

Actualitzada  
juliol 2021

Publicada  
juny 2017

## Combinacions d'antipsicòtics en el tractament de l'esquizofrènia

En els pacients en tractament per a l'esquizofrènia, no es recomana l'ús de combinacions de tres o més antipsicòtics.

### Resum

- Els fàrmacs antipsicòtics són un component essencial del tractament de pacients amb esquizofrènia.
- La combinació d'antipsicòtics s'associa amb una càrrega d'efectes adversos més alta, específicament quant a símptomes extrapiramidals, alteracions cognitives, hiperprolactinèmia, sedació, disfunció sexual, símptomes metabòlics i diabetis.
- S'hauria de reservar la combinació d'antipsicòtics a casos de resistència a clozapina o quan no s'hagi tolerat.
- No hi ha cap evidència disponible que les combinacions de tres o més antipsicòtics puguin tenir un balanç risc-benefici raonable en el tractament de l'esquizofrènia.

### Més informació

Els fàrmacs antipsicòtics són un component essencial del tractament de pacients amb esquizofrènia.<sup>(1-4)</sup> Les diferents guies de pràctica clínica per al tractament de l'esquizofrènia indiquen que l'elecció de l'antipsicòtic s'ha de fer en funció de la simptomatologia predominant i la seva gravetat, el perfil d'efectes adversos esperats i les preferències del pacient.<sup>(1-4)</sup> Les guies aconsellen, en cas de resposta insuficient, mantenir l'antipsicòtic fins a 8 setmanes (atesa la coneguda latència de resposta d'aquests fàrmacs), ajustar-ne la dosi i assegurar l'adherència al tractament. Si després d'aquest període la resposta assolida és insuficient, s'aconsella canviar de fàrmac una vegada s'hagin descartat problemes d'adherència, trastorns concomitants, interaccions, etc.<sup>(1-4)</sup>

En cas d'esquizofrènia resistent al tractament (ERT), definida com la fallada a dos antipsicòtics diferents en dosis i amb durada del tractament adequades i confirmant-ne l'adherència,<sup>(1,3,4)</sup> el tractament d'elecció és la clozapina.<sup>(1-4)</sup> En aquests casos, les guies aconsellen iniciar el tractament amb clozapina tan aviat com sigui possible, ja que alguns estudis indiquen que la demora en el tractament pot comportar pitjors resultats.<sup>(1,5)</sup>

La combinació d'antipsicòtics, encara que ha estat descrita en diversos estudis d'utilització,<sup>(6-10)</sup> no acostuma a recomanar-se a les guies de pràctica clínica i, si es fa, sol ser l'última estratègia aconsellada i només en casos de manca de resposta a la clozapina (ultraresistència) o per intolerància i/o efectes adversos al fàrmac.<sup>(1-4)</sup> Es parla, en tot cas, de combinacions de dos antipsicòtics.

En el nostre entorn, l'any 2019, hi havia un 36,7 % de pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia i tractament actiu que s'estaven tractant amb una combinació de dos antipsicòtics i un 10,7 % amb tres o més.<sup>(10)</sup> En general, aquesta pràctica té com a objectiu tractar l'ERT, però també obeeix a estratègies per tractar símptomes concrets que no queden coberts amb un sol antipsicòtic o per minimitzar algun dels efectes adversos.<sup>(11-13)</sup> Tot i així, és una pràctica que genera controvèrsia a causa de la manca d'evidència de beneficis. Sovint, aquest ús elevat de combinacions es deu també al fet que hi ha certa resistència a receptar clozapina, atesa la falta d'experiència en el

maneig del fàrmac per part d'alguns professionals, la preocupació per les reaccions adverses (que se sobreestimen) i el seguiment analític necessari durant el tractament.<sup>(14,15)</sup>

Es disposa de revisions sistemàtiques i metanàlisis d'estudis que han avaluat els resultats d'afegir un segon fàrmac antipsicòtic i que mostren que l'evidència existent quant als beneficis de combinar antipsicòtics, incloent-hi la clozapina, és de mala qualitat.<sup>(11,16,17)</sup> Alguns dels estudis que van mostrar beneficis de la combinació respecte a la monoteràpia eren oberts i es van classificar com a "qualitat baixa". Aquestes metanàlisis van mostrar que els símptomes negatius milloraven quan s'afegia un segon antipsicòtic, tot i que, novament, aquests resultats es van observar en estudis de mala qualitat i la magnitud de l'efecte va ser molt petita. Les anàlisis de subgrups van revelar que les combinacions amb aripirazole van ser les que es van associar amb millors resultats en símptomes negatius respecte a la monoteràpia. Un estudi observacional que va analitzar diferents combinacions d'antipsicòtics a llarg termini en una cohort de pacients amb esquizofrènia va mostrar que la polifarmàcia s'associa amb un risc lleugerament més baix de rehospitalització psiquiàtrica i que la combinació amb millors resultats va ser la de clozapina amb aripirazole.<sup>(18)</sup>

Pel que fa a la seguretat, les combinacions s'han associat amb una càrrega d'efectes adversos més alta, específicament quant a símptomes extrapiramidals, alteracions cognitives, hiperprolactinèmia, sedació, disfunció sexual, símptomes metabòlics i diabetis.<sup>(9,19)</sup> A més, la prescripció combinada d'antipsicòtics s'ha relacionat amb la prescripció de dosis més altes, amb un increment del risc d'interaccions farmacològiques i amb pautes de tractament més complexes.<sup>(19)</sup> En aquest sentit, cal tenir en compte l'adherència terapèutica, ja de per si més compromesa en aquests pacients. No s'ha d'oblidar que, com més alta és la complexitat d'un tractament, més baixa en resulta l'adherència.

Ateses les dades existents actualment, les guies de maneig de l'esquizofrènia limiten la possibilitat de combinar antipsicòtics a casos molt concrets d'esquizofrènia ultraresistent, en els quals es pot fer una prova terapèutica que monitori de forma molt estreta els efectes adversos.<sup>(1-4)</sup> En tot cas, es parla de combinació de dos antipsicòtics que haurien de tenir perfils farmacològics diferents. Actualment no es disposa de cap evidència que avaluï l'ús combinat de tres o més antipsicòtics.

En conclusió, l'evidència científica disponible no permet avaluar la majoria de combinacions d'antipsicòtics a la pràctica habitual, si bé tampoc no es pot descartar que aquesta estratègia pugui tenir un balanç risc-benefici raonable en determinades situacions. En tot cas, atesa la incertesa en l'eficàcia i, sobretot, els riscos de seguretat, s'hauria de reservar aquesta possibilitat a casos d'ultraresistència (resistència a clozapina) i cenyir-se a combinacions de dos antipsicòtics, sempre amb un control molt estret i durant el mínim temps possible.

### Amb la col·laboració de

- Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental
- Programa d'harmonització farmacoterapèutica – Àrea del Medicament – Servei Català de la Salut (Actualització 2021)

### Amb el suport de

- Societat Catalana de Farmàcia Clínica
- Societat Catalana de Farmacologia
- Pla director de salut mental i addiccions
- Fundació Institut Català de Farmacologia

## Fonts

- 1. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2020;34(1):3-78.
- 2. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2020;177(9):868-72.
- 3. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry.* 2017;62(9):604-16.
- 4. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2016;50(5):410-72.
- 5. Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al. The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2018;268:114-22.
- 6. Fisher MD, Reilly K, Isenberg K, Villa KF. Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: Polypharmacy versus monotherapy. *BMC Psychiatry.* 2014;14(1):1-9.
- 7. Gaviria AM, Franco JG, Aguado V, Rico G, Labad J, De Pablo J, et al. A non-interventional naturalistic study of the prescription patterns of antipsychotics in patients with schizophrenia from the Spanish province of Tarragona. *PLoS One.* 2015;10(10):1-15.
- 8. Kumar S, Chawla S, Bimba H V, Rana P, Dutta S KS. Analysis of Prescribing Pattern and Techniques of Switching Over of Antipsychotics in Outpatients of a Tertiary Care Hospital in Delhi : A Prospective, Observational Study. *J Basic Clin Pharma.* 2017;178-84.
- 9. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J-P, Kane JM CC. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012;138(1):18-28.
- 10. Gerència del Medicament. *Estudi d'utilització de medicaments antipsicòtics a Catalunya. Pacients amb esquizofrènia 2015-2017.* Barcelona: CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.
- 11. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry.* 2017;16(1):77-89.
- 12. Pandarakalam JP. Combination therapy for treatment resistant schizophrenia. *Br J Med Pract.* 2019;12(2).
- 13. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(3):183-92.
- 14. Verdoux H, Quiles C, Bachmann CJ, Siskind D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review. *Schizophr Res.* 2018;201:10-9.
- 15. Thien K, O'Donoghue B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: A literature review. *Early Interv Psychiatry.* 2019;13(1):18-23.
- 16. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):675-84.
- 17. Ortiz-Orendain J, Castiello-De Obeso S, Colunga-Lozano L, Hu Y, Maayan N, Adams C. Antipsychotic Combinations for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):15-7.
- 18. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy with Psychiatric Rehospitalization among Adults with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(5):499-507.

- 19. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(7):1083-93.

---

**Essencial** és una iniciativa que identifica pràctiques clíniques de poc valor i promou recomanacions per tal d'evitar-ne la realització.

Si voleu rebre més informació sobre el projecte, podeu contactar amb: [essencial.salut@gencat.cat](mailto:essencial.salut@gencat.cat) o visitar el [web Essencial](#).