

Polifarmacia antipsicótica: ¿cuán racional o irracional puede ser?

Cartas al editor

La polifarmacia, entendida como el uso de 2 o más medicamentos del mismo grupo farmacológico, es una estrategia terapéutica que puede ser válida en algunas patologías, como, por ejemplo, para el HIV-SIDA.¹ La mayor parte de la evidencia disponible y las guías clínicas para tomar decisiones clínico-terapéuticas recomiendan la monoterapia antipsicótica, tanto en el primer episodio psicótico como en el tratamiento de mantenimiento en esquizofrenia. Sin embargo, los datos respecto al uso de antipsicóticos indican que en la práctica clínica diaria hay un uso extendido de la polifarmacia antipsicótica, y algunos estudios y revisiones indican que podrían tener algún lugar en la terapéutica.²⁻⁷

La frecuencia de uso de polifarmacia antipsicótica está en el entorno del 20 %.⁸ Sin embargo, es variable según los territorios. En 2012 Gallego *et al.* compararon tratamientos con antipsicóticos en diferentes regiones del mundo, y demostraron que la polifarmacia antipsicótica era una práctica frecuente y prolongada en el tiempo.⁹ Algunos estudios recientes han identificado que la prevalencia de polifarmacia antipsicótica es elevada. Una encuesta reciente del grupo asiático sobre los patrones de prescripción de psicotrónicos Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP)* relevó datos de 15 países con una tasa media de polifarmacia antipsicótica del 42,2 %.¹⁰

En Uruguay, si bien no contamos con datos nacionales, tenemos datos de uso en pacientes del Hospital Vilardebó. Los datos con usuarios hospitalizados de polifarmacia antipsicótica se estiman en un 48 %.¹¹ A nivel de uso ambulatorio la frecuencia de polifarmacia de 2 antipsicóticos es de 27,5 % y la polifarmacia de más de 2 antipsicóticos es de 12 %;¹² estos

datos corresponden a pacientes con diferentes diagnósticos.

Varios factores pueden explicar el comportamiento prescriptivo de la polifarmacia. Indudablemente el tipo evolutivo del proceso mórbido es un factor determinante. Los estudios disponibles representan una fracción pequeña de los individuos potencialmente tratables en la práctica clínica diaria. Los propios fármacos también inciden. Los antipsicóticos son un grupo farmacológico heterogéneo con variabilidad tanto farmacocinética como farmacodinámica. A su vez, tienen perfiles farmacológicos diferentes: algunos son más sedativos (quetiapina), en otros se destaca la mayor incidencia de efectos metabólicos (olanzapina, clozapina) y otros tienen incidencia de efectos extrapiramidales (haloperidol, risperidona). La posibilidad de diferentes vías de administración, como los antipsicóticos de depósito (pipotiazina, haloperidol, risperidona), también es relevante. La experiencia clínica y el paradigma predominante del prescriptor respecto al uso de la medicación es otro factor.⁸ Un aspecto adicional, que explica la disociación existente entre las recomendaciones de las guías y la práctica clínica diaria, es la desconexión entre eficacia y efectividad. Esto se explica por el hiato (gap) en la interpretación de los resultados y por tanto la validez externa de los trabajos.^{8, 11, 13} Un metaanálisis realizado por Galling *et al.* en 2017 compara la polifarmacia antipsicótica con monoterapia en esquizofrenia, donde se incluyen 31 ECC. Se destaca que los estudios que tienden a favorecer la polifarmacia antipsicótica son ensayos de baja calidad.² Tiihonen *et al.*, en una cohorte finlandesa, estudian el riesgo de rehospitalización psiquiátrica durante el uso de polifarmacia frente a monoterapia en adultos

Autores

Mauricio Toledo

Médico psiquiatra. Facultad de Medicina UCLAEH.

Ismael Olmos

Doctor en Química. Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

Mauricio Mato

Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

Carina Ricciardi

Médica psiquiatra. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar. Policlínica Hospital Vilardebó, ASSE. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

* www.reap.asia

con esquizofrenia. El estudio incluyó 62.250 pacientes. La combinación de aripiprazol se asoció con el menor riesgo de rehospitalización psiquiátrica en la cohorte total, siendo superior a la monoterapia con clozapina. A su vez, clozapina fue la única monoterapia entre los 10 mejores tratamientos y la polifarmacia antipsicótica se asoció con un 7 % a 13 % menos de riesgo de rehospitalización psiquiátrica en comparación con cualquier monoterapia.³

Respecto a la asociación entre rehospitalización y mortalidad con el uso de polifarmacia antipsicótica, esta aún no es clara.¹⁴ Kadra *et al.* encuentran una asociación a los 6 meses en el reingreso hospitalario de usuarios que egresan con polifarmacia antipsicótica, en comparación con los que son dados de alta en monoterapia.¹⁵ En otro trabajo sobre uso de polifarmacia a largo plazo Kadra *et al.* encuentran un leve aumento en la mortalidad. Este efecto no es claro cuando se ajusta por causas naturales de muerte.¹⁶ Por otro lado, Kasteridis *et al.*, en un trabajo sobre polifarmacia antipsicótica en usuarios con enfermedad mental severa en Inglaterra, no encuentran una asociación con el riesgo de reingreso hospitalario ni la mortalidad.¹⁷

La polifarmacia antipsicótica tiende a observarse en usuarios con mayor severidad sintomática, tratamientos previos con antipsicóticos de depósito o con clozapina y usuarios jóvenes. También suele observarse en pacientes con conducta agresiva o impulsiva, predominio de síntomas negativos, insomnio y ansiedad.⁸ Desde el punto de vista clínico se asocia con mayores reacciones adversas, dificultades en el cumplimiento terapéutico, mayor riesgo de interacción fármaco-fármaco y errores en la medicación.

La estrategia fármaco-terapéutica debe basarse en el análisis de la relación del beneficio, la seguridad y el costo del medicamento. Cuando prescribimos antipsicóticos, ¿cuán racional o irracional puede ser la polifarmacia antipsicótica para el tratamiento de la esquizofrenia? Consideramos que es irracional el uso de 3 o más antipsicóticos, ya que el resultado

añadido en el beneficio no supera el potencial impacto en la seguridad, por mayor incidencia de reacciones adversas, añadiendo además costos innecesarios. Sin embargo, el uso de 2 antipsicóticos puede ser útil en algunas condiciones clínicas. Por ejemplo, en el tratamiento con clozapina, añadir aripiprazol (un agonista parcial del receptor D2 de dopamina) podría tener un potencial efecto terapéutico sobre los síntomas negativos y mejor perfil de seguridad.^{2, 3, 8, 13, 18} Si se opta por potenciar los efectos antipsicóticos, idealmente, lo más racional es combinar dos fármacos con diferentes perfiles de modulación receptorial. Siempre debemos considerar los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, ya que son fuente de variabilidad en la respuesta terapéutica. Desde el punto de vista farmacocinético la metabolización hepática por el sistema CYP 450 es un factor importante en la interacción fármaco-fármaco o eventualmente con otras sustancias (tabaco, café). A su vez, hay que tener en cuenta los diferentes perfiles farmacodinámicos para evitar solapamiento de mecanismos de acción. Por ejemplo, utilizar concomitantemente pipotiazina por vía intramuscular y haloperidol por vía oral es una práctica inconveniente, ya que los perfiles farmacodinámicos son similares. Escalonar la dosificación basada en la respuesta clínica, evaluar las reacciones adversas, intentando minimizar y monitorizar las concentraciones plasmáticas como guía paraclínica son aspectos importantes para evitar la polifarmacia irracional.

A nivel nacional se han instrumentado algunas estrategias para disminuir la prevalencia de la polifarmacia antipsicótica con más de 2 antipsicóticos. En el Hospital Vilardebó, a propuesta de la Unidad de Farmacología Clínica e instrumentada por el Comité de Farmacia y Terapéutica, durante algunos años se instrumentaron algunas medidas administrativas para intentar disminuir esta práctica. Es así que durante los años 2015 y 2016 toda indicación que implicase más de 2 antipsicóticos debía tener su justificación por parte del médico tratante. Dicha medida

implicó una reducción, cercana al 40 %, en el número de pacientes ambulatorios en tratamiento con más de 2 antipsicóticos en la policlínica del Hospital Vilardebó.¹⁹

En el caso de que el juicio clínico nos oriente a una eventual combinación de antipsicóticos, se debe ser cauteloso a la hora de utilizar la polifarmacia antipsicótica. Es importante el vínculo con el paciente y su familia, y siguiendo la evolución clínica, se deben encarar los ajustes farmacológicos en el ámbito de la toma de decisiones compartida. El seguimiento clínico sistemático es fundamental para evaluar si realmente se produce el beneficio buscado en los plazos razonables, o si lo más aconsejable es un cambio de antipsicótico, especialmente si se configura el diagnóstico de esquizofrenia resistente. Si bien la potencial combinación de clozapina con aripiprazol tiene evidencia, se necesitan más estudios en la práctica clínica diaria para considerar otras combinaciones de antipsicóticos y establecer el perfil de pacientes que potencialmente se puedan beneficiar.

Referencias bibliográficas

- Khan AY, Preskorn SH.** Multiple psychiatric medications use in psychiatry: how rational can it be? In: Ritsner MS (ed.). *Polypharmacy in Psychiatry Practice*. Vol. I. Triple medication use strategies. Dordrecht: Springer; 2013. doi: 10.1007/978-94-007-5805-6_1
- Galling B, Roldán A, Hagi K, Riet-schel 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. doi: 10.1002/wps.20387
- 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. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320
- Azorin JM, Simon N.** Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: evolving evidence and rationale. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(12):1175-86. doi : 10.1080/17425255.2020.1821646
- Pae CU.** Antipsychotic polypharmacy in treatment of schizophrenia; should or should not? *Chonnam Med J*. 2020;56(3):157-65. doi: 10.4068/cmj.2020.56.3.157
- Lin SK.** Antipsychotic polypharmacy: a dirty little secret or a fashion? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(2):125-31. doi: 10.1093/ijnp/pyz068
- Baandrup L.** Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(3):183-92. doi: 10.1111/bcpt.13384
- Guinart D, Correll CU.** Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):19ac13118. doi: 10.4088/JCP.19ac13118
- Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU.** 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. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.
- Yang SY, Chen LY, Najooan E, Kallivayalil RA, Viboonma K, Jamaluddin R, et al.** Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(8):572-79. doi: 10.1111/pcn.12676
- Toledo M, Mato M, Olmos I, Frontini MA, Porteiro F, Labraga P, et al.** Prescripción de antipsicóticos al egreso hospitalario durante el período abril-septiembre de 2012 en el Hospital Vilardebó de Montevideo, Uruguay. *Rev Psiquiatr Urug*. 2015;79(1):29-38. Disponible en: <<http://spu.org.uy/sitio/wp-content/>

- uploads/2015/08/03_TO.pdf». (Consultado: jul. 2021).
12. **Mato M, Olmos I, Toledo M.** Evolución del consumo de antipsicóticos en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug.* 2017;81(2):106-12. Disponible en: <http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2018/01/03_OB_2.pdf>. (Consultado: jul. 2021).
 13. **Lähteenvuo M, Tiihonen J.** Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: evidence and recommendations. *Drugs.* 2021;81(11):1273-84. doi: 10.1007/s40265-021-01556-4
 14. **Faden J, Kiryankova-Dalseth N, Barghini R, Citrome L.** Does antipsychotic combination therapy reduce the risk of hospitalization in schizophrenia? *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(5):635-46. doi: 10.1080/14656566.2020.1847274
 15. **Kadra G, Stewart R, Shetty H, MacCabe JH, Chang CK, Kesserwani J, et al.** Antipsychotic polypharmacy prescribing and risk of hospital readmission. *Psychopharmacology (Berl.).* 2018;235(1):281-89. doi: 10.1007/s00213-017-4767-6
 16. **Kadra G, Stewart R, Shetty H, MacCabe JH, Chang CK, Taylor D, et al.** Long-term antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental health care and the risk of mortality. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(2):123-32. doi: 10.1111/acps.12906
 17. **Kasteridis P, Ride J, Gutacker N, Aylott L, Dare C, Doran T, et al.** Association between antipsychotic polypharmacy and outcomes for people with serious mental illness in England. *Psychiatr Serv.* 2019;70(8):650-56. doi: 10.1176/appi.ps.201800504
 18. **Reynolds GP.** High dose antipsychotic polypharmacy and dopamine partial agonists - time to rethink guidelines? *J Psychopharmacol.* 2021:1-7. doi: 10.1177/02698811211026456
 19. **Olmos I.** Evaluación y seguimiento del tratamiento con psicofármacos. [Tesis de doctorado]. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República; 2019, pp. 41 y 42. Disponible en: <<http://riquim.fq.edu.uy/archive/files/c26a97364a92b0e537371f64ff4fde4c.pdf>>. (Consultado: jul. 2021).