

# GUÍA DE POLIFARMACIA

## Polifarmacia antipsicótica

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 habitual en la práctica diaria.<sup>1</sup>

La prevalencia de la polifarmacia antipsicótica en la práctica clínica real es de aproximadamente 20-30%. A pesar de esta alta tasa de prevalencia, los ensayos clínicos controlados aleatorizados aún se enfocan en la monoterapia. Por tanto, la evidencia de la polifarmacia se basa principalmente en datos de práctica clínica real, 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 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 de los antipsicóticos.



## Ventajas e Inconvenientes

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



### VENTAJAS

- Combinar los antipsicóticos **puede mejorar la eficacia del tratamiento.**
- Como se administran dosis más bajas de cada uno de los antipsicóticos en la polifarmacia, la aparición de efectos secundarios es menos probable.
- Si persisten algunos síntomas, como **síntomas cognitivos o negativos**, a pesar del tratamiento con antipsicóticos, la adición de otro compuesto que se dirige a receptores diferentes podría disminuir estos síntomas.



### INCONVENIENTES

- La combinación de antipsicóticos podría aumentar el riesgo de eventos adversos debido a las interacciones entre los fármacos.
- Aunque en teoría se administran dosis menores de antipsicóticos individuales en la polifarmacia, las dosis reales utilizadas en práctica clínica son altas, por tanto se aumenta el **riesgo de eventos adversos.**
- Además, el número mayor de medicamentos podría tener un impacto negativo en la adherencia al tratamiento.



## Consideraciones generales

Hay muchos factores que pueden provocar la falta de respuesta a un tratamiento con antipsicóticos. Estos factores deben ser excluidos antes de aplicar la polifarmacia con antipsicóticos.<sup>1</sup>



**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.<sup>1-3, 6</sup>

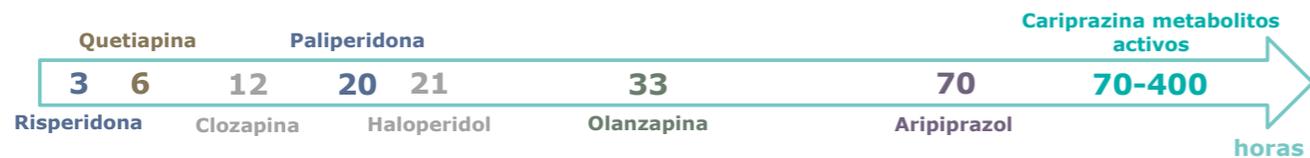
	RECEPTOR	IMPACTO	EVENTOS ADVERSOS
DOPAMINA	D2	Disminución de los síntomas positivos	Síntomas extrapiramidales, aumento de la prolactina, disfunción sexual y cognitivo
	D3	Disminución de los síntomas positivos, negativos, cognitivos y depresivos	-
SEROTONINA	5-HT1A	Disminución de la ansiedad, los síntomas 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.<sup>1,4</sup>

## Semividas de los antipsicóticos



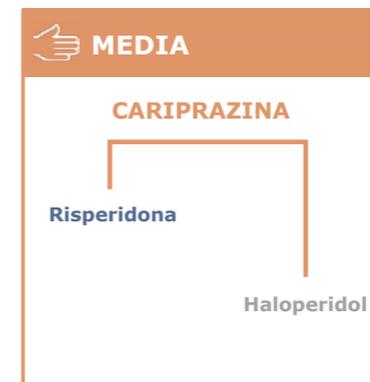
## Metabolismo de los antipsicóticos\*

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

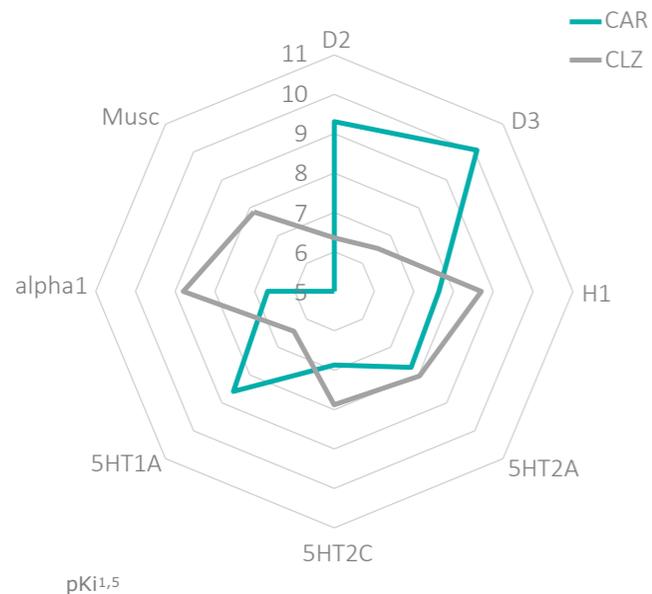
\*Tipos de CYP

# Combinaciones

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



## Cariprazina & Clozapina



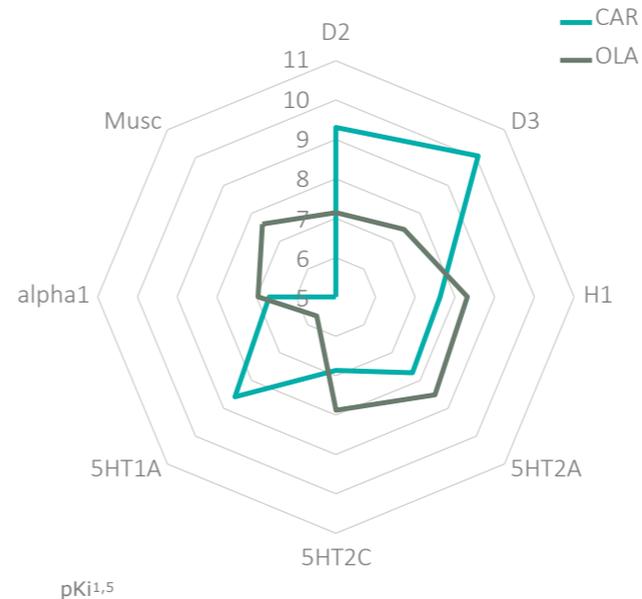
### PROS

- El perfil de receptores de la cariprazina es complementario al de la clozapina.
- Esta combinación puede mejorar la eficacia general y contrarrestar los problemas sedantes y metabólicos de la clozapina y mantener la baja propensión a tener síntomas extrapiramidales.
- Además, el antagonismo 5-HT2A presente con la clozapina 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 clozapina también son complementarios.

### CONTRAS

- Esta combinación puede potencialmente provocar acatisia.

## Cariprazina & Olanzapina



### PROS

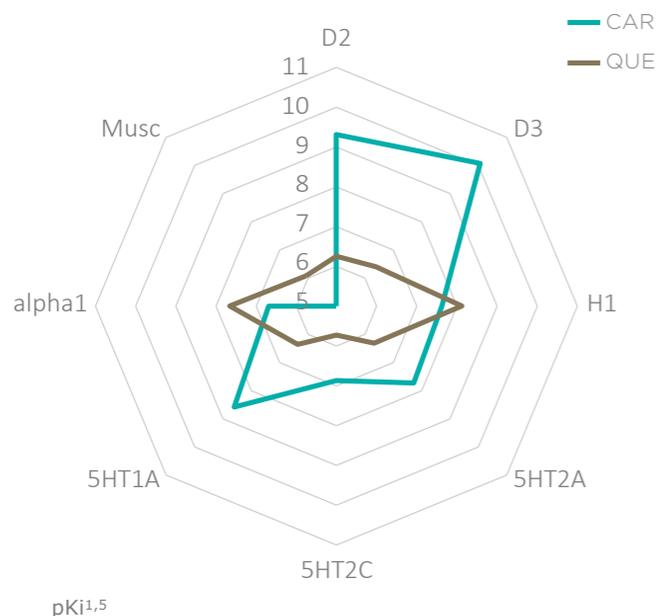
- El perfil de receptores de la cariprazina es complementario al de la olanzapina.
- Esta combinación puede mejorar la eficacia general y contrarrestar los problemas sedantes y metabólicos de la olanzapina y mantener la baja propensión a tener síntomas extrapiramidales.
- Además, el antagonismo 5-HT2A 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



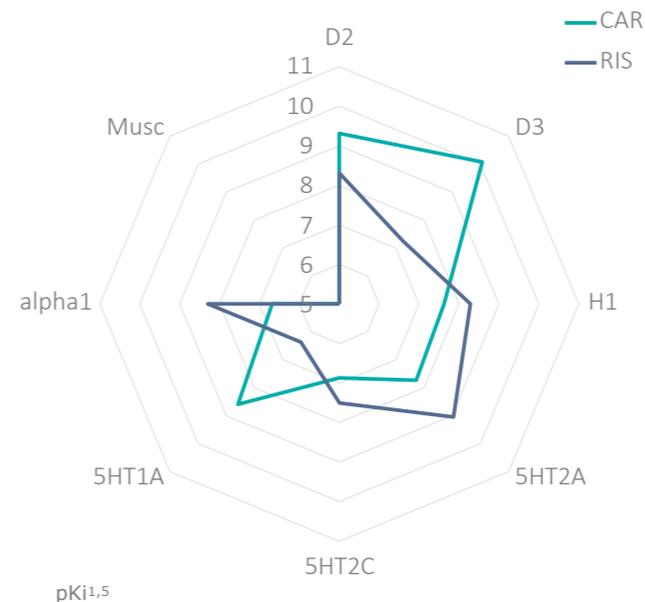
### ⊕ PROS

- 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 quetiapina y mantener la baja propensión a tener síntomas extrapiramidales.
- Además, el antagonismo 5-HT<sub>2A</sub> presente con la quetiapina puede jugar un papel en la atenuación de la acatisia inducida por antipsicóticos.
- Los efectos sobre los receptores D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> 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

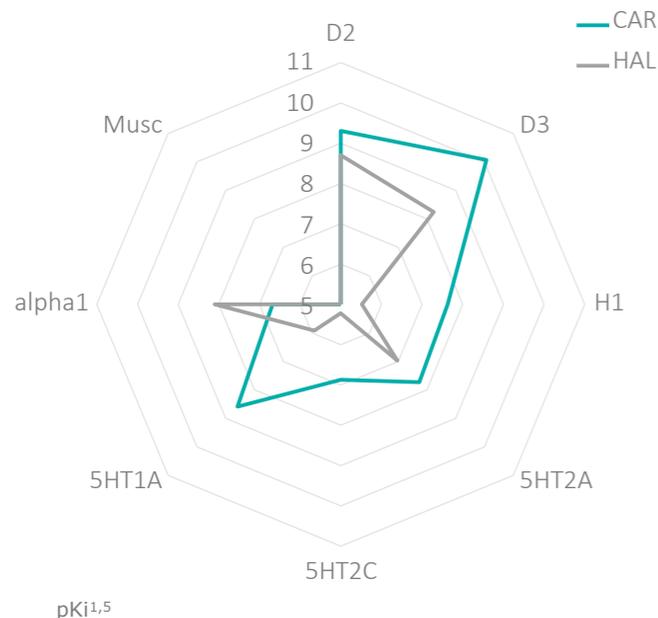
- El agonismo parcial del receptor D<sub>3</sub> de la cariprazina añade un efecto diana complementario, por lo que puede mejorar los síntomas negativos y cognitivos.
- La alta afinidad y el agonismo parcial de la cariprazina en los receptores D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> puede contribuir a un menor riesgo de hiperprolactinemia y de síntomas extrapiramidales inducidos por la risperidona.

### ⊖ CONTRAS

- Al bloquear los receptores D<sub>2</sub>, 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



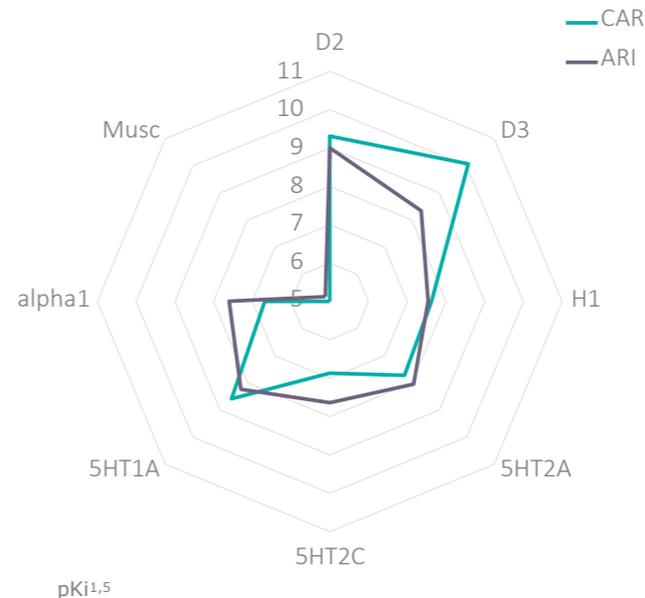
### ⊕ PROS

- 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 agonismo parcial de la cariprazina en los receptores D2 y 5-HT1A puede contribuir a un menor riesgo de hiperprolactinemia y de síntomas extrapiramidales inducidos por el haloperidol.

### ⊖ 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 casos clínicos de éxito al usar esta combinación.
- En el caso de una eficacia insuficiente con el aripiprazol, un cambio de aripiprazol a cariprazina podría ser una opción más apropiada debido al agonismo parcial dominante por el receptor D3.



## Polifarmacia antipsicótica

La polifarmacia antipsicótica podría ser útil en pacientes seleccionados cuando el cambio no es una opción; sin embargo, su uso rutinario no es recomendable.<sup>1</sup>



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



**Los antipsicóticos seleccionados para la combinación deben contar con un perfil de receptores complementarios para garantizar una mayor eficacia sin problemas de seguridad.**



**Los antipsicóticos 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 con polifarmacia deben tener un seguimiento cuidadoso.**

## 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, Schoretsanitis 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](https://doi.org/10.1007/7355_2014_51)
6. Misiak B, et al. Cariprazine - a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr. Pol*. 2018; 52(6): 971-981.



# GUÍA DE POLIFARMACIA



## FICHA TÉCNICA DE REAGILA

Presentaciones y PVP iva: Reagila 1,5 mg, 28 cápsulas PVP iva 65,13 €. Reagila 3 mg, 28 cápsulas PVP iva: 65,13 €. Reagila 4,5 mg, 28 cápsulas PVP iva: 65,13 €. Reagila 6 mg, 28 cápsulas PVP iva: 65,13 €. Condiciones de prescripción y dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud con Aportación reducida y visado de inspección para mayores de 75 años.

