

Las formulaciones bucodispersables o en solución líquida de los antipsicóticos fueron comercializadas con la intención de atender situaciones en las que había serias dudas de que los pacientes cumplieran rigurosamente con la toma de las medicaciones orales en las unidades de hospitalización. Con el tiempo se generalizó el uso de la olanzapina bucodispersable para pacientes agitados por su fácil administración y buena aceptación por los pacientes. Sin embargo, esta formulación no aumenta su potencia ni tampoco la velocidad de inicio de su acción clínica. La formulación bucodispersable o la solución aumenta, además, las garantías de que el paciente no expela la medicación desde su boca.

¿Antipsicóticos clásicos o atípicos?

Todas las guías clínicas actuales de manejo de la agitación recomiendan el empleo de antipsicóticos atípicos como de primera elección. ¿Cuál es la base para esta recomendación?

Las recientes revisiones de los ensayos clínicos que estudiaban la eficacia comparada de las formulaciones IM de haloperidol, ziprasidona, aripiprazol y olanzapina apuntan a una eficacia similar de todas estas moléculas (Bosanac P et al, 2013). Estos resultados se han replicado incluso cuando se han introducido más fármacos en la comparación como el lorazepam IM (Citrome, 2007). Según este autor, aunque ziprasidona y olanzapina son discretamente inferiores en eficacia al haloperidol o al aripiprazol, las diferencias entre los tamaños del efecto no son lo suficientemente grandes como para generar recomendaciones en favor de uno u otro fármaco.

Como consecuencia de esta eficacia similar de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos, y de una clara mejor tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos en relación con los clásicos, las guías clínicas coinciden a la hora de recomendar la preeminencia de los primeros sobre los segundos.

Seguramente chocará observar estos resultados en los que todos los antipsicóticos son igualmente eficaces en el control de la agitación. La experiencia clínica apunta a que haloperidol y ziprasidona no son equipotentes. Sin embargo esto es consecuencia de las limitaciones metodológicas del empleo del diseño de ensayo clínico en el estudio de fármacos para el control de la agitación en psiquiatría y que ha sido citado anteriormente. Estos ensayos clínicos de registro nacen con una pobre validez externa y los resultados que obtienen raramente se replican en los pacientes que se manejan en la práctica clínica de nuestro medio.

LOS ANTIPSICÓTICOS EN EL CONTROL DE LA AGITACIÓN

Antipsicóticos clásicos

Los antipsicóticos clásicos o de primera generación han sido y siguen siendo los agentes más empleados en el control de la agitación del paciente con enfermedad mental. De todos ellos el haloperidol es el que acumula mayor grado de evidencia y es el *patrón oro* empleado en los ensayos clínicos de cualquier nuevo fármaco que quiera ser aprobado para su uso en agitación.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

Sin embargo, y a pesar de su empleo generalizado a nivel mundial, una reciente revisión sistemática realizada por la Colaboración Cochrane (Pawney et al, 2012) desaconseja su empleo como fármaco de primera línea. Aunque eficaz, sus efectos adversos lo sitúan en posición de desventaja en relación con el resto de antipsicóticos de segunda generación. Esto se aplica tanto a la administración oral como intramuscular. Según esta revisión, la adición de una benzodiazepina al haloperidol no mejora ni su eficacia ni su tolerabilidad. Concluyen los autores que el haloperidol puede ser una solución fundamental en situaciones de falta de otras alternativas. Cuando éstas existen, el empleo del haloperidol como fármaco de primera elección en el paciente psicótico agitado puede ser considerado inapropiado.

El acetato de zuclopentixol es un fármaco de vida media más larga que otras formulaciones intramusculares y puede ser útil en situaciones en que se prevea una larga duración del estado de agitación. Su inconveniente es que su inicio de acción se retrasa en relación a los otros fármacos por lo que puede no ser la mejor opción para el paciente agitado intensamente. Su larga vida media asegura un menor número de administraciones comparado con el resto de antipsicóticos. Tiene problemas de tolerabilidad relacionados con la emergencia de síntomas extrapiramidales, fluctuaciones de la TA y la FC y disminución del nivel de conciencia (sedación). Por ello en caso de empleo se deberán planificar los cuidados médicos y de enfermería de acuerdo con estos riesgos.

La levomepromazina es un fármaco que ha sido ampliamente empleado en nuestro medio especialmente en su formulación intramuscular. Sin embargo es una medicación con claros problemas de tolerabilidad y seguridad al inducir cambios en la FC y la TA, el ritmo cardíaco e inducir estados de sedación intensos. Por ello se desaconseja su uso como fármaco de primera línea, nunca cuando hay una intoxicación de sustancias o en paciente con condiciones médicas coexistentes graves. Es imprescindible una estrecha monitorización del paciente tras la administración de esta medicación y la correcta planificación de los cuidados médicos y de enfermería.

Una novedad, relativa, en el campo de los antipsicóticos clásicos ha sido la introducción de la loxapina inhalada para el control de la agitación leve-moderada. Este fármaco no está disponible en nuestro hospital. Su particular vía de administración permite el acceso del antipsicótico al SNC en segundos. Un reciente ensayo clínico (San L, 2017) ha demostrado un inicio de acción más rápido en el caso de la loxapina inhalada que en el aripiprazol intramuscular. En un estudio observacional realizado en nuestro hospital con esta molécula en pacientes con agitación moderada-grave el fármaco demostró ser eficaz y precoz en la resolución de los estados de agitación (datos no publicados). Su eficacia parece mayor en los estados incipientes de agitación frenando la escalada hacia estadios más graves. Debe ser empleado con precaución en pacientes con patología respiratoria y evitarlo en pacientes con procesos respiratorios agudos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

Antipsicóticos atípicos

De todos los antipsicóticos atípicos probados en el manejo de la agitación, es la olanzapina la que acumula el mayor número de estudios, tanto en su formulación oral como intramuscular.

La eficacia y seguridad de la olanzapina oral ha sido señalada en numerosos estudios hasta el punto de sugerir que sea empleada como un fármaco de primera línea en los pacientes con estadios de agitación leve-moderados y que colaboren con la toma de medicación oral (Garriga M et al, 2016). Sus efectos adversos de tipo metabólico no tienen importancia cuando es administrada como fármaco puntual para el control de la agitación. Otros antipsicóticos orales que han sido empleados con resultados positivos han sido la risperidona, el aripiprazol y la quetiapina.

En nuestro hospital se disponen de formulaciones intramusculares para olanzapina, aripiprazol y ziprasidona. De ellas, la que reúne mayor número de estudios señalando su eficacia es la olanzapina seguida del aripiprazol. Una revisión comparativa de tamaños del efecto realizada por Citrome en 2007 apuntó a una mayor eficacia del aripiprazol en relación con la olanzapina, pero estas diferencias entre tamaños del efecto no parecen ser clínicamente importantes. En cualquier caso los tres antipsicóticos atípicos son eficaces, como el haloperidol, en el control de la agitación.

Es importante subrayar que la olanzapina intramuscular nunca debe ser administrada conjuntamente con benzodiacepinas por el riesgo de potenciación de sus efectos sedativos.

LAS BENZODIACEPINAS EN EL CONTROL DE LA AGITACIÓN

Las benzodiacepinas tanto orales como intramusculares han sido también empleadas tradicionalmente en el control de la agitación. Su empleo en práctica clínica es generalizado y hay confianza en su eficacia en su formulación oral, especialmente en los estados de agitación leve-moderados. Sin embargo no hay ensayos clínicos en la literatura que avalen su eficacia administradas oralmente y en monoterapia (Garriga et al, 2016). Hay estudios que han investigado su eficacia pero administradas en combinación con antipsicóticos.

Las benzodiacepinas orales tienen la ventaja de ser fármacos habitualmente bien aceptados por los pacientes. Carecen de ese efecto resaca desagradable y disfórico que suelen poseer los antipsicóticos, especialmente los clásicos. Son medicamentos relativamente seguros. Solo exigen particular precaución en los pacientes geriátricos donde son inductoras de estados confesionales, en pacientes con patología respiratoria grave al contribuir a deprimir el centro respiratorio y en personas cuya agitación se debe a la acción de sustancias depresoras del SNC al potenciar sus efectos depresores.

En relación con su formulación intramuscular sí hay mayor grado de evidencia aunque restringida a dos moléculas: lorazepam y midazolam. Lorazepam, la benzodiazepina con mayor número de estudios y cuya administración IM es recomendada en numerosas guías como fármaco de elección para la agitación grave, no está disponible en España. En relación con el

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGITACIÓN

midazolam IM, existen pocas evidencias y en un estudio en que fue comparado con droperidol IM, el midazolam demostró una menor potencia que este último.

Las benzodiacepinas que disponemos en nuestro hospital para uso IM (clozapato dipotásico y diazepam) son medicamentos cuya eficacia y seguridad no ha sido ensayada. Presentan además una absorción que es siempre errática. Este hecho se refuerza además porque, en la mayor parte de la administración, se deposita en tejido adiposo y no intramuscular. El resultado es que su inicio de acción, la duración de sus efectos, y la intensidad de los posibles efectos adversos son siempre imprevisibles. Si se añade el hecho de que una administración intramuscular de benzodiacepinas hace que éstas pierdan parte de la seguridad que muestran en sus presentaciones orales, todo ello hace no recomendar a las benzodiacepinas IM como fármacos de primera línea en el manejo de la agitación. Su uso tiene sentido en pacientes con gran gravedad de su estado de agitación, no colaborador con la medicación oral y para quienes otras alternativas intramusculares no han sido suficientemente efectivas. Teniendo en cuenta sus perfil de efectos adversos, una vez administradas, deberán planificarse los cuidados médicos y de enfermería proporcionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen MH et al. Treatment of behavioral emergencies. A Postgraduate Medicine Special Report. Mayo 2001.
2. Bosanac P, Hollander Y, Castle D. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australasian Psychiatry*, 2013; 0: 1-9.
3. Citrome L. Comparison of Intramuscular Ziprasidone, Olanzapine, or Aripiprazole for Agitation: A Quantitative Review of Efficacy and Safety. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68: 1876-85.
4. Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11:CD009377. doi: 10.1002/14651858.CD009377.pub2.
5. San L et al. PLACID: A Randomized Trial of Inhaled Loxapine Versus IM Aripiprazole in Acutely Agitated Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder. Póster presentado en la Reunión de la APA, San Diego, mayo 2017.
6. Vieta E et al. Protocol for the management of patients with psychomotor agitation. *BMC Psychiatry*, 2017; 17: 328.
7. Wilson MP et al. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *Western J Emergency Medicine*, 2012; 13: 26-34.
8. WFSBP. Garriga M et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2016. Vol. 17, no. 2, 86-128.