

# Uso de antipsicóticos, inmunomodulación y riesgo incrementado de infecciones con bacteriemia

Augusto Ferraris

Ferraris A, Blasco B, Tentoni N, Del Olmo F, Barrera T, Angriman F, Szmulewicz AG. Antipsychotic Use and Bloodstream Infections Among Adult Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2021 Apr 13;82(3):20m13516. doi: 10.4088/JCP.20m13516.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las primeras causas de mortalidad a nivel global<sup>1</sup>. Los pacientes con EPOC tienen, además, una elevada prevalencia de enfermedades psiquiátricas, y varios estudios recientes señalan que estos pacientes reciben frecuentemente tratamiento con antipsicóticos, hasta un 10% durante un año de seguimiento<sup>2</sup>.

El uso de antipsicóticos ha sido asociado a diversos eventos adversos, entre ellos ocurrencia de neumonía e infecciones del tracto urinario en pacientes con enfermedades psiquiátricas graves y en ancianos<sup>3,4</sup>. Los mecanismos subyacentes probablemente incluyan modulación de la respuesta inmunitaria a través de la disminución de los niveles de interferón gamma, interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-6 e incremento en los niveles de factor de crecimiento beta e IL-10<sup>5-8</sup>. Los aumentos de los niveles de prolactina circulantes podrían asociarse a este efecto (mediante inhibición de la vía dopaminérgica D2 tuberoinfundibular)<sup>9</sup>. Esto podría explicar el incremento en el riesgo de infecciones, aunque el impacto del uso de antipsicóticos en la ocurrencia de infecciones diseminadas no ha sido esclarecido.

Dada la elevada prevalencia de uso de antipsicóticos y riesgo de infecciones graves que presentan los pacientes con EPOC, diseñamos y condujimos el presente estudio para evaluar el efecto del uso incidente de antipsicóticos en la ocurrencia de enfermedades con bacteriemia. Para ello, realizamos un estudio de cohorte retrospectivo con diseño de nuevo usuario y control activo negativo, a fin de fortalecer las medidas de control de confusión por indicación<sup>10</sup>. Los pacientes incluidos fueron adultos mayores de 40 años con diagnóstico y prescripción documentada de fármacos inhalados para EPOC pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos

Aires. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran tratamiento con antipsicóticos o benzodiazepinas en los 60 días previos (usuarios prevalentes) y bacteriemia documentada previa y dentro de los 7 días del diagnóstico de EPOC (probable causalidad reversa). Los pacientes se consideraron expuestos a antipsicóticos si recibieron al menos dos prescripciones para dichos fármacos y se empleó como control activo negativo de exposición el uso incidente de benzodiazepinas. La elección de este grupo de fármacos como control negativo de exposición se basa en que—si bien comparten indicación de múltiples condiciones con los antipsicóticos (delirium, trastornos de la ansiedad, trastornos del ánimo, depresión, entre otros)—no se asocian al evento primario en estudio. El empleo de controles negativos activos de exposición tiene como fin no solo ajustar por confusión medida sino disminuir el impacto de la confusión no medida. El evento primario fue la ocurrencia de una infección bacteriémica pasados al menos 7 días de la prescripción, verificada manualmente por dos investigadores en forma independiente (FDO y TB). De este modo, emulamos un estudio diana donde los pacientes fueron asignados a recibir antipsicóticos o benzodiazepinas y fueron seguidos durante un año desde la prescripción de cualquiera de ellos hasta la ocurrencia de bacteriemia, muerte o desenrolamiento del Plan de Salud (Fig. 1). Es importante destacar que los pacientes fueron seguidos desde la fecha de prescripción y no desde la fecha de diagnóstico de EPOC, para disminuir el impacto del sesgo de tiempo inmortal. Al igual que en un estudio aleatorizado fueron desestimados los cambios en las ramas de tratamiento posteriores al inicio del tratamiento con antipsicóticos o benzodiazepinas. Para el análisis principal construimos un modelo de riesgos proporcionales condicional en un *propensity score* para la prescripción de antipsicóticos a los fines de estimar el efecto del uso incidente de antipsicóticos en la ocurrencia de bacteriemia al año de seguimiento.

Un total de 923 pacientes fueron incluidos en el análisis final, y las diferencias entre grupos fueron balanceadas en nuestro modelo luego de aplicar el *propensity score*. La tasa de incidencia para el evento primario fue de 1,93 y

Recibido: 22/04/21

Aceptado: 3/5/21

Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: [augusto.ferraris@hospitalitaliano.org.ar](mailto:augusto.ferraris@hospitalitaliano.org.ar)

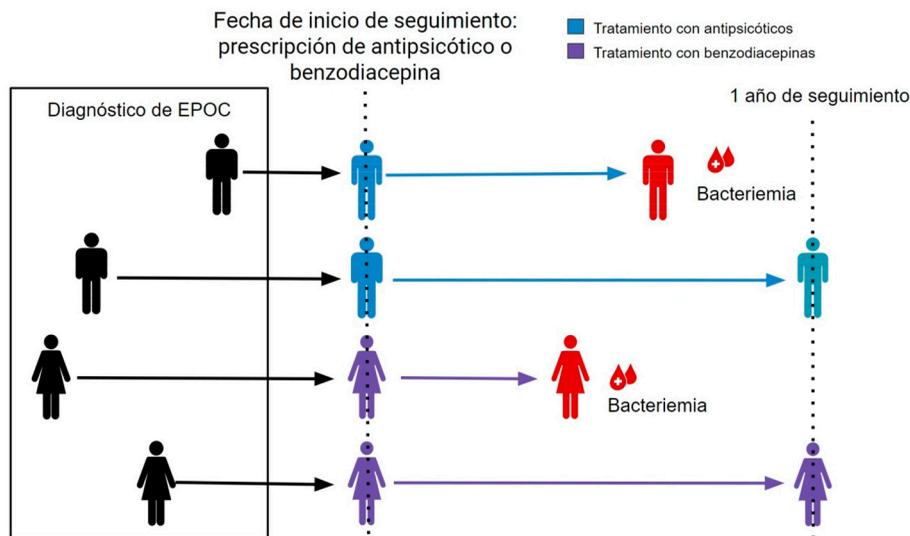


Figura 1. Cohorte con diseño de nuevo usuario y control activo negativo

0,69 cada 10 000 personas-año para el grupo de usuarios incidentes de antipsicóticos y benzodiacepinas, respectivamente. Además, el *hazard* ajustado de ocurrencia de bacteriemia entre usuarios incidentes de antipsicóticos fue 2,41 [Intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,13 a 5,14] veces el *hazard* ajustado del de usuarios de benzodiacepinas. Además, los usuarios incidentes de antipsicóticos con elevada afinidad por el receptor D2 (risperidona y haloperidol principalmente) presentaron un riesgo más elevado que aquellos usuarios de receptores de baja afinidad (quetiapina y olanzapina principalmente) (*hazard* ajustado 5,20, IC 95%: 1,53 a 17,67).

En conclusión, nuestro estudio ofrece datos preliminares que señalan una asociación entre el uso incidente de antipsicóticos e incrementado riesgo de bacteriemia, con un riesgo aparentemente más elevado entre usuarios de antipsicóticos con elevada afinidad por el receptor dopaminérgico D2. Se emplearon robustas técnicas estadísticas y de diseño para lidiar con la confusión por indicación, el sesgo de tiempo inmortal, la confusión medida y no medida. Estudios adicionales deben confirmar nuestros hallazgos y explorar los mecanismos causales subyacentes, en diferentes entornos clínicos y en poblaciones más amplias.

**Conflictos de interés:** el autor declara no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370(9589):741-50. doi:10.1016/S0140-6736(07)61377-4
- Wang MT, Tsai CL, Lin CW, et al. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(3):252-60. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3793
- Van Strien AM, Souverein PC, Keijsers CJPW, et al. Association between Urinary Tract Infections and Antipsychotic Drug Use in Older Adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2018; 38(4):296-301. doi:10.1097/JCP.0000000000000895
- Dzahini O, Singh N, Taylor D, et al. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018; 32(11):1167-81. doi:10.1177/0269881118795333
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: Relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(7):940-7. doi:10.4088/JCP.v65n0710
- Drzyzga Ł, Obuchowicz E, Marcinowska A, et al. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun*. 2006; 20(6):532-45. doi:10.1016/j.bbi.2006.02.002
- Chen M-L, Tsai T-C, Wang L-K, et al. Risperidone modulates the cytokine and chemokine release of dendritic cells and induces TNF- $\alpha$ -directed cell apoptosis in neutrophils. *Int Immunopharmacol*. 2012; 12(1):197-204. doi:10.1016/j.intimp.2011.11.011
- De Witte L, Tomasik J, Schwarz E, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2014; 154(1-3):23-9. doi:10.1016/j.schres.2014.02.005
- Basu S, Dasgupta PS. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol*. 2000; 102(2):113-24. doi:10.1016/S0165-5728(99)00176
- Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(7):437-41. doi:10.1038/nrrheum.2015.30