

Noticia Contemporánea

¿Es imprescindible el tratamiento continuado con neurolépticos en los trastornos psicóticos? Recientes líneas de investigación

Mónica de Celis Sierra
Práctica privada, España



Desde que los neurolépticos se introdujeron a mediados del siglo pasado, el tratamiento de mantenimiento es la norma en el diagnóstico de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos recurrentes. En Gran Bretaña, por ejemplo, se calcula que el 97,5% de los pacientes del servicio de salud mental con diagnóstico de esquizofrenia tienen prescrito al menos un antipsicótico¹. Este protocolo se basa en numerosos estudios que han concluido que el tratamiento mantenido reduce el riesgo de recaída. Sin embargo, últimamente están apareciendo voces discordantes que cuestionan esta afirmación y plantean que el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos podría estar perjudicando el funcionamiento global de estos pacientes.

Discontinuación de Neurolépticos y Recaída

Los estudios que han establecido los beneficios del tratamiento de mantenimiento con neurolépticos se han realizado sobre grupos de pacientes estabilizados farmacológicamente que son luego asignados al azar, bien a la continuación del tratamiento, bien a su retirada, en muchos casos sustituyéndolo por placebo. Los resultados muestran en general que los pacientes a los que se retira la medicación sufren un incremento de la sintomatología, lo que suele entenderse como recaída. Sin embargo, algunos autores consideran que en el diseño y la interpretación de resultados de estos estudios no se toman adecuadamente en cuenta los efectos de retirada de los fármacos. La retirada de los fármacos antipsicóticos suele acompañarse de ansiedad y agitación, lo que puede interpretarse como una recaída de la psicosis en algunos casos donde lo que en realidad se está manifestando es efecto de la abstinencia. La propia definición de lo que se considera una recaída es variable en los distintos estudios: algunos se basan en el juicio clínico y otros usan escalas de medida de síntomas. Estas últimas incluyen ítems no específicos, como agitación u hostilidad, que pueden incrementarse con los cambios fisiológicos de la abstinencia de neurolépticos. No todos los estudios usan como criterio los cambios en los síntomas psicóticos positivos, que pueden ser mejores indicadores de una recaída propiamente dicha. Por otro lado, no se conoce bien el curso de los síntomas de abstinencia de los antipsicóticos. Se supone que son menos duraderos que los

¹ Delay que, junto con Deniker, descubrió en 1952 la utilidad de la clorpromazina para el tratamiento de los síntomas psicóticos, propuso el término “neuroléptico” (del griego, que ata los nervios) para definir el efecto de la sustancia porque precisamente la inducción de “enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional” se relacionaba claramente con su efecto terapéutico. El término “antipsicótico”, cuyo uso se ha acabado imponiendo, apuntaría a una especificidad de actuación sobre los síntomas psicóticos que no estaría totalmente justificada.

síntomas de una recaída genuina, pero puede que persistan después de un periodo largo de tiempo, como se ha descrito en algunos estudios para otros psicofármacos, como los antidepresivos.

Para complicar más el cuadro, hay autores que señalan que los síntomas producidos por la retirada de los antipsicóticos pueden desencadenar una recaída. Algunos autores han descrito el fenómeno de recaída inducida por la abstinencia en relación con otro psicofármaco, el litio, en el caso de personas con trastorno bipolar.

En este sentido, cabría interpretar que el empeoramiento en los pacientes a los que se asigna al grupo de discontinuación de la medicación puede deberse, parcial o totalmente, a los efectos adversos de la retirada de antipsicóticos, más que a los beneficios del tratamiento de mantenimiento previo.

Por otro lado, la mayoría de los estudios mencionados se centra en la recaída como resultado principal, dejando de lado o tomando como variables secundarias el funcionamiento global, la calidad de vida, la adaptación laboral, etc. La investigación, además, se limita en la mayoría de los estudios a un periodo de tiempo reducido, inferior a un año. El tiempo de seguimiento es muy relevante, dado que los pocos seguimientos que duran más de un año arrojan resultados que apuntan a que, aunque la recaída o el deterioro se concentra alrededor del momento de la discontinuación de los fármacos, las diferencias entre los pacientes que se mantienen con antipsicóticos y los que discontinúan su toma se reducen con el paso del tiempo.

Los Efectos Adversos del Tratamiento con Neurolépticos

No se conoce mucho sobre cómo los propios pacientes valoran el riesgo de recaída sobre otros resultados. Conocemos la dificultad de algunos pacientes para mantener la adherencia al tratamiento, que muchas veces es interpretada como manifestación de “negación de enfermedad”, pero los efectos secundarios de los antipsicóticos pueden ser experimentados como muy incapacitantes, y algunos pacientes que abandonan el tratamiento pueden estar aceptando implícitamente la recaída como un riesgo que les vale la pena correr, y lanzándose a él sin supervisión ni apoyo dado que los profesionales que los tratan se resisten a abandonar la seguridad de los protocolos establecidos.

Los posibles efectos adversos de los antipsicóticos son importantes. Los pacientes que los usan suelen quejarse del embotamiento afectivo y la disfunción sexual que provocan. Su uso a largo plazo no puede dejar de tener en cuenta que algunos estudios apuntan a un riesgo incrementado de mortalidad por todo tipo de causas. Su cardiotoxicidad es conocida y su uso continuado se asocia con muerte repentina de origen cardiaco. Muchos de ellos favorecen un aumento de peso que en el caso de algunos antipsicóticos “atípicos” llega a ser significativo y acompañarse de alteraciones metabólicas que son tempranas y pueden ser permanentes. La disquinesia tardía, una condición neurológica que implica movimientos involuntarios asociados a deterioro cognitivo es común, puede aparecer tras algunos meses de tratamiento y ser irreversible. Recientemente están apareciendo estudios clínicos y con animales que muestran una reducción en el peso y el volumen del cerebro en el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, aunque aún se desconoce la posible implicación funcional de estos hallazgos.

Estudios Recientes de Discontinuación de Neurolépticos

En los últimos años se han conocido los resultados de dos importantes estudios en relación a la discontinuación del tratamiento con antipsicóticos. En un estudio longitudinal de 20 años llevado a cabo en Estados Unidos, el grupo de investigación de Martin Harrow, psicólogo experto en esquizofrenia y trastorno bipolar, siguió a 139 pacientes psicóticos, la mitad de los cuales había sido diagnosticado con esquizofrenia y el resto con trastornos del estado de ánimo. El seguimiento se desarrolló desde la fase aguda del trastorno hasta veinte después. A partir de los cuatro años y medio de seguimiento los pacientes esquizofrénicos que dejaban de tomar antipsicóticos por periodos prolongados mostraban mejores resultados que los que mantenían el tratamiento, y su tasa de recaída no era mayor.

En el estudio holandés llevado a cabo por el psiquiatra Lex Wunderink y su equipo, se compara, tras siete años, la recuperación de los pacientes, jóvenes con un primer episodio psicótico, según hayan seguido un tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos o una reducción/retirada programada de los fármacos. Después

de seis meses de remisión tras el tratamiento por el primer episodio psicótico, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de mantenimiento o al de discontinuación/reducción. Permanecieron en el régimen asignado dieciocho meses. Después de esto, el tratamiento fue dejado al criterio del clínico correspondiente. Al valorarlos a los siete años, los pacientes del grupo de discontinuación/remisión mostraron el doble de tasa de recuperación (40.4% vs. 17.6%). Los resultados del estudio parecen indicar que la primera estrategia tuvo un profundo efecto en el resultado a largo plazo. La diferencia tras siete años no aparece en el terreno de la remisión sintomatológica o las recaídas, sino que se refiere a la remisión funcional y a la recuperación global. Incluso cinco años después de la finalización del ensayo original las estrategias de tratamiento usadas todavía tenían influencia en la dosificación de antipsicóticos. La discontinuación exitosa en el curso temprano del primer episodio psicótico se sostuvo por muchos años en la mayoría de los pacientes, y como media, los pacientes en la estrategia de discontinuación que solo lograron una reducción usaban una dosis menor de antipsicótico.

Los autores hipotetizan que la reducción en la transmisión en las vías dopaminérgicas que produce el neuroléptico, además de influir favorablemente sobre la sintomatología psicótica puede comprometer negativamente en cierta medida funciones mentales importantes (niveles de alerta, curiosidad, impulso, actividad, capacidad ejecutiva...) y empeorar la capacidad funcional a largo plazo. Por otro lado se preguntan cuál ha podido ser el impacto psicológico de una estrategia de discontinuación/reducción. Dado que no midieron ese factor no pueden evaluarlo, pero señalan que ese abordaje sería congruente con la concepción actual de la relación médico/paciente, en el sentido de que coloca a este último en el centro de su propio tratamiento, tomando en cuenta su punto de vista y haciéndole partícipe de la toma de decisiones.

Es muy importante el hallazgo de la igualdad en las tasas de recaída de los dos grupos a partir de los tres años de seguimiento. Durante la duración del ensayo original y hasta un año después, en realidad se incrementaron las recaídas en el grupo de discontinuación/reducción, pero a los siete años no había diferencias significativas entre los grupos. Parecería que la estrategia de mantenimiento no evita la recaída sino que la pospone.

Los resultados de este estudio apuntan a la necesidad de que en la investigación sobre estrategias de tratamiento en trastornos psicóticos se evalúe la recuperación funcional como resultado primario y se incluya un seguimiento mayor de dos años, ya que la estrategia de discontinuación presenta unas mayores tasas de recaída a corto plazo que se nivelan con el tiempo, y ganancias funcionales a largo plazo, que no se aprecian en seguimientos más cortos.

El Ensayo Radar

En este sentido, en enero del pasado año, se inició, financiado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido (*National Institute of Health Research*, NIHR) un nuevo estudio para comparar un programa de reducción gradual y supervisada de antipsicóticos con el tratamiento de mantenimiento: RADAR, *Research into Antipsychotic Discontinuation And Reduction* [Investigación sobre la reducción y discontinuación de antipsicóticos]. La directora de la investigación, la psiquiatra Joanna Moncrieff, autora de obras como *The Myth of the Chemical Cure: A critique of psychiatric drug treatment*, o *The Bitterest Pills: the troubling story of antipsychotic drugs*, es una lúcida crítica del modelo biologicista de trastorno mental y del papel de la industria farmacéutica. Moncrieff considera que los efectos inhibidores de los neurolépticos pueden resultar útiles para quienes están sumidos en un episodio psicótico agudo, pero que en el largo plazo su uso continuado podría tener efectos contraproducentes en la recuperación de estos pacientes.

El ensayo RADAR será similar al estudio holandés del equipo de Wunderink, pero incluye a personas con más de un episodio de psicosis o esquizofrenia, en lugar de personas que hayan tenido un único o primer episodio. La asignación de los pacientes se realiza de manera aleatoria, bien sea a recibir el tratamiento antipsicótico de mantenimiento (siguiendo su pauta farmacológica habitual) o a entrar en la estrategia de reducción de antipsicóticos. La reducción se hará de manera gradual bajo la supervisión de un psiquiatra, pudiéndose llegar a la retirada completa de los psicofármacos si el paciente lo desea. El periodo de reducción se adaptará a las circunstancias de cada participante, oscilando entre seis y dieciocho meses.

El resultado principal que se medirá serán los niveles de funcionamiento social, aunque también se tendrán en cuenta las recaídas, los síntomas, los efectos secundarios de la medicación, el empleo, y los costes. Inicialmente se prevé un seguimiento de dos años, con intención de que se alargue más tiempo.

En palabras de Moncrieff:

El estudio servirá para responder a una de las preguntas prácticas más importantes de la psiquiatría: la cuestión de si el planteamiento actual de mantener a las personas en tratamiento antipsicótico a largo plazo es realmente lo mejor que se puede hacer, o si debemos ofrecer la oportunidad de reducir, y a veces suspender, la medicación con apoyo y supervisión médicos. Cualquiera que sea el resultado, necesitamos mejores evidencias sobre las que basar nuestras decisiones y recomendaciones.

Bibliografía

- González Prado, H. (22 de junio de 2012). Los fármacos antipsicóticos tras 60 años de su descubrimiento: ¿Un hito histórico en el tratamiento de las psicosis? *Infocop online*. Recuperado de http://www.infocop.es/view_article.asp?id=4018
- Harrow, M., Jobe, T. y Faull, R. (2012). Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychological Medicine*, 42 (10), 2145-2155. <https://10.1017/S0033291712000220>
- Moncrieff, J. (2008). *The Mith of the Chemical Cure. A Critique of Psychiatric Drug Treatment*. Londres, Reino Unido: Palgrave MacMillan.
- Moncrieff, J. (2015). Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Medicine* 12 (8) e1001861. <https://10.1371/journal.pmed.1001861>
- Moncrieff, J. (14 de febrero de 2017). Una nueva investigación sobre discontinuación y reducción de antipsicóticos: el programa RADAR [entrada de Blog]. Recuperado de <http://madinamerica-hispanohablante.org/una-nueva-investigacion-sobre-discontinuacion-y-reduccion-de-antipsicoticos-el-programa-radar-joanna-moncrieff/>
- Wunderink, L., Nieboer, R. M. , Wiersma, D., Sytema, S., Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 70 (9), 913-920. <https://10.1001/jamapsychiatry.2013.19>