



## La adherencia a la medicación en el primer episodio psicótico: el papel de los síntomas subumbrales previos al inicio

► Los dos objetivos del paradigma en la intervención temprana sobre las psicosis son: reducir el retraso en el tratamiento y proveer intervenciones específicas a cada fase de la patología. Para ello se requiere la identificación anticipada de los síntomas psicóticos subumbrales (STPS) del periodo que rodea al inicio del primer episodio psicótico (FEP) y acercarse a las personas que tienen mayores posibilidades de desarrollarlo; sujetos en estado clínico de ultra alto riesgo (CHR). Las implicaciones del tratamiento en el estado CHR y el resultado sobre el FEP ha sido ampliamente investigado con resultados poco consistentes. Entre 46% y 68% de los pacientes con FEP reportan haber presentado STPS antes de la psicosis. Estos síntomas predicen resultados clínicos y funcionales diferenciales a lo largo del tiempo.

La adherencia al tratamiento es un fenómeno complejo, está influenciado por factores relacionados con el paciente, por las características de la enfermedad, el tipo del medicamento y los factores ambientales. La experiencia de los estados CHR pueden influir en la adherencia subsecuente a los antipsicóticos en quienes desarrollan FEP. Además, la sintomatología, la funcionalidad y otras variables como la pobre calidad de vida, la rehospitalización, el aumento del riesgo suicida, la violencia, el deterioro funcional y la posible resistencia al tratamiento, se asocian a la pobre o nula adherencia.

El objetivo del estudio fue evaluar si la experiencia de haber padecido STPS previos al inicio del FEP predice peores resultados o no adherencia durante tratamiento. Además, exploran si la adherencia difiere entre los pacientes con FEP con y sin STPS previo a su inicio.

El estudio se realizó en el programa de prevención e intervención temprana para psicosis (PEPP) en Montreal, Canadá. Entre 2003 y 2016, se admitieron 780 sujetos, de entre 18 a 35 años, diagnosticados con psicosis afectiva y no afectiva de acuerdo al SCID, con menos de 30 días del inicio del antipsicótico, que hablaran inglés o francés. Se excluyeron a los que tuvieran un IC de < 70, psicosis por uso de sustancias adictivas durante la intoxicación o la abstinencia (ya que los usuarios de drogas no fueron excluidos) o con otros trastornos médicos. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la entidad.

En los primeros meses, a los incluidos en el PEPP se les aplicó la escala TOPE (Topography of Psychotic Episode) la cual es parte de la escala CORS (Circumstances of Onset and Relapse Schedule), para evaluar los síntomas psicóticos subumbrales o atenuados (comprendidos en nueve ítems), los que tuvieran uno o más se consideraron con experiencias STPS+. Se evaluaron, además, las variables clínicas asociadas a la pobre medicación en un FEP (duración de

la psicosis no tratada, edad de inicio, edad de ingreso al programa FEP, nivel basal de educación, estado vocacional, uso de sustancias, gravedad de los síntomas positivos y negativos, nivel de funcionamiento, insight y ajuste premórbido). La adherencia a la medicación fue estimada por medio de las dosis totales en el mes previo y el conteo de píldoras, el reporte del paciente, el del clínico y el de los familiares, con la intención de usar la mayor cantidad de fuentes de información para obtener un consenso. La adherencia fue definida como 76-100% de todas sus dosis y la no-adherencia como < 76% (0-75%). Los pacientes que completaron el programa fueron censados a los 24 meses y aquellos que no, se excluyeron del análisis.

El análisis se realizó por medio de la  $\chi^2$  y *t*-test de dos colas para la comparación de los grupos (adherencia y no adherencia) que tuvieron una distribución normal y la U-Mann Whitney para los datos no paramétricos. Los rangos de adherencia y no adherencia se compararon entre STPS+ y STPS- utilizando la  $\chi^2$  y para la predicción de no adherencia se usó la regresión logística univariada. En cambio, la regresión logística multivariada se usó para encontrar qué variables se asociaron de manera significativa ( $p < 0.05$ ) con la no adherencia. Se trazaron las curvas de Kaplan-Meier para demostrar la sobrevida entre STPS+ y STPS-. Para el objetivo secundario se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar el valor predictivo de los valores demográficos y del tiempo de inicio de la no adherencia. Todos los análisis se realizaron con el SPSS, versión 20.

De los 780 participantes admitidos en el PEPP, sólo 626 proporcionaron su consentimiento; de ellos, 603 completaron la evaluación inicial para ser asignados al grupo STPS+ o STPS-. De estos, 421 completaron con los síntomas previos a la FEP y 182 no completaron las evaluaciones y tuvieron menor adherencia al compararlos con el grupo que finalizó  $\chi^2 (1, n = 468) = 6,667, p = 0.010$ . Los sujetos con STPS+ tuvieron una mayor proporción de no adherencia (78.9% vs 68.9% en STPS-,  $\chi^2 (1, n = 342) = 4.201, p = 0.040$ ). Los participantes con adherencia durante el día, tuvieron más días de tratamiento antipsicótico antes de ingresar al programa (mediana de 15 días frente a 10 días para el grupo no adherente,  $U = 13986.5, p = 0.003$ ), menos trastornos de uso de sustancias concomitantes (46.9% vs 59.2% para el grupo no adherente,  $\chi^2 (1, n = 436) = 4.624, p = 0.032$ ), y síntomas positivos más graves al inicio del estudio (puntuación mediana de SAPS 36.0 vs 32 para el grupo no adherente,  $U = 14622, p = 0.008$ ).

Cada variable permaneció asociada con el resultado en el modelo de regresión logística multivariada, con una mayor probabilidad de no cumplimiento en los participantes de STPS+ (OR 1.709, IC 95% 1.008-2.899), en aquellos con trastorno de uso de sustancias comórbido (OR 1.767, IC 95% 1.046-2.984) y en aquellos con síntomas positivos menos graves al inicio del estudio (OR 0.972, IC 95% 0.956-0.989) (tabla 1). El resultado en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, muestra que estas variables se asociaron con un inicio significativamente más rápido del abandono del tratamiento en los participantes, con trastorno de uso de sustancias comórbido al inicio del estudio (HR 1.410, IC 95% 1.007-1.785), síntomas positivos menos graves al inicio del estudio (HR 0.990, IC 95% 0.983-0.998) y la falta de contacto clínico con fa-

Tabla 1. Predictores del tiempo y no adherencia al tratamiento

Variables	No adherencia a la medicación			Predictor	Tiempo de inicio de pobre adherencia		
	OR	IC 95%	p		OR	IC 95%	p
Ajuste premórbido	1.46	0.21-10.13	0.69	Regresión univariada de Cox			
STPS+	1.69	1.02-2.79	0.04*	Ajuste premórbido	1.43	0.56-3.64	0.45
STPS-		Referencia		STPS estatus			
Duración de la psicosis no tratada	1.00	0.99-1.00	0.24	STPS+		Referencia	
Edad de inicio de psicosis	1.02	0.97-1.07	0.29	STPS-	0.79	0.60-1.04	0.09
Edad de ingreso al programa	1.04	0.99-1.09	0.11	Duración de la psicosis no tratada	1.00	1.00-1.02	0.11
Educación				Edad de inicio de psicosis	1.00	0.98-1.03	0.59
Secundaria completa		Referencia		Edad de ingreso al programa	1.02	0.98-1.03	0.30
Secundaria incompleta	1.23	0.74-2.03	0.42	Educación			
Estado vocacional durante las 4 semanas antes del ingreso a PEPP				Secundaria completa		Referencia	
Estudio, trabajo o tareas		Referencia		Secundaria incompleta	0.99	0.78-1.26	0.97
No trabaja, no estudia	1.06	0.66-1.71	0.79	Estado vocacional durante las 4 semanas antes del ingreso a PEPP			
Uso de sustancias				Estudio, trabajo o tareas		Referencia	
Si	1.63	1.04-2.57	0.03*	No trabaja, no estudia	1.04	0.82-1.32	0.70
No		Referencia		Uso de sustancias			
Síntomas positivos	0.97	0.93-0.99	0.002*	Si	1.32	1.05-1.66	0.01*
Síntomas negativos	0.99	0.97-1.00	0.23	No		Referencia	
Funcionamiento basal	1.00	0.98-1.02	0.77	Síntomas positivos	0.99	0.98-0.98	0.01*
Insight	0.99	0.85-1.14	0.90	Síntomas negativos	0.99	0.98-1.00	0.29
Contacto con familiares				Funcionamiento basal	1.00	0.99-1.01	0.75
Si		Referencia		Insight	1.00	0.94-1.08	0.79
No	1.84	0.95-3.56	0.06	Contacto con familiares			
Regresión logística multivariada				Si		Referencia	
STPS estatus				No	1.32	1.00-1.75	0.04*
STPS+	1.70	1.00-2.89	0.04*	Regresión multivariada de Cox			
STPS-		Referencia		Uso de sustancias			
Uso de sustancias				Si	1.41	1.11-1.78	0.004**
Si	1.76	1.04-2.98	0.03*	No		Referencia	
No		Referencia		Síntomas positivos	0.99	0.98-0.98	0.01*
Síntomas positivos	0.97	0.95-0.98	0.001**	Contacto con familiares			
				Si		Referencia	
				No	1.35	1.01-1.80	0.03*

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ .

miliares al inicio del estudio (HR 1.356, IC 95%: 1.019-1.806) (tabla 1). En la regresión univariada, el estado STPS no fue un predictor significativo del tiempo hasta el inicio de la falta de adherencia a la medicación (HR 0.791, IC 95%: 0.601 - 1.041).

Este estudio sugiere que la experiencia de los STPS previos al inicio se asocian con la falta de adherencia a los medicamentos antipsicóticos durante el tratamiento del FEP. Además, el trastorno por uso de sustancias, los síntomas positivos más leves y el no tener contacto con parientes o familiares, fueron predictores iniciales de la no adherencia a los 24 meses. Estos hallazgos muestran dos factores potencialmente modificables: presencia de trastorno por uso de sustancias y familiares.

La experiencia de STPS puede dejar una huella en la adherencia posterior, ya que los participantes con STPS+ están expuestos a síntomas psicóticos (subumbrales y umbrales); estos síntomas más leves y duraderos, podrían en los sujetos presentar una disminución menor con el tratamiento y por ello no utilizarlo. De manera similar, los familiares y cuidadores pueden no observar la necesidad de la toma del fármaco, esto mismo puede suceder en los clínicos.

La limitación de este trabajo incluye el hecho de que una proporción de los 626 pacientes que ingresaron al PEPP entre 2003 y 2016 no se incluyeron en el análisis porque no completaron las evalua-

ciones requeridas para la asignación del STPS. Otra limitación fue el sesgo de memoria inherente al uso de instrumentos retrospectivos como CORS y TOPE. En cambio, las fortalezas fueron: su diseño naturalista, una muestra bien estudiada y caracterizada, un riguroso registro de la toma del tratamiento.

En este estudio, el detallado registro de los STPS y de la evaluación de la adherencia a la medicación antipsicótica mostró niveles más altos de no adherencia a la medicación antipsicótica en pacientes con FEP que experimentaron STPS previo al inicio del mismo, por ello se debe prestar especial atención a dos predictores modificables de la falta de adherencia a la medicación: la participación de familiares y el tratamiento de trastornos de uso de sustancias comórbidos. Finalmente, el cumplimiento es sólo una dimensión de la participación en el tratamiento: una comprensión más amplia e integral de la influencia de los síntomas tempranos en la participación, podría conducir a intervenciones que mejoraran los resultados clínicos y funcionales.

Ricardo A Saracco-Alvarez

## Bibliografía

Daneault JG, Maraj A, Lepage M, Malla A, Schmitz N et al. Medication adherence in first episode psychosis: the role of pre-onset subthreshold symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 2019 Apr;139(4):336-347. doi: 10.1111/acps.13011