



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Nuevas guías para el uso de la polifarmacia antipsicótica Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy

Stephen M. Stahl^{a,b}

^a Department of Psychiatry, University of California San Diego, San Diego, Estados Unidos

^b Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

Aunque la combinación de medicaciones para el tratamiento de la esquizofrenia es la regla más que la excepción, la literatura y las guías de tratamiento apartan de manera uniforme a los clínicos de esta práctica y resaltan que la polifarmacia/tratamientos combinados antipsicóticos se asocian a unos costes de medicación más altos y a más efectos secundarios sin que haya una mejora claramente documentada de la eficacia y, de hecho, con una peor evolución clínica¹⁻¹⁷. Sin embargo, es posible que la dirección de la marea esté empezando a cambiar en favor de la polifarmacia psicótica en pacientes seleccionados. ¿Qué pacientes son esos y cuáles son las guías que están apareciendo para el uso de la polifarmacia antipsicótica?

¿Qué pacientes no responden a la monoterapia antipsicótica?

Aunque está claro que los pacientes con esquizofrenia deben probar inicialmente una serie de monoterapias, incluida la de la clozapina, como tratamientos de primera línea, ¿qué sucede con los pacientes que no responden a la monoterapia? En la [tabla 1](#) se presenta una docena de sugerencias respecto a qué hacer basadas en la experiencia clínica y en los resultados de los ensayos clínicos¹⁵⁻²¹. Gran parte de la base de la evidencia existente a favor y en contra de la polifarmacia antipsicótica ha sido objeto de una elegante revisión en 2 volúmenes detallados recientemente

publicados^{16,17}. Lo que nos dice este conjunto de datos es que, si bien la *práctica basada en la evidencia* respalda realmente el uso de la monoterapia antipsicótica como la que aporta un mejor equilibrio entre riesgos y beneficios para el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia, un examen detenido de las poblaciones de pacientes específicas de los estudios publicados que respaldan la monoterapia pone de manifiesto que se trata de pacientes con esquizofrenia que en general no están demasiado discapacitados como para poder dar su consentimiento informado para el tratamiento, no son tan violentos ni tan agresivos como para no ser capaces de colaborar, no muestran un abuso de sustancias actual y activo y no tienen unos antecedentes prolongados de falta de respuesta a numerosas monoterapias en dosis y duraciones del tratamiento suficientes. Sin embargo, en la práctica clínica real, los psiquiatras tienen que tratar a pacientes esquizofrénicos que no responden a numerosas monoterapias, muestran una falta de control de la impulsividad, violencia, agresividad y abuso de sustancias activas, están internados de manera creciente durante mucho tiempo en unidades forenses o cárceles tras haber cometido delitos con violencia y/o presentan manifestaciones psicopáticas limítrofes, afectivas o incluso antisociales. ¿Evolucionan estos pacientes peor con la polifarmacia/potenciación porque reciben este tratamiento o reciben este tratamiento porque evolucionan aún peor con el uso de la monoterapia²²? Cuando los pacientes no evolucionan bien ni siquiera con la clozapina, ¿responden a la polifarmacia⁴? Cuando se cambia el tratamiento de los pacientes para pasar de la polifarmacia a una monoterapia una tercera parte de ellos

Correo electrónico: smstahl@neiglobal.com

Tabla 1 De la monoterapia antipsicótica a la polifarmacia antipsicótica: una docena de sugerencias

1. *Ensayar primero 2 o más antipsicóticos consecutivos en la monoterapia y a las dosis y con los tiempos apropiados*¹⁻¹⁷
2. *A continuación, ensayar el uso de la clozapina (actualmente es frecuente que se omita este paso)*^{4,5,14-18}
3. *Ensayar otro antipsicótico y luego determinar los niveles terapéuticos del fármaco para determinar si se trata de un fallo farmacocinético (niveles en sangre insuficientes a la dosis máxima recomendada) o de un fallo farmacodinámico (eficacia insuficiente a pesar de unos niveles en sangre adecuados)*²⁴
4. *Si se produce un fallo farmacocinético: elevar la dosis más allá de la dosis máxima habitualmente recomendada o pasar a un tratamiento antipsicótico depot y repetir las determinaciones de los niveles en sangre hasta alcanzar un nivel terapéutico*²⁴⁻²⁶
5. *Si se produce un fallo farmacodinámico: considerar la conveniencia de un tratamiento a largo plazo, durante un periodo de hasta un año con cumplimiento y tolerabilidad y cuando sea clínicamente apropiado, puesto que algunos pacientes responden de forma tardía*^{25,27}
6. *Considerar otro diagnóstico*¹⁵⁻¹⁷
7. *Considerar la posibilidad de un abuso de drogas oculto*¹⁵⁻¹⁷
8. *Considerar la adición de un estabilizador del estado de ánimo si hay un componente de alteración del mismo*¹⁵⁻¹⁷
9. *Definir el objetivo terapéutico y luego ensayar la polifarmacia para los síntomas tratables*¹⁵⁻²¹
 - a. Síntomas positivos (en caso de que se documente un fracaso terapéutico de una posología alta y un tratamiento a muy largo plazo y con clozapina puede ser eficaz la combinación de 2 antipsicóticos)
 - b. Síntomas negativos (la combinación de antipsicóticos no será efectiva)
 - c. Síntomas cognitivos (la combinación de antipsicóticos no será efectiva)
 - d. Síntomas impulsivos (la combinación de antipsicóticos puede ser efectiva)
 - e. Hostilidad (la combinación de antipsicóticos puede ser efectiva)
 - f. Violencia (para la violencia de tipo impulsivo o psicótico la combinación de antipsicóticos puede ser efectiva; para la violencia de tipo psicopático y predatorio la combinación de antipsicóticos no será efectiva)
 - g. Conducta psicopática (la combinación de antipsicóticos no será efectiva)
 - h. Conducta autolesiva (la combinación de antipsicóticos puede ser efectiva si el paciente presenta psicosis o si el paciente tiene una conducta autolesiva compulsiva que se ha convertido en un hábito)
10. *Si se administran 2 antipsicóticos debe realizarse una monitorización de los niveles sanguíneos de ambos fármacos, así como de sus efectos secundarios (p. ej., síntomas extrapiramidales [SEP], alteraciones metabólicas, sedación, niveles de prolactina) y debe calcularse la relación riesgo-beneficio de una forma continuada*^{16,17,25-27}
11. *Interrumpir el tratamiento con el segundo antipsicótico si no hay mejoría*^{15,23}
12. *Si hay mejoría, documentar las conductas específicas a mejorar que se toman como objetivo y luego considerar un posible ensayo de suspensión de uno de los fármacos al cabo de varios meses, tomando la recaída como la demostración de que puede estar indicada la polifarmacia a largo plazo*¹⁵⁻²³

sufren una recaída y tienen que reiniciar la polifarmacia²³. En estos pacientes difíciles con esquizofrenia algunos estudios, junto con la experiencia clínica real (a lo que se denomina también *evidencia basada en la práctica*), apuntan ahora la eficacia de las dosis muy altas de antipsicóticos en la monoterapia o de combinaciones de 2 antipsicóticos o de un antipsicótico con un fármaco de otro tipo, a menudo un estabilizador del estado de ánimo¹⁵⁻²¹. ¿Cómo se aplica esto a estas opciones terapéuticas controvertidas?

Más allá de las guías actuales

El paradigma del tratamiento de la esquizofrenia es pasar de desaconsejar todos los usos de polifarmacia/combinaciones a determinar qué pacientes deben recibir polifarmacia/combinaciones (tabla 1)¹⁵⁻²¹. Actualmente existe una necesidad de guías de tratamiento para ello. Sería ideal disponer de más estudios de polifarmacia/combinaciones en subtipos de pacientes bien definidos con objeto de facilitar la elaboración de esas directrices pero no es probable que llegue a realizarse ningún ensayo aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo en los pacientes más

difíciles por cuestiones éticas y obstáculos pragmáticos para la realización de un estudio de este tipo. Tal vez la mejor aproximación sea, por el momento, el desarrollo de un consenso de expertos a partir de la medicina basada en casos y la evidencia basada en la práctica¹⁵⁻²¹. Me han impresionado los beneficios terapéuticos obtenidos con el uso de dosis altas de polifarmacia/combinaciones antipsicóticas en casos seleccionados de resistencia al tratamiento y violencia, que se han incluido incluso en un reciente libro de casos, algunos de los cuales eran de un centro de psiquiatría forense del que soy consultor (Patton State Hospital in San Bernardino, California) y que presentaron buenos resultados con dosis altas de polifarmacia/tratamiento combinado¹⁸⁻²¹.

Una docena de sugerencias para el uso de la polifarmacia antipsicótica (tabla 1)

Primero, ensayar las monoterapias

Seguir las guías existentes para los tratamientos de primera línea de la esquizofrenia, es decir, utilizar 2 o más

antipsicóticos, generalmente 2 antipsicóticos atípicos diferentes de forma secuencial y luego tal vez un antipsicótico convencional¹⁻¹⁷.

No olvidar la clozapina

Con demasiada frecuencia se obvia esta opción de tratamiento y es necesario revitalizar el uso de la clozapina en algunos contextos de tratamiento antes de pasar a medidas más heroicas^{4,5,14-18}.

Determinar los niveles terapéuticos en sangre

La única forma de determinar si la falta de respuesta del paciente al tratamiento es un *fallo farmacocinético* (es decir, niveles en sangre bajos) o un *fallo farmacodinámico* (es decir, una respuesta insuficiente al tratamiento a pesar de que los niveles en sangre sean adecuados) es determinar los niveles terapéuticos del fármaco antipsicótico²⁴, algo que rara vez se hace en la mayor parte de los contextos psiquiátricos. Intentar adivinar lo que sucede sin una monitorización de los niveles del fármaco es como intentar conducir un coche de noche sin las luces encendidas.

Bloquear al menos el 60% de los receptores D2

Dado que con ningún antipsicótico (excepto tal vez la clozapina) se ha demostrado una eficacia si se bloquean menos del 60% de los receptores de dopamina D2^{25,26} es crucial alcanzar un nivel terapéutico del fármaco que corresponda a un bloqueo de al menos este número de receptores D2. Si no se dispone clínicamente de exploraciones de tomografía de emisión de positrones (PET) para los pacientes individuales la siguiente medida más útil es descartar un *fallo farmacocinético* en un paciente tratado con monoterapia que no responde a la dosis estándar de los antipsicóticos mediante el uso de una monitorización de los niveles del fármaco y en los casos de niveles bajos, a pesar de una posología adecuada, son necesarias dosis altas o incluso muy altas que, en ese contexto, no son realmente altas, sino simplemente adecuadas para ese paciente²⁴⁻²⁶.

El tiempo es un fármaco

Algunos pacientes responden mucho mejor a un antipsicótico después de muchos meses de tratamiento y en casos de respuesta insuficiente en los que la situación no es urgente puede considerarse la administración del tratamiento en periodos muy prolongados de monoterapia, sobre todo para un antipsicótico atípico^{25,27}.

¿Está seguro de que el diagnóstico es de esquizofrenia?

El fracaso repetido en la obtención de una respuesta a una monoterapia adecuada tras haber descartado un *fallo farmacocinético* obliga a volver a considerar otras enfermedades médicas o neurológicas, abusos de drogas o trastornos de la personalidad que no responden a los antipsicóticos¹⁵.

Considerar la posibilidad de un abuso de drogas oculto

Los pacientes que están activando sus síntomas a causa de un abuso de sustancias no detectado pueden sabotear los ensayos de la monoterapia¹⁵⁻¹⁷.

Considerar la adición de un fármaco no antipsicótico al antipsicótico

En los pacientes con síntomas afectivos considerar el uso de un antidepresivo, un estabilizador del estado de ánimo, litio o incluso una benzodiazepina a corto plazo y documentar una mejoría clara, sin efectos secundarios inaceptables, como criterio para continuar con ese enfoque^{16,17}.

Definir el objetivo terapéutico y luego ensayar la polifarmacia con 2 antipsicóticos

Algunos síntomas como los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia no responden a los antipsicóticos, mientras que los síntomas positivos resistentes al tratamiento y los síntomas impulsivos y hostiles pueden ser claramente sensibles tanto a las dosis altas como a la polifarmacia. Aunque la violencia psicótica e impulsiva puede responder a un grado elevado de ocupación de D2²¹⁻²⁷, la violencia psicopática/predatoria no muestra esta respuesta. Si uno no sabe a dónde va, ningún camino le lleva ahí; así pues, defina posibles objetivos terapéuticos alcanzables antes de instaurar la polifarmacia con 2 fármacos. Es posible que uno de esos fármacos deba ser un antipsicótico para asegurar el cumplimiento y una base de ocupación consistente de los receptores D2 durante todo el día por uno de los fármacos, mientras que el segundo fármaco se administra de manera «añadida» al primero con la finalidad de bloquear más del 60% de los receptores D2. Demostrar una mejoría clínica clara, sin efectos secundarios inaceptables, sería un criterio para continuar con este enfoque.

Monitorizar los niveles en sangre de ambos antipsicóticos

Para documentar el cumplimiento y el objetivo deseado de un alto grado de ocupación de los receptores es prudente realizar una monitorización de los niveles terapéuticos de ambos fármacos en sangre²⁴.

Prueba de interrupción

Aunque es tentador mantenerla si se opta por una medida de polifarmacia heroica y posiblemente controvertida, puede ser prudente intentar, de todos modos, una conversión a la monoterapia tan solo para demostrar que es necesaria la polifarmacia/combinación a largo plazo^{15,23}. Por ejemplo, en el estudio de Essock et al.²³, 2 terceras partes de los pacientes pasaron con éxito a la monoterapia y de esta forma se documentó la necesidad de volver a una polifarmacia a largo plazo en el tercio restante.

Reinstaurar la polifarmacia a largo plazo si se documenta una recaída

En cambio la recaída, cuando se pasa a un solo fármaco, constituye una justificación para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con 2 antipsicóticos^{15-17,23}.

Debemos aprovechar esta oportunidad para debatir la cuestión de la polifarmacia antipsicótica y definir unas guías para mejorar el tratamiento de la esquizofrenia mediante la definición de los pacientes candidatos a la polifarmacia/potenciación en vez de continuar intentando negarles a todos el uso de este enfoque.

Bibliografía

- Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:4-10.
- Nielsen J, le Quach P, Emborg C, Foldager L, Correll CU. 10-year trends in the treatment and outcomes of patients with first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:356-66.
- Baandrup L, Allerup P, Lublin H, Nordentoft M, Peacock L, Glenthøj B. Evaluation of a multifaceted intervention to limit excessive antipsychotic co-prescribing in schizophrenia outpatients. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:367-74.
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2009;35:443-57.
- Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine d(2) receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry.* 2001;158:311-4.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009;360:225-35.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy. Part I: Therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry.* 1999;60:425-6.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy. Part 2: Tips on use and misuse. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:506-7.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *J Clin Psychiatry.* 2002;63:93-4.
- Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Cur Med Chem.* 2004;11:313-27.
- Stahl SM. Focus on antipsychotic polypharmacy: evidence-based prescribing or prescribing-based evidence? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7:113-6.
- Stahl SM, Grady MM. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid Program. *Psychiatr Serv.* 2006;57:127-9.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminece based? *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106:321-2.
- Stahl S, Freudenreich O, Goff D. A successful antipsychotic combination trial. Quo Vadis? *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110:241-2.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: never say never, but never say always. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:349-51.
- Ritsner MS. Polypharmacy in psychiatric practice: use of polypharmacy in the «Real World». vol. I. New York: Springer Verlag; 2013.
- Ritsner MS. Polypharmacy in psychiatric practice: use of polypharmacy in the «Real World». vo1. II. New York: Springer Verlag; 2013.
- Stahl SM. Case 12: The scary man with only partial symptom control on clozapine. En: *Case studies: Stahl's essential psychopharmacology.* New York: Cambridge University Press; 2011. p. 129-32.
- Stahl SM. Case 21: The woman who has always been out of control. En: *Case studies: Stahl's essential psychopharmacology.* New York: Cambridge University Press; 2011. p. 237-40.
- Stahl SM. Case 27: The psychotic arsonist who burned his house and tried to burn himself. En: *Case studies: Stahl's essential psychopharmacology.* New York: Cambridge University Press; 2011. p. 309-14.
- Stahl SM. Case 39: The psychotic sex offender with grandiosity and mania. En: *Case studies: Stahl's essential psychopharmacology.* New York: Cambridge University Press; 2011. p. 451-6.
- Längle G, Steinert T, Weiser P, Schepp W, Jaeger S, Pfiffner C, et al. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:372-81.
- Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry.* 2011;168:702-8.
- Morrisette DA, Stahl SM. Should high dose or very long-term antipsychotic monotherapy be considered before antipsychotic polypharmacy? En: Ritsner MS, editor. *Polypharmacy in psychiatry practice.* London: Springer; 2013.
- Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology.* 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
- Stahl SM. How to dose a psychotropic drug: beyond therapeutic drug monitoring to genotyping the patient. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:440-1.
- Morrisette DA, Stahl SM. Optimizing outcomes in schizophrenia: long-acting depots and long-term treatment. *CNS Spectrums.* 2012;17:10-21.