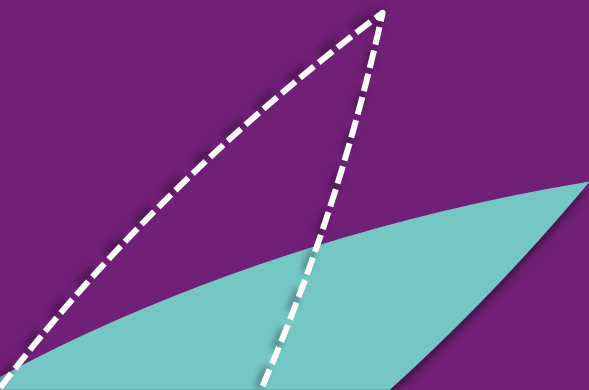


GUÍA POLIFARMACIA



Polifarmacia de antipsicóticos

Aunque las guías recomiendan la utilización de un solo agente antipsicótico para tratar la esquizofrenia, la polifarmacia -el uso de más de un compuesto- es común en la práctica habitual.¹

La prevalencia de la polifarmacia de antipsicóticos en la práctica real es de aproximadamente 20-30%. A pesar de esta alta tasa de prevalencia, los ensayos clínicos controlados aleatorizados aún se enfocan en las monoterapias. Por tanto, la evidencia de la polifarmacia se basa principalmente de datos reales, como son los estudios observacionales o informes de casos publicados. Sacar conclusiones respecto de las distintas combinaciones de antipsicóticos a partir de este tipo de evidencias es algo difícil, dada la ausencia de un diseño riguroso o de grupos de control, además del nivel alto de subjetividad. Por consiguiente, los efectos observados muchas veces son mixtos.

También es importante señalar que la combinación de distintos antipsicóticos no solo conlleva la promesa de una mayor eficacia, sino también el riesgo de reacciones adversas a los fármacos que resultan de su interacción.

Con el fin de combinar los antipsicóticos de manera consciente, es crítico considerar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.



Razones y preocupaciones

Son varias las razones para iniciar la polifarmacia de antipsicóticos, además de muchas preocupaciones en relación a su resultado.¹



Consideraciones generales

Hay muchos factores que pueden imitar la falta de respuesta a un tratamiento con antipsicóticos. Estos factores deben ser excluidos antes de aplicar la polifarmacia con antipsicóticos.¹



Diagnóstico incorrecto.



Comorbilidades psiquiátricas como abuso de sustancias.



Incumplimiento de la toma de medicamentos.



Insuficiente dosis del fármaco antipsicótico o duración del tratamiento.



Efectos adversos que enmascaran la respuesta.



Consideraciones farmacológicas

Para combinar los antipsicóticos de manera consciente, es clave comprender los receptores a los que se dirigen con más frecuencia los antipsicóticos y su impacto en los diferentes síntomas y eventos adversos.¹⁻³

	RECEPTOR	IMPACTO	EVENTOS ADVERSOS
DOPAMINA	D2	Disminución de los síntomas positivos	Síntomas extrapiramidales, aumento de la prolactina, disfunción sexual y cognitivo
	D3	Disminución de los síntomas negativos, síntomas cognitivos y estado de ánimo	-
SEROTONINA	5-HT1A	Disminución de la ansiedad, los síntomas depresivos y los síntomas extrapiramidales	Dolor de cabeza, náusea y aumento de peso
	5-HT2A	Disminución de los síntomas extrapiramidales, leve efecto sedante	Aumento de sueño no REM
	5-HT2C	Disminución de los síntomas depresivos	Aumento del apetito, aumento de peso y efectos metabólicos
OTROS	H1	Aumento de la sedación	Deterioro cognitivo, aumento del apetito y aumento de peso
	Alfa 1	Disminución de los síntomas depresivos y de los síntomas obsesivo-compulsivos	Hipotensión y disfunción sexual
	Muscarínico	Disminución de los síntomas extrapiramidales	Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y deterioro cognitivo



Consideraciones farmacocinéticas

Comprender las características farmacocinéticas de los antipsicóticos, como las semividas, también es clave al combinar los antipsicóticos de manera consciente.^{1,4}

Semividas de los antipsicóticos



Metabolismo de los antipsicóticos*

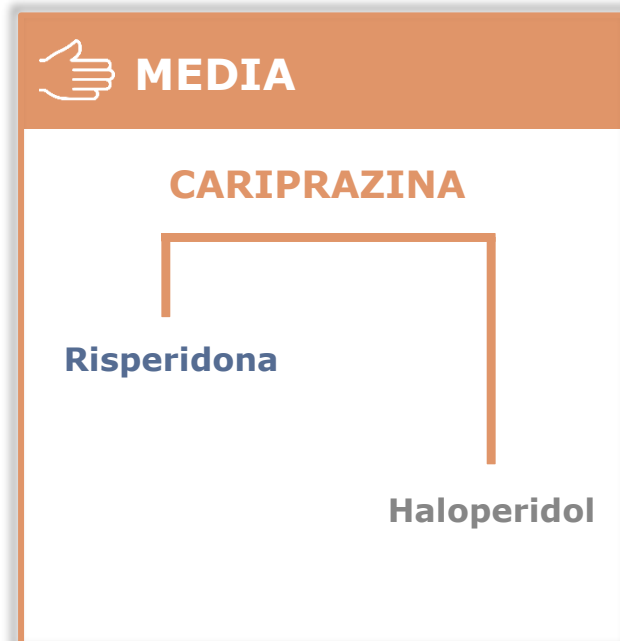
1A2			Clozapina		Olanzapina		
3A4	Aripiprazol	Cariprazina	Clozapina	Haloperidol		Quetiapina	Risperidona
2C19			Clozapina				
2D6	Aripiprazol	Cariprazina	Clozapina	Haloperidol	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona

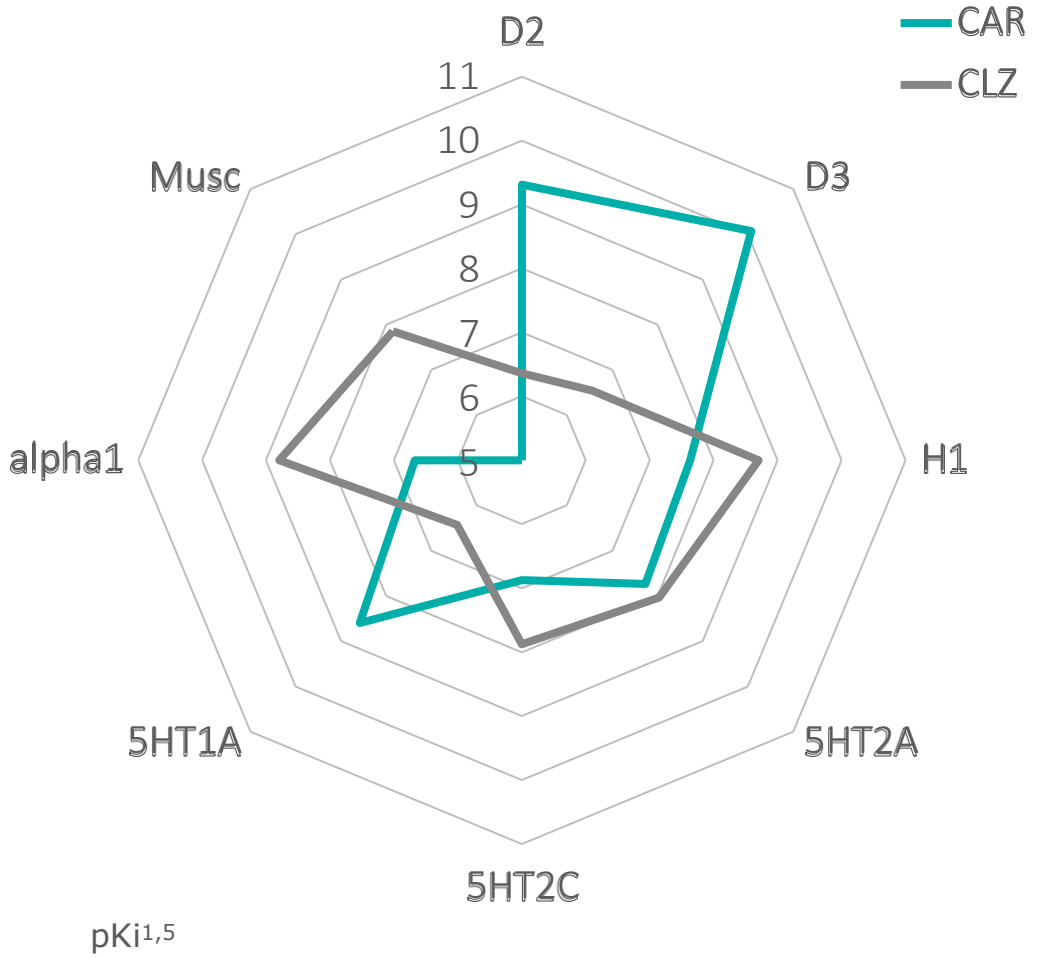
*Tipos de CIP



Vista general de las combinaciones

La polifarmacia/combinación de medicamentos se puede clasificar en base a la compatibilidad de los antipsicóticos: compatibilidad alta, media o baja.¹



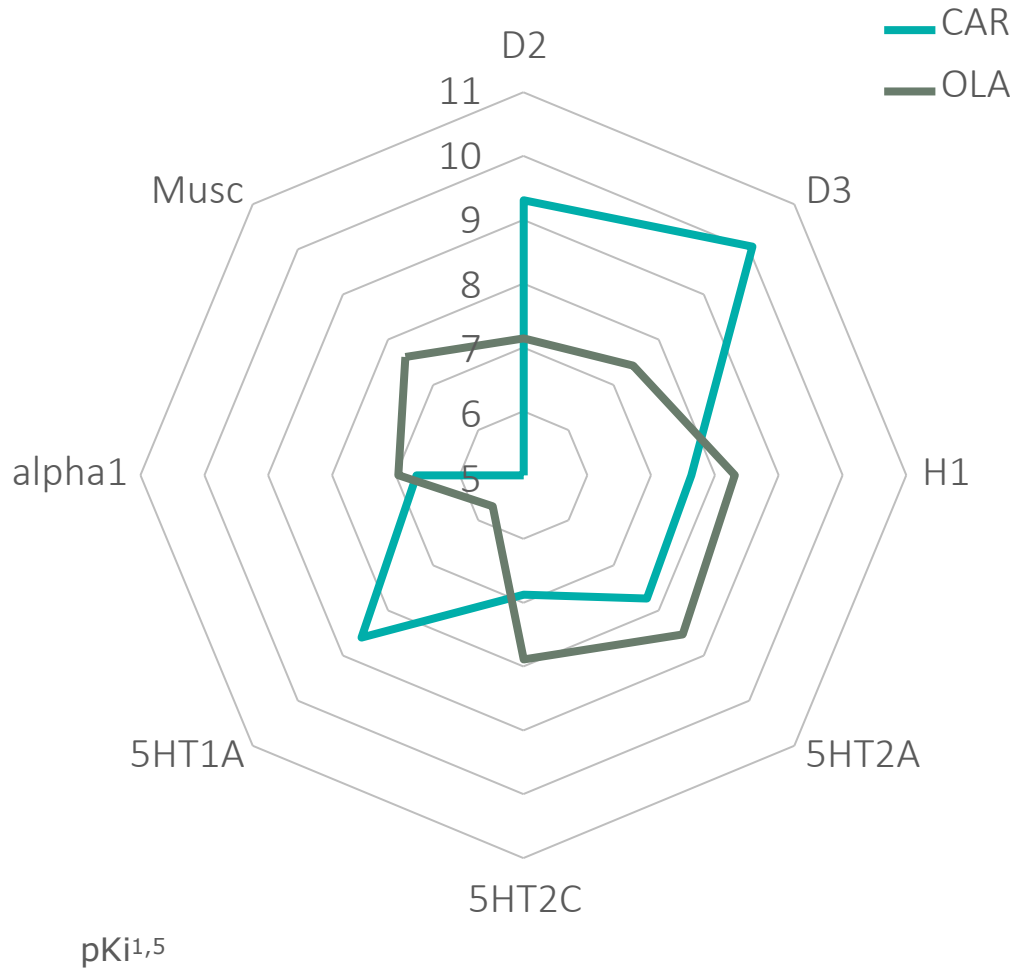


+

-



Cariprazina & Olanzapina



+ PROS

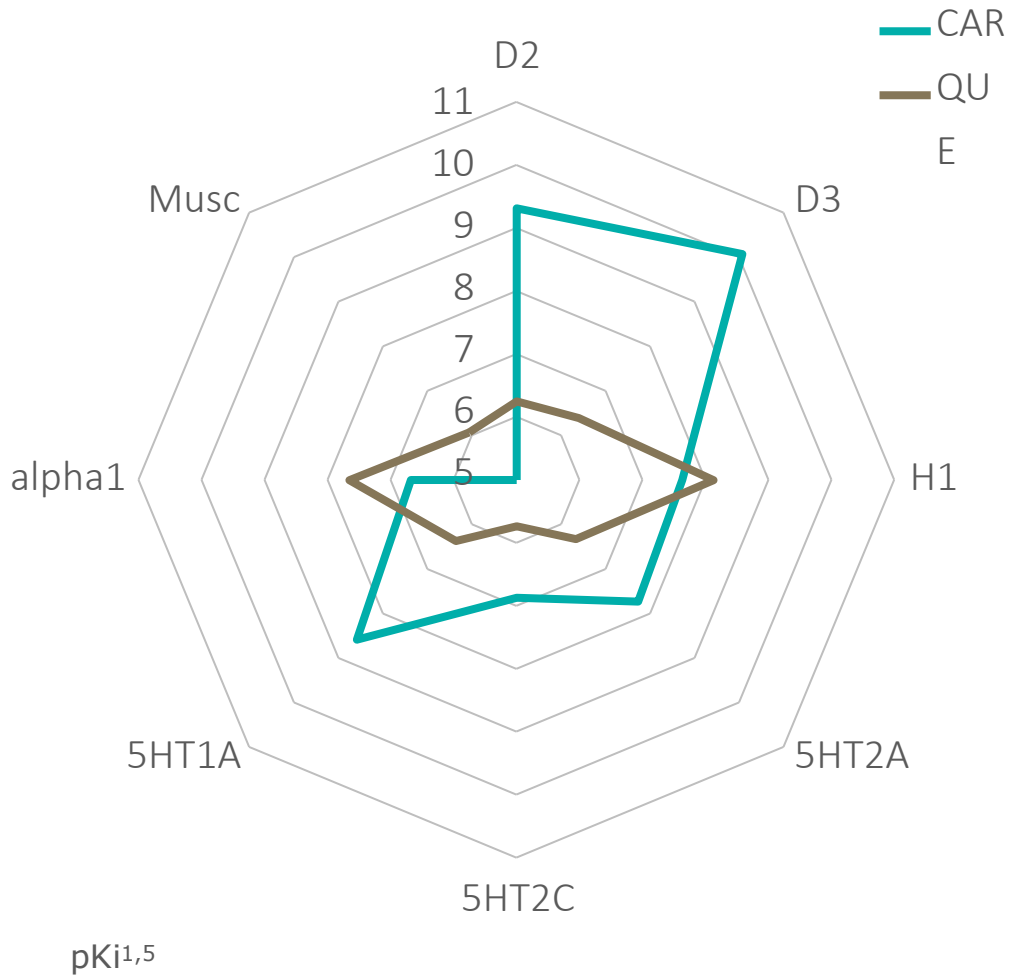
- El perfil de receptores de la cariprazina es complementario al de la olanzapina.
- Esta combinación puede mejorar la eficacia general y contrarrestar los problemas sedantes y metabólicos de la olanzapina y mantener la baja propensión a tener síntomas extrapiramidales.
- Además, el antagonismo 5-HT_{2A} presente con la olanzapina puede jugar un papel en la atenuación de la acatisia inducida por antipsicóticos.
- Los efectos sobre los receptores D₃ y D₂ pueden mejorar los síntomas negativos, cognitivos y positivos.
- Los perfiles farmacocinéticos de la cariprazina y la olanzapina también son complementarios.

- CONTRAS

- Esta combinación puede potencialmente provocar acatisia.



Cariprazina & Quetiapina



+ PROS

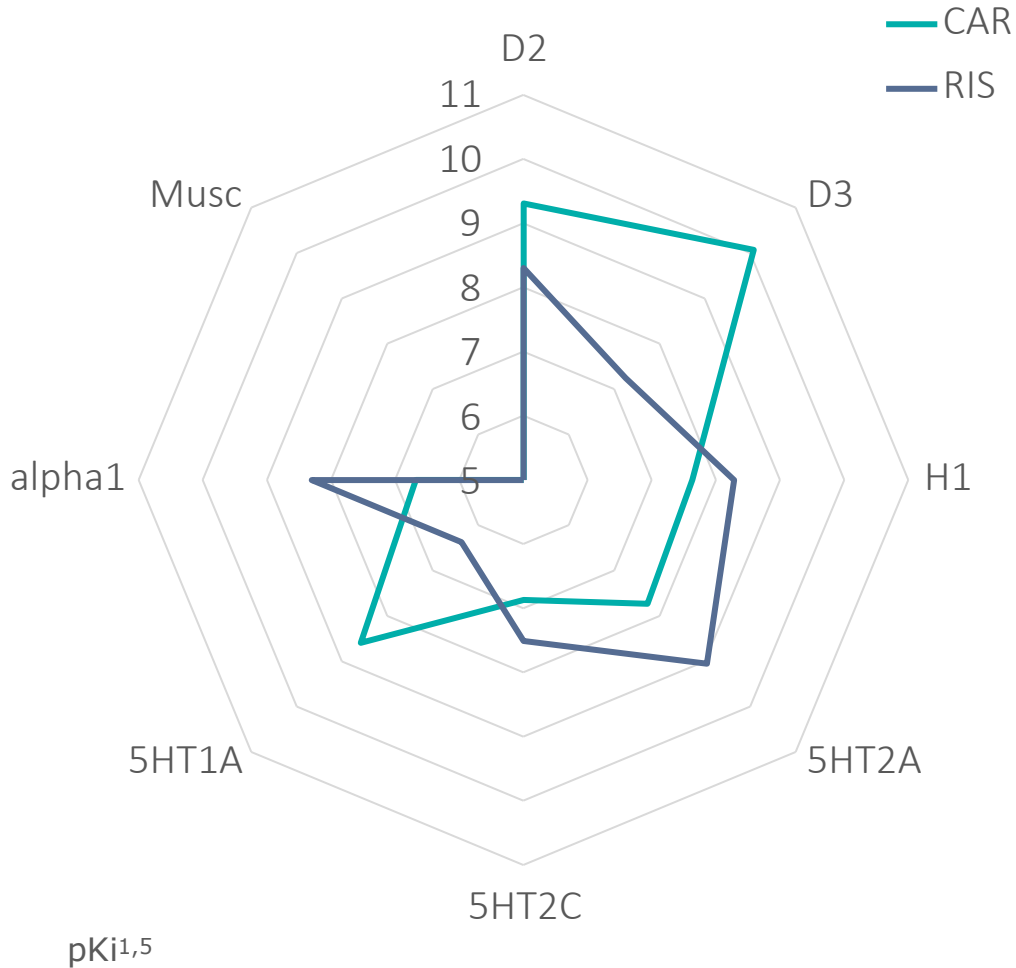
- El perfil de receptores de la cariprazina es complementario al de la quetiapina.
- Esta combinación puede mejorar la eficacia general y contrarrestar los problemas sedantes y metabólicos de la olanzapina y mantener la baja propensión a tener síntomas extrapiramidales.
- Además, el antagonismo 5-HT_{2A} presente con la quetiapina puede jugar un papel en la atenuación de la acatisia inducida por antipsicóticos.
- Los efectos sobre los receptores D₃ y D₂ pueden mejorar los síntomas negativos, cognitivos y positivos.
- Los perfiles farmacocinéticos de la cariprazina y la quetiapina también son complementarios.

- CONTRAS

- Esta combinación puede potencialmente provocar acatisia.



Cariprazina & Risperidona



+ PROS

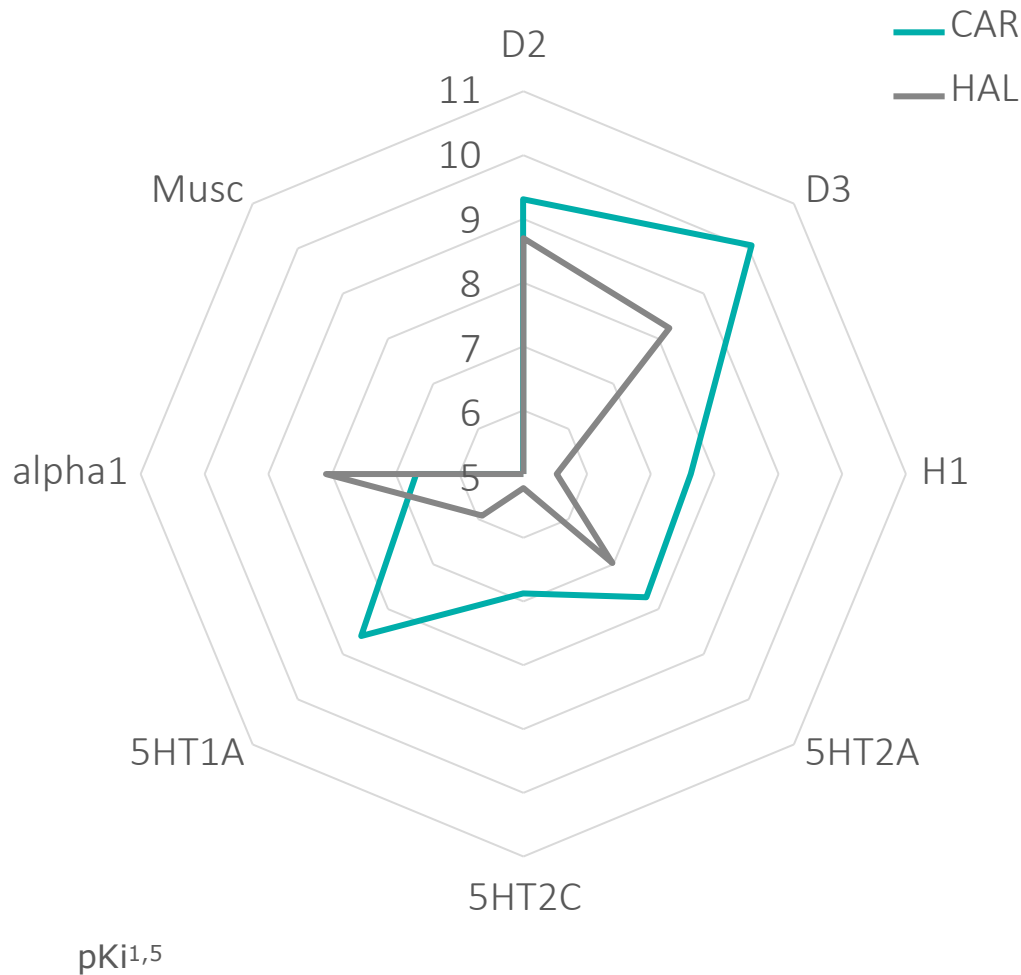
- El agonismo parcial del receptor D3 de la cariprazina añade un efecto diana complementario, por lo que puede mejorar los síntomas negativos y cognitivos.
- La alta afinidad y parcialidad de la cariprazina en los receptores D2 y 5-HT1A puede contribuir a un menor riesgo de hiperprolactinemia y de síntomas extrapiramidales inducidos por la risperidona.

- CONTRAS

- Al bloquear los receptores D2, la risperidona podría reducir los beneficios terapéuticos de la cariprazina.
- Debido a la compatibilidad parcial, es difícil pronosticar el resultado clínico general con esta combinación.
- Dado que puede suponer un reto encontrar la estrategia de dosificación óptima, puede ser una mejor opción cambiar de risperidona a cariprazina.



Cariprazina & Haloperidol



+ PROS

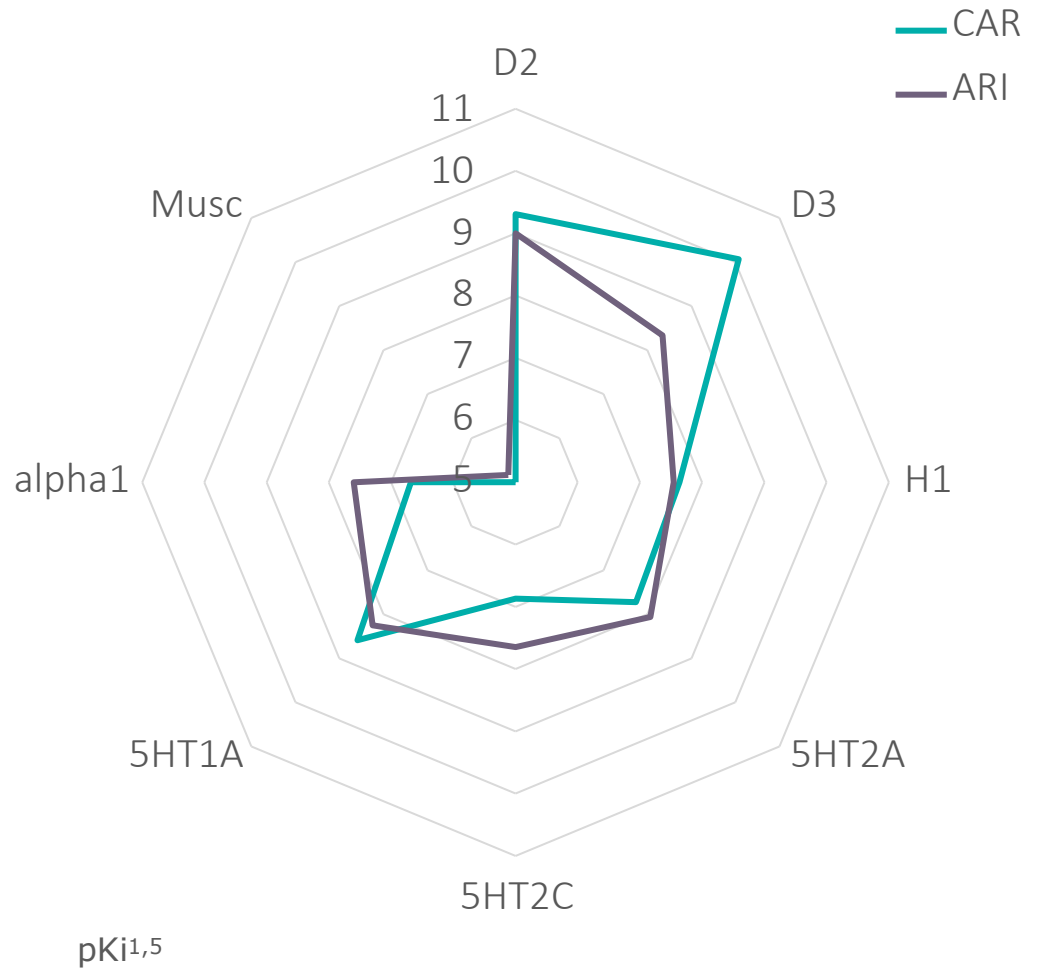
- La parcialidad del receptor D3 de la cariprazina añade un efecto diana complementario, por lo que puede mejorar los síntomas negativos y cognitivos.
- La alta afinidad y parcialidad de la cariprazina en los receptores D2 y 5-HT1A puede contribuir a un menor riesgo de hiperprolactinemia y de síntomas extrapiramidales inducidos por la risperidona.

- CONTRAS

- Al bloquear los receptores D2, el haloperidol podría reducir los beneficios terapéuticos de la cariprazina.
- Debido a la compatibilidad parcial, es difícil pronosticar el resultado clínico general con esta combinación.
- Dado que puede suponer un reto encontrar la estrategia de dosificación óptima, puede ser una mejor opción cambiar de haloperidol a cariprazina.



Cariprazina & Aripiprazol



+ PROS

- No hay evidencia de pros.

- CONTRAS

- Los perfiles de los receptores de la cariprazina y el aripiprazol se solapan, por lo que es improbable que esta combinación mejore la eficacia.
- Dado el solapamiento en el perfil de los receptores, podría aparecer un aumento de los eventos adversos.
- A día de hoy, hay una falta de evidencia en términos de informes de casos exitosos al usar esta combinación.
- En el caso de una eficacia insuficiente con el aripiprazol, un cambio del aripiprazol a la cariprazina podría ser una opción más viable debido al agonismo parcial dominante del receptor D3.



Consideraciones clave

Lo polifarmacia con antipsicóticos podría ser útil en pacientes seleccionados cuando el cambio no es una opción; sin embargo, su uso rutinario no es recomendable.¹



La polifarmacia con antipsicóticos solo debe considerarse cuando han habido dos intentos fallidos de monoterapia con dosis y duración adecuadas.



Los agentes seleccionados para la combinación deben contar con un perfil de receptor complementario para garantizar una eficacia mejorada, no problemas de seguridad.



Los agentes seleccionados para la combinación deben ser evaluados en base a sus características farmacocinéticas además de aumentar la seguridad y la tolerabilidad.



Los pacientes en tratamiento de polifarmacia deben tener un seguimiento cuidadoso y decisiones adicionales respecto del tratamiento deben tomarse solo cuando suficiente tiempo ha pasado.



Referencias

1. Hjorth S. The More, the Merrier...? Antipsychotic Polypharmacy Treatment Strategies in Schizophrenia From a Pharmacology Perspective. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 24;12:760181. doi: 10.3389/fpsy.2021.760181. PMID: 34899422; PMCID: PMC8652414.
2. Stahl SM. Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. *CNS Spectr*. 2017 Aug;22(4):305-311. doi: 10.1017/S1092852917000426. PMID: 28758887.
3. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008 Jan;13(1):27-35. doi: 10.1038/sj.mp.4002066. Epub 2007 Sep 11. PMID: 17848919.
4. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoetsanis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1. PMID: 28910830.
5. Ellenbroek, B.A., Cesura, A.M. (2014). Antipsychotics and the Dopamine–Serotonin Connection. In: Celanire, S., Poli, S. (eds) *Small Molecule Therapeutics for Schizophrenia*. Topics in Medicinal Chemistry, vol 13. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/7355_2014_51