

## Antipsicòtics en el tractament de l'esquizofrènia

En els pacients en tractament per esquizofrènia que no compleixin criteris d'ultraresistència (entesa com a resistència fins i tot a clozapina), no es recomana a la pràctica rutinària l'ús de combinacions de tres o més antipsicòtics.

### Resum

- Els fàrmacs antipsicòtics són un component essencial del tractament de pacients amb esquizofrènia.
- L'evidència científica disponible no permet avalar la combinació de tres o més antipsicòtics a la pràctica rutinària, ni que pugui tenir un equilibri risc/benefici raonable.
- En el tractament de l'esquizofrènia sense criteris d'ultraresistència (resistència fins i tot a clozapina), no es recomana a la pràctica rutinària l'ús de combinacions de tres o més antipsicòtics.

### Més informació

Els fàrmacs antipsicòtics són un component essencial del tractament de pacients amb esquizofrènia. La combinació de dos antipsicòtics, tot i tractar-se d'una pràctica molt comuna atès que sovint el tractament resulta subòptim, fa temps que genera controvèrsia. El motiu principal, a banda del cost econòmic, és que es tracta d'un terreny poc clar i incert pel que fa a estudis que n'examinin tant l'efectivitat com la seguretat. En el cas de combinacions de tres o més antipsicòtics no es disposa de cap evidència que les avaluï.

Les guies de pràctica clínica per al tractament de l'esquizofrènia aconsellen, en cas de resposta insuficient, mantenir l'antipsicòtic unes setmanes més atesa la coneguda latència de resposta d'aquests fàrmacs, ajustar-ne la dosi, assegurar l'adherència al tractament, canviar d'antipsicòtic o, en cas de resistència (fallida de resposta a un tractament adequat de dos antipsicòtics diferents excloent-ne la clozapina), assajar clozapina i en alguns casos teràpia electroconvulsiva (TEC). La combinació d'antipsicòtics no apareix a les guies, i si ho fa acostuma a constituir l'última de les estratègies aconsellades i només quan no hi ha hagut resposta a clozapina (ultraresistència) o aquest fàrmac no s'ha tolerat. Es parla, en tot cas, de combinacions de dos antipsicòtics. A la pràctica clínica és freqüent combinar-los abans que canviar a clozapina, en un intent d'augmentar o accelerar l'eficàcia, tractar símptomes positius residuals, o reduir els efectes adversos mitjançant la disminució de la dosi o l'antagonització total o parcial d'algun efecte d'un dels fàrmacs emprats en la combinació. Sovint, a més, hi ha una certa resistència a receptor clozapina ateses les característiques especials de seguretat d'aquest fàrmac (medicament d'especial control mèdic (ECM)), que pot produir efectes adversos tan importants com agranulocitosi, miocarditis i diabetis. Un estudi que analitzava retrospectivament (2003-2008) el tractament de pacients amb esquizofrènia resistent al tractament en dos hospitals universitaris danesos mostrava que tan sols el 24% d'aquests pacients rebia tractament amb clozapina mentre que el 76% restant prenia una combinació d'antipsicòtics.

Pel que fa a estudis de combinacions, en sorprèn l'escàs nombre. A més, els que hi ha disponibles contempen tan sols la combinació de dos i no més de dos antipsicòtics. Les metanàlisis que més acuradament els han examinat indiquen que, en termes d'eficàcia, la combinació de dos antipsicòtics és superior a la monoteràpia només en estudis oberts i en assajos de poca qualitat. Quan hom mira els assajos amb cegament doble i els de més qualitat metodològica, fins i tot aquells en què un dels dos antipsicòtics combinats és la clozapina, no

s'observen diferències, exceptuant alguns casos encoratjadors com el de la millora dels símptomes negatius quan un dels dos antipsicòtics és un agonista parcial D2.

Pel que fa a la seguretat, i en funció de la combinació, sí que hi ha dades respecte als efectes adversos: quan s'associen dos antipsicòtics antagonistes D2, l'extrapiramidalisme i els nivells de prolactina (i els efectes adversos coneguts que se'n deriven) augmenten, mentre que si es combinen l'antagonista D2 amb un agonista parcial D2 com l'aripirazole, els nivells de prolactina inicials disminueixen. També s'ha vist com els pacients tractats amb clozapina combinada amb un altre antipsicòtic tenen xifres més baixes de colesterol total i LDL que els que fan monoteràpia amb clozapina, però en general també presenten un nombre major d'efectes adversos. Potser no tot rau en la combinació per ella mateixa, sinó en el fet que donant dos antipsicòtics s'està afegint no només els efectes adversos característics de cadascun d'ells sinó els derivats d'una dosi total –en equivalents de clorpromazina– més elevada. I com més antipsicòtics s'hi afegeixen, més gran serà aquest risc. Com ho serà el de les interaccions farmacològiques.

Finalment cal tenir en compte l'adherència terapèutica, ja de per si més compromesa en aquests pacients. No s'ha d'oblidar que com major és la complexitat d'un tractament, més baixa en resulta l'adherència. Així doncs, afegir un segon antipsicòtic comprometrà la presa del primer i també d'aquells altres fàrmacs que pugui estar prenent el pacient per malalties com la hipertensió, la diabetis, etc. De nou, com més antipsicòtics s'afegeixen a l'equació, més risc es corre en aquest sentit.

Tot i que varia en funció del context, a la bibliografia es troben combinacions de dos o més antipsicòtics en un percentatge de pacients que se situa entre el 10% i el 30% del total. Els factors que es relacionen amb l'associació d'antipsicòtics són l'agudesa, la gravetat, la complexitat i la cronicitat de la malaltia. Pel que fa a combinacions de tres o més antipsicòtics, les dades dels centres de salut mental d'adults (CSMA) de Catalunya mostren que al 5,07% de pacients amb esquizofrènia se'ls han prescrit combinacions de tres o més antipsicòtics i a l'1,09% de tots els pacients tractats als CSMA independentment del diagnòstic (sistema integrat d'informació, CatSalut).

En conclusió, l'evidència científica disponible no permet avalar la majoria de combinacions d'antipsicòtics a la pràctica rutinària, si bé tampoc no es pot descartar que aquesta estratègia pugui tenir un equilibri risc/benefici raonable en determinades situacions. En tot cas, atesa la incertesa i sobretot els riscos d'aquests pacients, s'hauria de reservar aquesta possibilitat a casos d'ultraresistència (resistència a clozapina) i cenyir-se a combinacions de dos antipsicòtics (i excepcionalment tres), sempre duent-les a terme amb un control molt estret i durant un període de temps a poder ser limitat.

## Amb la col·laboració de



## Amb el suport de

Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (CAMAPC).

## Fonts

- NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical Guideline CG178. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
- SIGN. Management of schizophrenia. Issue 131. Edingburg (United Kingdom) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); March 2013. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/sign-131-management-of-schizophrenia.html>
- Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2011;25(5):567-620. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292923>
- Malandain L, Thibaut F, Grimaldi-Bensouda L, Falissard B, Abenhaim L, Nordon C, et al. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study. Schizophr Res. 2017 May 27. pii: S0920-9964(17)30274-8. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28558905>
- 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 May 17. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514486>
- 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 Feb;16(1):77-89. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127934>
- Kristensen D, Hageman I, Bauer J, Jørgensen MB, Correll CU. Antipsychotic polypharmacy in a treatment-refractory schizophrenia population receiving adjunctive treatment with electroconvulsive therapy. J ECT. 2013 Dec;29(4):271-6. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859980>
- Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. Psychiatr Clin North Am. 2012;35(3):661-81. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929872>
- CADTH. A Systematic Review of Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia. December 2011. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 1(1b). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0060899/>

**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: <http://essencialsalut.gencat.cat>