



Asociación de polifarmacia antipsicótica vs monoterapia con rehospitalización psiquiátrica en adultos con esquizofrenia

► Este estudio busca responder al dilema de la justificación, eficacia y seguridad de la polifarmacia antipsicótica, ya que aun cuando existe un número considerable de ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis sobre el tema, los resultados revelan evidencia de calidad variable y con resultados inconsistentes. A pesar de que las guías clínicas recomiendan evitar la polifarmacia antipsicótica, hasta 30% de los pacientes con esquizofrenia se encuentran recibiendo más de un antipsicótico de forma simultánea. La gran mayoría de los estudios sobre el tema consisten en ensayos clínicos aleatorizados centrados en la reducción de síntomas a corto plazo.

En el estudio los autores recurren a un acercamiento observacional estudiando la respuesta al tratamiento a largo plazo en una cohorte poblacional finlandesa. Tomaron registros de todos los pacientes con esquizofrenia atendidos de forma intrahospitalaria en el periodo de 1972-2015 ($n = 62250$, 50.2% hombres, edad media 45.6 años, seguidos por 20 años). Se obtuvieron datos de registros de altas hospitalizarias y datos de registros de prescripción.

Los autores realizaron el análisis en una cohorte prevalente constituida por la totalidad de los casos, así como una cohorte incidente constituida por individuos hospitalizados por primera vez entre 1996 y 2014 ($n = 23499$) que no habían utilizado antipsicóticos durante al menos un año antes de la hospitalización ($n = 8719$).

El seguimiento de la cohorte prevalente se inició en enero de 1996 y finalizó con la muerte del paciente o en diciembre 31 de 2015. Se analizaron los datos entre abril y junio de 2018. El estudio contó con la aprobación del Instituto Nacional de Salud de Finlandia; al ser un estudio de registros no se requirió de consentimiento informado. Recurrieron a un análisis intra individuos en el cual cada paciente sirvió como su propio control, en adición al análisis inter individuo; el diseño intra individuo se basa en la comparación de diferentes periodos de tiempo en la misma persona. La variable principal fue el riesgo de hospitalización. Se incluyeron las covariables: orden de exposición al antipsicótico, tiempo desde el ingreso a la cohorte, uso de otros psicotrópicos. Los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox tradicionales se ajustaron para sexo, edad de ingreso a la cohorte, año de ingreso a la cohorte, tiempo

desde el diagnóstico, número de hospitalizaciones previas, comorbilidades y uso de sustancias adictivas.

La medición principal fue el cociente de riesgo (Hazard ratio, HR) para rehospitalización psiquiátrica durante el uso de polifarmacia vs monoterapia en el mismo individuo. Se realizó una regresión de Cox para todos los resultados. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < .0017$ de acuerdo a la corrección de Bonferroni ($0.05/29 = .0017$). En el análisis intraindividuo sólo contribuyeron al modelo (Regresión de Cox multivariada) los individuos con variación en exposición y resultado, mientras que en el análisis entre individuos todos los pacientes contribuyeron al análisis. Todos los análisis se realizaron con R, versión 3.1.1.

Se compararon los 29 tratamientos vs ausencia de antipsicótico así como vs otros de los tratamientos antipsicóticos. Como medida en contra de sesgo se realizó un análisis adicional en el cual se excluyeron los primeros 90 días de tratamiento para eliminar los periodos de polifarmacia por titulación cruzada (análisis de polifarmacia definida conservadoramente). Recibieron polifarmacia 67.2% ($n = 41812$) de los pacientes de la cohorte total y 54.1% ($n = 4717$) de los pacientes de la cohorte incidente. La media de tiempo de seguimiento fue de 14.1 años en la cohorte prevalente y 10.1 años en la cohorte incidente.

La combinación de clozapina más aripiprazol se asoció al menor riesgo de rehospitalización en la cohorte total (figura 1), siendo esto superior a la mejor monoterapia, clozapina, con una diferencia de 14% en el análisis que incluyó todos los periodos de monoterapia (HR, 0.86; 95% IC, 0.79-0.94) y con 18% de diferencia en el análisis que excluyó los primeros 90 días para descartar periodos de titulación cruzada (polifarmacia definida conservadoramente) (HR, 0.82; 95% IC, 0.75-0.89; $p < .001$). En los pacientes con un primer episodio, la diferencia entre los mismos dos tratamientos fue del 22% (todos los periodos) y del 23% en la exclusión de 90 días. Toda polifarmacia antipsicótica se asoció con 7-13% menor riesgo de rehospitalización psiquiátrica (HR, 0.87; 95% IC, 0.85-0.88, a HR, 0.93; 95% IC, 0.91-0.95; $p < .001$). La clozapina fue la única monoterapia dentro de los mejores 10 tratamientos. La dosis media de clozapina fue de 426 mg/día en monoterapia y 399 mg/día en polifarmacia.

Cualquier polifarmacia antipsicótica se asoció con un riesgo de 7% a 13% menor de rehospitalización comparado con cualquier monoterapia (desde HR, 0.87; 95% IC, 0.85-0.88, a HR, 0.93; 95% IC, 0.91-0.95; $p < .001$). La quetiapina fue la monoterapia menos exitosa. Cuando una misma persona tuvo cambios entre mono y politerapia la combinación clozapina + aripiprazol se asoció a 14-23% menos riesgo de hospitalización psiquiátrica o por cualquier causa comparado con monoterapia. Los diferentes análisis reportan resultados consistentes en los cuales la combinación de clozapina y aripiprazol se asoció al menor riesgo de rehospitalización.

Figura 1. Riesgo de rehospitalización psiquiátrica durante tratamientos específicos comparado con no uso de antipsicóticos en la cohorte prevalente (análisis intra individuo) (adaptado de Tiihonen et al. 2019).



Los resultados revelan que en general la polifarmacia se asocia con un riesgo aproximadamente 10% menor de rehospitalización psiquiátrica, correspondiendo a aproximadamente 6% menos riesgo absoluto con una tasa de rehospitalización de aproximadamente 60% en la cohorte; los autores destacan que

este tamaño de efecto es mayor que el de las estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares. Los resultados de este estudio son similares a los reportados en otro estudio de combinaciones de tratamiento para prevención de recaídas. De igual forma los resultados corroboran una menor mortalidad con polifarmacia antipsicótica. Los autores destacan que como el segundo antipsicótico se agrega cuando la monoterapia es insuficiente, los tamaños del efecto fueron subestimados.

Una de las debilidades de este estudio es la ausencia de información sobre los síntomas, el funcionamiento y la justificación de la polifarmacia. Tampoco se obtuvo información sobre intervenciones psicosociales las cuales sí podrían tener un efecto sobre la adherencia y la respuesta, así como información sobre el grado de adherencia y tolerabilidad de los adversos, ambas problemáticas frecuentes del tratamiento de la esquizofrenia. No se debe menospreciar que el estudio se basó en población blanca de ingresos altos por lo cual los resultados no son del todo generalizables.

Es importante notar que seis de los mejores 10 tratamientos fueron combinaciones con clozapina, por lo cual es posible que los sujetos en cuestión eran resistentes o ultra resistentes a tratamiento. La superior efectividad de la clozapina sobre las demás monoterapias, y sobre la mayoría de las combinaciones con cualquier antipsicótico, es un resultado consistente en la bibliografía, por lo que el uso de este medicamento no debe retrasarse una vez que un paciente se categoriza como resistente al tratamiento.

Los autores proponen que las guías clínicas actualicen sus lineamientos sobre restricciones para el uso de polifarmacia, ya que las guías más recientes reservan el uso de antipsicóticos combinados a pacientes ultra resistentes al tratamiento (ausencia de respuesta a dos ensayos con antipsicóticos convencionales y a un ensayo con clozapina). Esta recomendación debe tomarse con precaución, tanto por lo comentado por los mismos autores como por el resto de la evidencia disponible. La metodología del estudio otorga sustento a reportes previos sobre la efectividad de la clozapina y otorga mayor validez a la propuesta del uso de polifarmacia con combinaciones específicas en pacientes ultra resistentes al tratamiento.

Mauricio Rosel Vales

Bibliografía

Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P et al.: Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2019;76(5):499-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320