



La verdadera efectividad de la mono y la politerapia antipsicótica en 1543 pacientes estudiados en la fase aguda de la esquizofrenia

► En el tratamiento de la esquizofrenia con fármacos antipsicóticos, la monoterapia es óptima en caso de ser efectiva y bien tolerada; sin embargo, no todos los pacientes responden al antipsicótico inicial. Diversos estudios han reportado tasas de respuesta iniciales que fluctúan entre 40 y 90%; si el paciente no responde al fármaco inicial, es común cambiarlo a un segundo antipsicótico. En la práctica clínica, las tasas de respuesta a un primer o segundo fármaco en pacientes que cursan con una fase aguda de esquizofrenia son poco claras.

En caso de que el paciente no responda a ninguno de estos dos fármacos, la clozapina es el único antipsicótico que ha demostrado eficacia; sin embargo, su manejo resulta difícil y en muchos casos se relaciona con la aparición de agranulocitosis. Por lo anterior, es necesario evaluar otras opciones de tratamiento; se ha intentado combinar antipsicóticos en caso de no haber respuesta a la monoterapia, pero existe aún poca evidencia de dicha práctica.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la proporción de pacientes con esquizofrenia que responden a un primer o segundo antipsicótico, así como evaluar la tasa de respuesta ante la combinación de antipsicóticos.

Se trata de un estudio naturalístico, llevado a cabo en 11 unidades de urgencias psiquiátricas, por un periodo de un año. La mayor parte de los pacientes fueron ingresados involuntariamente por alteraciones conductuales que les ponían en riesgo a ellos mismos o a otros, secundarias al inicio agudo o a la exacerbación de la esquizofrenia u otro trastorno psicótico (DSM-5). Se dio seguimiento al paciente durante tres meses posteriores al ingreso hospitalario.

Siguiendo las guías "Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12th ed" y "NICE", los psiquiatras participantes iniciaron el tratamiento con un fármaco antipsicótico. En caso de ausencia de respuesta después de dos semanas, se indicó un cambio del medicamento y si nuevamente se presentaban una falta o ausencia de respuesta, se indicó la combinación de antipsicóticos.

Se incluyó a 1543 pacientes; no se observaron diferencias significativas en cuando a sexo y edad. La mayoría de ellos (80.1%) fue ingresado de forma involuntaria con el diagnóstico de es-

quizofrenia (87.6%); 12.3% cursaba con un primer episodio, mientras que la tasa de recaída, a pesar de buen apego a tratamiento, fue de 41.5%. Únicamente 7.1% de la muestra presentó dependencia a sustancias adictivas como comorbilidad psiquiátrica.

En cuanto a los antipsicóticos prescritos de forma inicial, la risperidona fue la más frecuente (30%), seguida del aripiprazol (18.7%), la olanzapina (18.1%) y la paliperidona (8.4%).

El número de respondedores a los antipsicóticos prescritos de forma inicial y secundaria fue de 660 (42.8%) y 243 (15.7%), respectivamente; de los pacientes que cursaban el primer episodio de esquizofrenia, 84.2% respondió a alguna de estas estrategias. Entre los no respondedores, 59 pacientes recibieron un tercer antipsicótico como monoterapia, con respuesta del 3.6%.

El resto de los pacientes recibió tratamiento combinado; de estos, 89.8% puntuó ≤ 3 en la Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (CGI-I) (de "levemente mejor" a "mucho mejor") y 10.2% puntuó ≥ 4 (de "sin cambio" a "mucho peor"). Las tasas de respuesta de acuerdo a la estrategia de combinación no mostraron diferencias significativas.

Doce pacientes recibieron dosis del medicamento mayores a las aprobadas, 58.3% puntuó ≤ 3 en la CGI-I. De estos, 10 se encontraban bajo tratamiento con el antipsicótico inicial y dos se encontraban ya recibiendo el fármaco prescrito de modo secundario; no se encontraron diferencias significativas en las tasas de respuesta (50 vs. 27.5%, respectivamente).

Además, 167 pacientes recibieron terapia electro convulsiva (TEC) durante los tres meses posteriores a la hospitalización; de estos, 95.8% puntuó ≤ 3 en la CGI-I; y 33 pacientes iniciaron tratamiento con antipsicóticos de acción prolongada, de los cuales 83.3% puntuó ≤ 3 en la CGI-I.

En relación a los efectos adversos, 42.4% de los pacientes presentó aumento de peso al egreso o tres meses posteriores a la hospitalización. Las tasas de cambio de valores normales a hiperglicemia, hipercolesterolemia LDL e hipertrigliceridemia en este periodo de tiempo fueron de 3.2, 7.5 y 13.1%, respectivamente. La tasa de cambio de valores normales a hiperprolactinemia fue de 6.2%. Ningún paciente presentó prolongación del QT ≥ 500 ms. La tasa de cambio de ausencia de síntomas extrapiramidales a presencia de los mismos fue de 7.3%. En los casos de combinación de antipsicóticos, los pacientes no presentaron efectos adversos con mayor frecuencia que el resto de ellos.

En este estudio, 58.5% de los participantes respondió al tratamiento con un primer o segundo antipsicótico. Aunque dicha tasa es menor a las previamente reportadas se considera válida debido al pequeño porcentaje de pacientes con un primer

episodio incluidos. En este estudio el tratamiento con una combinación de antipsicóticos se inició posteriormente a la ausencia de la respuesta a la monoterapia con dos antipsicóticos diferentes, lo cual sugiere que existen pacientes que requieren esta estrategia durante las fases agudas del trastorno. La tasa de respuesta fue de 37.7%, ésta es mayor a la reportada previamente, probablemente debido a que los pacientes incluidos fueron meramente emergencias psiquiátricas con síntomas y psicopatología severa, y a que el uso de la clozapina en el Japón es relativamente bajo por el riesgo de presentar efectos hematológicos secundarios. Cabe mencionar que la tasa de respuesta ante esta estrategia fue mayor a la observada con el tratamiento con clozapina (89.8 vs. 40%).

En relación a la incidencia de efectos adversos se observó lo siguiente:

Efecto adverso	Clozapina	Combinación de antipsicóticos
Aumento de peso	5-35%	36.5%
Hiperglicemia	14.3%	3.1%
Hiperlipemia	12.9%	
Hipertrigliceridemia		12.7%
Hipercolesterolemia LDL		3.6%
Hiperprolactinemia	0%	10%

No se reportan diferencias significativas en la prevalencia de prolongación del trazo QTc después de 18 semanas de tratamiento con clozapina; mientras que se observó un QTc \geq 450ms y \geq 500ms en .6% y 0% de los pacientes que recibieron combinación de antipsicóticos, respectivamente. Considerando la posibilidad de aparición de efectos adversos serios relacionados con el uso de clozapina (agranulocitosis, nefritis intersticial, miocarditis / pericarditis y obstrucción intestinal/

íleo paralítico), la combinación de antipsicóticos podría considerarse más segura que el primer medicamento en la fase aguda de la enfermedad.

Considerando los efectos a largo plazo, se ha reportado que en los pacientes que cambian de poli a monoterapia, diferente a la clozapina, se observan beneficios en cuanto a la aparición de efectos adversos, pero puede haber exacerbación de la sintomatología. Aquellos que cambian de poli a monoterapia con clozapina o un antipsicótico inyectable de acción prolongada, no muestran diferencias en cuanto a la sintomatología o a los efectos secundarios en comparación con el grupo que permanece con la combinación de antipsicóticos. Asimismo, según estudios de cohorte, el tiempo que tarda un paciente con esquizofrenia crónica en suspender el tratamiento por cualquier motivo es significativamente mayor en los grupos de pacientes que reciben monoterapia con antipsicóticos de acción prolongada, en comparación con aquellos que reciben politerapia (oral o inyectable). Podría entonces ser benéfico cambiar el tratamiento de poli a monoterapia con clozapina o a un antipsicótico inyectable de acción prolongada antes de la fase crónica de la enfermedad.

Podemos concluir que a pesar de que la clozapina es el único tratamiento con eficacia establecida en aquellos pacientes que durante la fase aguda no responden al tratamiento con un primer y segundo antipsicótico, la politerapia es una opción eficaz y bien tolerada.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

Hatta K, Hasegawa H, Imai A et al.: Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*, 2019 Feb;40:82-87. doi: 10.1016/j.ajp.2019.02.005