



resumen

**Objetivos:** evaluar las posibles alternativas ante el fracaso de la primera línea de tratamiento antipsicótico. **Métodos:** Se realiza una búsqueda bibliográfica en Pubmed, actualizado a 31 de diciembre de 2012, con los siguientes criterios de búsqueda: "Antipsychotic Agents" OR "Schizophrenia/drug therapy" OR "Psychotic Disorders/drug therapy" AND "switching", "treatment-resistant", "monotherapy", "Polypharmacy", "Drug Therapy, Combination", "Delayed-Action Preparations", "Dose-Response Relationship, Drug", "Polypharmacy". **Resultados y conclusiones:** antes de plantearse el tratamiento farmacológico en la esquizofrenia es recomendable valorar las intervenciones psicosociales específicas. Si no hay mejoría, se puede plantear el tratamiento farmacológico. Ante el fracaso de los fármacos, en primer lugar se debe subir a dosis plenas; si esto no es eficaz, cambiar a otro antipsicótico y, si esto también fracasa, indicar clozapina. En caso de problemas de adherencia al tratamiento, se puede valorar el uso de un antipsicótico inyectable de larga duración. No se recomienda asociar dos o más antipsicóticos. No hay datos que apoyen el uso crónico de antipsicóticos para todos los pacientes esquizofrénicos.

## Tratamiento antipsicótico ante el fracaso de la primera línea de tratamiento: ¿Subir dosis, cambio de fármaco, asociar antipsicóticos?



ACCESO ABIERTO

LUCÍA MORENO IZCO  
Psiquiatra. Complejo Hospitalario de Navarra. SNS-O

## Introducción

La esquizofrenia es un trastorno complejo en el que hasta un tercio de los pacientes responde de manera inadecuada al tratamiento antipsicótico y donde la recuperación completa representa la excepción<sup>1</sup>. La funcionalidad de las personas suele estar profundamente alterada, sobre todo en relación con sintomatología negativa (aplanamiento, anhedonia, apatía), afectiva (disforia, sintomatología depresiva, ideación autolítica) y cognitiva (atención, memoria, funciones ejecutivas). La mayor parte de los síntomas negativos son secundarios al tratamiento farmacológico.

En los años 50, se desarrollaron los antipsicóticos de primera generación (APG), en los que la potencia se encontraba ligada a los efectos secundarios. Es decir, aquellos antipsicóticos más incisivos eran los que producían un mayor bloqueo dopaminérgico y, por lo tanto, mayor sintomatología extrapiramidal.

A partir de los 80, comienzan a desarrollarse los llamados antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG), caracterizados por una baja afinidad por receptores dopaminérgicos D2 y alta afinidad por otros neuroreceptores, en particular 5-HT<sub>2A</sub>. Estos fármacos parecían tener importantes ventajas sobre sus predecesores, incluyendo una mayor eficacia para la sintomatología positiva, negativa y afectiva, así como una mejor tolerabilidad. Su elevado coste supuestamente era compensado por una disminución en la utilización de los servicios de salud, debido a la estabilidad clínica de los pacientes. A pesar de estas afirmaciones, numerosos metanálisis y revisiones sistemáticas han proporcionado una evidencia limitada sobre la teórica superioridad de los ASG<sup>2</sup>.

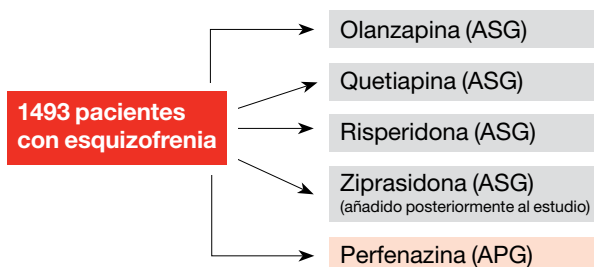
## Eficacia comparada entre APG y ASG

Durante años, el empleo de los antipsicóticos atípicos para el primer episodio de esquizofrenia constituyó una de las recomendaciones comunes a la mayoría de guías y algoritmos para el tratamiento de esta enfermedad (*American Psychiatric Association <APA> Schizophrenia Treatment Guideline, Expert Consensus Guideline on Treatment of Schizophrenia, Texas Algorithm Project <TMAP> Schizophrenia Algorithm, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team <PORT>, international Psychopharma-*

*cology Algorithm Project Schizophrenia Algorithm, National Institute for Health and Clinical Excellence <NICE>*)<sup>3,4</sup>. Sin embargo, esta recomendación es contraria a la evidencia científica que se desprende de los estudios señalados a continuación.

## Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

Se trata de un ensayo doble ciego realizado en Estados Unidos<sup>5,6</sup>. La variable principal del estudio fue la **discontinuación del fármaco y cambio a otro antipsicótico por cualquier causa** (falta de eficacia, efectos secundarios o elección del paciente). El ensayo fue llevado a cabo en 57 centros entre el año 2001 y 2004 y los participantes se encontraban en general estables, con una duración media de la enfermedad e historia de tratamiento de unos 14 años. Esquema de tratamiento:



Los resultados mostraron que todos los fármacos tenían sus limitaciones y, hasta un 74% de los pacientes, discontinuó el tratamiento para el que habían sido aleatorizados en los 18 meses de duración del estudio. La media de discontinuación fue de 4,6 meses.

La olanzapina presentó la tasa más baja de discontinuación pero presentó la carga general más elevada en relación con los efectos adversos. Sorprendentemente, el resto de ASG no se diferenciaron unos de otros ni de perfenazina en términos de efectividad o efectos adversos extrapiramidales. No existió evidencia de que los ASG fueran mejores para los síntomas negativos o déficits cognitivos. Cada fármaco, eso sí, presentó efectos secundarios específicos: la olanzapina causó la mayor ganancia de peso y dislipidemia; la quetiapina, los mayores efectos anticolinérgicos; la risperidona, hiperprolactinemia y mayores efectos secundarios a nivel sexual<sup>2</sup>.

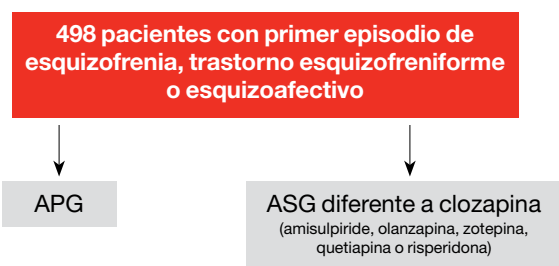
Una de las múltiples críticas realizadas sobre este estudio es que, según qué comparadores se eligen en los ensayos clínicos, los resultados pueden variar notablemente. En este caso en concreto, la perfenazina es un APG de potencia media y efectos extrapiramidales leves, por lo que, al compararlo con los ASG, cabe esperar una eficacia algo menor y una incidencia similar de efectos extrapiramidales. Si se hubiera elegido otro APG como comparador frente a los ASG los resultados podrían haber sido diferentes. Además, utilizando como variable principal el tiempo de discontinuación por cualquier causa, no se puede evaluar la compleja trayectoria de la respuesta del paciente a un nuevo tratamiento<sup>8</sup>.

Las diferentes características de los fármacos, pacientes y clínicos, pueden conducir a variaciones en relación a la decisión de discontinuar el tratamiento. Por ejemplo, la sedación o acatisia puede conllevar una discontinuación más temprana mientras que la ganancia de peso o cambios analíticos, pueden conducir a esta determinación de manera más tardía<sup>9</sup>. Además, los cambios de medicación al iniciar esta fase 1 del estudio, podrían reducir algunos síntomas, lo que conduciría a un mayor deseo por parte del paciente de realizar otro cambio de tratamiento. Por otro lado, al omitir el registro de la razón para suspender el tratamiento cuando la causa es considerada “por decisión del paciente”, hace que ésta nunca pueda ser clasificada como una discontinuación en relación con la tolerabilidad, cuando existen posibilidades de que en realidad lo sea<sup>8</sup>.

Otro factor que puede influir en los resultados del estudio, puede ser las dosis de fármaco utilizadas, ya que los propios autores reconocen que las dosis de quetiapina, risperidona y ziprasidona, pudieron no ser óptimas<sup>9</sup>. Por tanto, este ensayo estaba sesgado para favorecer a la olanzapina respecto a los APG y al resto de ASG evaluados en este ensayo.

### Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1)

Se trata de un ensayo aleatorizado y abierto, llevado a cabo en Reino Unido<sup>7</sup>. Esquema de tratamiento:



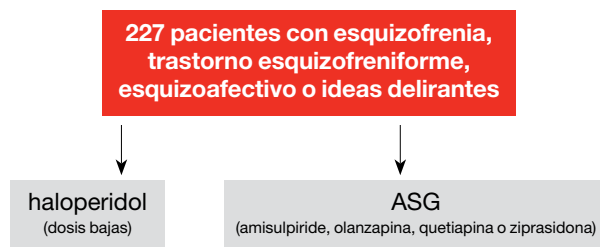
En general, los resultados no mostraron una ventaja de los ASG en términos de calidad de vida (variable principal) o mejoría de síntomas en un año (variable

*Los antipsicóticos de primera y segunda generación tienen una eficacia y tolerancia similar*

secundaria, entre otras). No hubo diferencias en tasas de efectos secundarios extrapiramidales evaluados de manera objetiva<sup>2</sup>.

### European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST)

Este ensayo se realizó en distintos países europeos y tuvo una duración de un año. El objetivo fue evaluar su efectividad comparativa en términos de discontinuación de tratamiento por cualquier causa (considerado un compendio de la eficacia y seguridad o tolerabilidad del medicamento). Esquema de tratamiento:



Se observó que, en pacientes con un primer episodio psicótico, la discontinuación fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron una dosis baja de haloperidol que en los asignados a tratamiento con ASG, siendo la olanzapina el fármaco con menor tasa de discontinuación. Sin embargo, la reducción de los síntomas fue virtualmente la misma en todos los grupos. Por lo tanto, no se puede concluir que los ASG sean más eficaces que el haloperidol, ya que las menores tasas de discontinuación no concuerdan necesariamente con la mejoría sintomática<sup>10</sup>.

### Prevención de recaídas (Kishimoto y cols)

Existen pocos ensayos controlados que hayan comparado los APG frente a los ASG en relación con la prevención de recaídas en la esquizofrenia. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorizados de duración igual o mayor a

## *Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada de 2ª generación no han demostrado ser mejores que los de 1ª generación*

seis meses para comparar los dos tipos de antipsicóticos (Kishimoto y cols). La variable principal fue la recaída. Las variables secundarias incluyeron la recaída a los 3, 6 y 12 meses, fracaso del tratamiento, hospitalización, discontinuación por cualquier causa y falta de adherencia y de tolerabilidad. Se incluyeron 23 estudios con 4504 participantes.

En esta revisión se encontró que, mientras en algunos estudios individuales los ASG estaban asociados con unas tasas de recaída significativamente más bajas y de manera aislada, estos hallazgos no se corroboraron al requerir a los autores los datos individuales por fármaco en tres de los ensayos para la realización de un metanálisis. La excepción fue la risperidona, que mostró una superioridad significativa sobre los APG a los 3 y 6 meses.

Los ASG mostraron una eficacia levemente superior a los APG en la prevención de recaídas. Esta leve superioridad fue confirmada en ensayos doble ciego, en pacientes con un primer episodio y episodios múltiples, y en comparación con diferentes dosis equivalentes de haloperidol. La relevancia de la ligera superioridad de los ASG frente a los APG en diferentes aspectos depende de si los ASG conforman un grupo homogéneo y si los APG de baja o media potencia se muestran diferentes al haloperidol (alta potencia) en cuanto a su eficacia y efectos adversos.

No obstante, la elección del tratamiento debería ser individualizada para cada paciente y teniendo en cuenta los factores relacionados con cada fármaco<sup>11</sup>.

### Otros estudios

Se llevó a cabo una revisión y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para comparar la eficacia y tolerabilidad de APG y ASG en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (Chakos y cols)<sup>12</sup>. Se identificaron 12 estudios controlados (1916 pacientes). Se realizó un metanálisis con los 7 estudios que comparaban clozapina con APG, con el objeto de examinar los efectos de este fármaco

en cuanto a la psicopatología en general, tasa de respuesta, síntomas extrapiramidales y discinesia tardía. Los resultados mostraron que los ASG, en la medida en que han sido estudiados en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, son superiores en cuanto al cumplimiento terapéutico y reducción de síntomas extrapiramidales si se comparan con APG. Sin embargo, y a excepción de la clozapina, su eficacia en la reducción de síntomas en esquizofrenia resistente al tratamiento, no ha sido establecida.

Un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados comparó los efectos de los APG y ASG (Leucht y cols)<sup>13</sup>. Se compararon 9 ASG con APG en relación con su eficacia en conjunto (variable principal), síntomas positivos, negativos y depresivos, calidad de vida, efectos extrapiramidales, ganancia de peso y sedación. Se incluyeron 150 ensayos doble ciego, la mayoría a corto plazo, con 21.533 participantes. Cuatro de los ASG fueron mejores que los APG en cuanto a eficacia en conjunto (amisulpirida, clozapina, olanzapina y risperidona). Los restantes ASG no fueron más eficaces que los APG, ni siquiera para los síntomas negativos. Los ASG indujeron menos efectos secundarios extrapiramidales que el haloperidol (incluso a dosis bajas). Con la excepción de aripiprazol y ziprasidona, todos los ASG produjeron mayor ganancia de peso que el haloperidol, pero no que los APG de baja potencia. Los ASG también diferían en sus propiedades sedantes.

En general, los nuevos fármacos (ASG) no han demostrado ser más efectivos o mejor tolerados que los antiguos (APG)

### **¿Qué debemos hacer cuando un paciente no responde a la primera línea de tratamiento antipsicótico?**

El primer paso que hay que llevar a cabo ante un paciente que no responde de manera adecuada al tratamiento farmacológico de primera línea es revisar el diagnóstico, objetivar que haya existido una adecuada adherencia al tratamiento prescrito (a dosis adecuadas y durante el tiempo necesario) y considerar otras causas que puedan influir en la respuesta al tratamiento como el abuso de sustancias, el uso concomitante de otras medicaciones y la existencia de enfermedades médicas que interfieran en dicha respuesta<sup>1,4</sup>.

### **¿Aumentar la dosis de antipsicóticos?**

Ante la ausencia de respuesta al tratamiento antipsicótico de primera línea a dosis plenas, una de las opciones terapéuticas comunes entre los clínicos es el aumento de la dosis del tratamiento antipsicótico.

No existe evidencia de que la prescripción de dosis de antipsicóticos más elevada que la máxima reco-

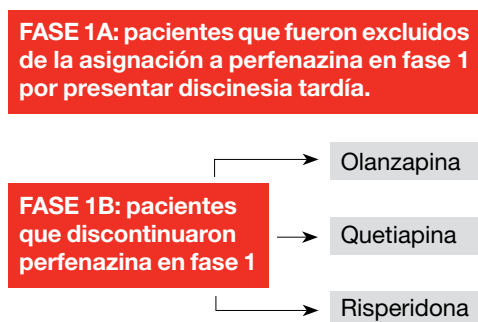
mendada sea más efectiva que las dosis estándar. Las principales guías y consensos de tratamiento han recomendado de manera constante el uso de un antipsicótico a dosis estándar en la práctica clínica rutinaria, excluyendo esta recomendación para una pequeña muestra de pacientes en las que se compruebe la existencia de un metabolismo rápido para un fármaco determinado<sup>1</sup>.

¿Cambio de tratamiento?

Otra de las opciones ante la respuesta parcial o nula a un tratamiento antipsicótico de primera línea es el cambio de fármaco. Varios de los estudios anteriormente descritos arrojaron datos en relación con el seguimiento tras el cambio de fármaco ante la discontinuación del primer antipsicótico pautado y existen varios aspectos de importancia que deben ser reseñados en relación con esta estrategia.

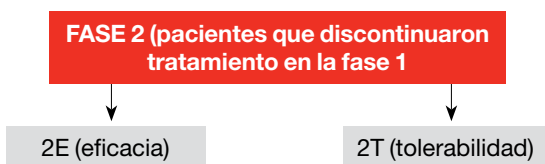
**Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)**

Tras la fase 1 del ensayo CATIE, se llevaron a cabo estudios posteriores que también han generado resultados interesantes. Esquema del ensayo:



El objetivo principal era determinar si existían diferencias entre estos tres tratamientos en efectividad, medida como el tiempo de discontinuación por cualquier causa. El tiempo de discontinuación de tratamiento fue más largo para pacientes tratados con quetiapina y olanzapina que con risperidona. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos en relación con la discontinuación debida a ineficacia, intolerabilidad o decisión del paciente<sup>14</sup>.

A los pacientes que discontinuaron su tratamiento en la fase 1, se les ofreció la posibilidad de entrar en fase 2 en la que, junto con facultativos del estudio, podían escoger entre dos vías de aleatorización: 2E y 2T.



La mayor diferencia entre la muestra de pacientes de la fase 1 y la fase 2 fue que aquellos pacientes que discontinuaron en fase 1 por decisión propia, probablemente no llegaron a un entendimiento o acuerdo con su terapeuta y la mayoría de ellos, lógicamente, no entraron en fase 2.

La vía de la eficacia (2E) estaba recomendada a individuos que discontinuaron el tratamiento previo por ineficacia. Se comparó clozapina (abierto) con tratamiento doble ciego con olanzapina, quetiapina o risperidona<sup>9</sup>. En este caso, la clozapina fue más efectiva que los otros ASG, con un tiempo medio de discontinuación de 10 meses, duplicando la duración del siguiente, que fue la olanzapina<sup>2</sup>.

La vía de la tolerabilidad (2T) fue recomendada a individuos que discontinuaron el tratamiento en fase 1 por falta de tolerabilidad. Se comparó el tratamiento doble ciego con olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. El objetivo primario fue determinar si existían diferencias entre estos cuatro fármacos en efectividad, medida como el tiempo de discontinuación por cualquier causa. El tiempo de discontinuación fue más largo para pacientes en tratamiento con risperidona y olanzapina que con quetiapina y ziprasidona. En esta vía 2T, existía una elevada proporción de pacientes que no toleraron el tratamiento asignado en la fase inicial. Sin embargo, en los resultados de esta fase se observó que la olanzapina fue la más eficaz para aquellos que discontinuaron su tratamiento previo por ineficacia pero no por falta de tolerancia u otras razones. La risperidona fue igualmente eficaz entre pacientes que discontinuaron el tratamiento previo por ineficacia y falta de tolerabilidad<sup>9</sup>.

En un estudio derivado del CATIE, los autores examinaron los hallazgos de la fase 1 para evaluar si resultaba más ventajoso continuar tomando la misma medicación que ya estaban recibiendo en el momento de ser reclutados o cambiar a un antipsicótico diferente. Para los individuos asignados de manera aleatorizada a olanzapina y risperidona que continuaron con el mismo tratamiento, se observaron tiempos de discontinuación significativamente mayores que aquellos asignados a un cambio de antipsicótico.

Estos datos sugieren que el cambio de tratamiento antipsicótico tiene sus limitaciones en cuanto al éxito de dicha estrategia. A menos que la situación clínica lo requiera, el médico (junto con el paciente y siempre respetando el deseo de un cambio de tratamiento por parte del mismo), debería tratar de optimizar el régimen de medicación prescrita realizando cambios en la vía de administración, intervenciones psicosociales y conductuales o, de manera puntual, administrar medicación adyuvante no antipsicótica antes de realizar un cambio de tratamiento.

Los cambios de tratamiento ofrecen la posibilidad de mejorar la sintomatología o reducir los efectos

*Es importante plantear intervenciones psicosociales antes de iniciar el tratamiento farmacológico*

adversos producidos por un antipsicótico determinado. No obstante, un cambio de medicación puede aumentar el riesgo de descompensación psicopatológica en un paciente estable e incrementar la carga asistencial y el consumo de recursos<sup>15</sup>.

### Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 2)



El ensayo CUtLASS 2 comparó clozapina con otros ASG en 136 pacientes que no habían respondido bien a dos o más fármacos utilizados previamente. Se observó una ventaja significativa de clozapina en la mejoría de los síntomas al cabo de un año y, además, los pacientes la preferían de manera significativa.

Tanto en el estudio CATIE como en el CUtLASS, la clozapina se muestra como una alternativa válida cuando otros fármacos han fracasado, tema que abordaremos más adelante.

### Impacto de la vía de administración sobre la eficacia del tratamiento

Otra posibilidad de cambio de tratamiento sería utilizar un antipsicótico inyectable de larga duración, que puede incrementar la adherencia al tratamiento y conducir a una mejoría clínica y originar menos costes sanitarios para pacientes con esquizofrenia. Existen varias opciones, entre las que cabe destacar zuclopentixol decanoato (APG), flufenazina decanoato (APG), pipotiazina palmitato (APG), risperidona inyectable de larga duración (ASG), olanzapina pamoato (ASG) y paliperidona palmitato (ASG).

En la actualidad no existe evidencia de que los ASG inyectables de acción prolongada sean mejores en comparación con los APG inyectables de larga duración. En España la opción más eficiente es la flufenazina.

### Tiempo para pautar el cambio

Otra pregunta de gran importancia que surge al abordar este tema es el tiempo que debe ensayarse con un fármaco antes de proceder al cambio de antipsicótico por ineficacia. No existe una respuesta basada en la evidencia y existe gran variación entre diferentes lugares donde se realiza el tratamiento y cada psiquiatra en particular<sup>16</sup>.

### Factores asociados al cambio

En un ensayo realizado por Weinmann y cols<sup>17</sup> se estudiaron los factores asociados con un cambio de tratamiento de APG a ASG o a polifarmacia antipsicótica y también se evaluó el curso de la enfermedad en relación con el estado mental y el funcionamiento social.

Se observó que aquellos pacientes a los que se había cambiado el tratamiento de un APG a un ASG presentaban menos ingresos psiquiátricos previos, una duración de la enfermedad más corta, menor abuso de sustancias y mayor probabilidad de trabajar en un escenario competitivo. Sin embargo, presentaban síntomas más pronunciados de la enfermedad que aquellos a los que se mantuvo en tratamiento con APG. El estado mental y funcionamiento social fue más favorable para el grupo al que se cambió el tratamiento a un ASG en monoterapia pero no para aquellos en tratamiento con un APG y un ASG de manera concurrente. En este estudio se observó que la estrategia terapéutica depende fuertemente de las prácticas de cada institución, además del curso previo de la enfermedad y la utilización de los servicios de salud.

### Cambio a clozapina

Una de las recomendaciones comunes en las guías y algoritmos de tratamiento de la esquizofrenia, es la utilización de clozapina después de una o dos pruebas con fracaso de otros antipsicóticos<sup>3</sup>. La clozapina fue el primer ASG que se desarrolló. En el año 1977 se describió un riesgo de agranulocitosis cercano al 2%, por lo que fue retirado del mercado, aunque fue comercializado nuevamente años más tarde (con la única indicación de tratamiento para esquizofrenia refractaria). Este medicamento está sujeto a un estricto protocolo para el control hematológico y de sus efectos secundarios.

El primer estudio que demostró la eficacia de la clozapina en esquizofrenia refractaria fue el llevado a cabo por Kane y cols<sup>18</sup> en el año 1988. Se realizó un ensayo en pacientes que no habían respondido al haloperidol en el que los individuos fueron aleatorizados a clozapina (hasta 900 mg/día) o clorpromazina (hasta 1800 mg/día). Se observaron hasta un 30% de respuestas terapéuticas en el grupo de clozapina frente a un 4% en el de clorpromazina.

Posteriormente se ha demostrado que la clozapina es más eficaz que los APG en tratamiento de pacientes con esquizofrenia<sup>19</sup> y fundamentalmente en aquellos que no han respondido previamente a otros APG. La clozapina también ha demostrado ser más eficaz que los otros ASG para tratar pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a APG. Igualmente, se han observado resultados favorables para este fármaco en comparación con otros ASG, tal y como se ha descrito previamente en estudios como el CATIE, CUtLASS y otros metanálisis reseñados<sup>3</sup>.

A pesar de la evidencia descrita, los datos de las prácticas de prescripción en el mundo real indican que la tasa de utilización de clozapina es mucho más baja que la incidencia de esquizofrenia resistente al tratamiento. Esto puede tener que ver con la monitorización de laboratorio necesaria, la elevada frecuencia de visitas al médico y a la consulta, los efectos secundarios de la medicación (agranulocitosis, aumento de peso, hiperlipidemia e incremento del riesgo de diabetes), así como con la inexperiencia de los facultativos en el empleo de dicho tratamiento debido a estos factores señalados<sup>3</sup>.

Algunos estudios han tratado de demostrar la eficacia de añadir un segundo antipsicótico en pacientes que han respondido de manera parcial al tratamiento con clozapina. Sin embargo, la evidencia que apoya esta práctica clínica es débil<sup>20-26</sup> y los beneficios observados son modestos o nulos.

### ¿Asociar antipsicóticos?

Otra de las recomendaciones comunes a la mayoría de las guías de tratamiento de la esquizofrenia es no utilizar combinaciones de antipsicóticos o hacerlo como último recurso<sup>3</sup>. Podría considerarse esta opción después de haber utilizado al menos dos antipsicóticos de diferente acción o tolerabilidad, a la máxima dosis y durante un tiempo adecuado, y tras constatar el fracaso del tratamiento con clozapina<sup>27</sup>.

En el caso de optar por dicha estrategia, debería realizarse en el contexto de un ensayo individual de cada paciente, con monitorización de la respuesta clínica, de los efectos adversos y de la salud física<sup>28</sup>. A pesar de la falta de evidencia, hay numerosos estudios que muestran que los antipsicóticos se asocian con frecuencia<sup>29</sup>. En la tabla 1 se muestran los principales estudios que han evaluado la asociación de antipsicóticos.

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ha publicado recientemente una revisión sistemática sobre combinación y utilización de altas dosis de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. Las recomendaciones principales son<sup>36</sup>:

- En pacientes que no respondan a las dosis habituales de clozapina en monoterapia, no se recomienda

utilizar combinaciones de antipsicóticos en las que dicho fármaco entre a formar parte.

- En pacientes que no respondan a las dosis habituales de un antipsicótico atípico, no se recomienda utilizar asociaciones de antipsicóticos atípicos.
- En pacientes con esquizofrenia que no respondan a las dosis adecuadas de un antipsicótico atípico, se recomienda utilizar clozapina a dosis estándar.
- En pacientes con esquizofrenia que no respondan de forma adecuada con las dosis habituales de un antipsicótico atípico, no se recomienda utilizar altas dosis de antipsicóticos atípicos.

### ¿Asociar otros fármacos a los antipsicóticos?

Ante la ausencia de respuesta al tratamiento antipsicótico en esquizofrenia, otra estrategia utilizada por numerosos psiquiatras es asociar otros fármacos para potenciar el efecto de los mismos (litio, anti-convulsivantes, etc.). Sin embargo, esto no puede considerarse la primera opción de cambio de estrategia terapéutica, sino que debe estar reservado a casos puntuales.

### ¿Terapias alternativas y de apoyo?

No debemos olvidar la existencia de otro tipo de tratamientos que también han resultado eficaces como la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcraneal repetitiva, así como las intervenciones psicosociales específicas. Estas últimas forman parte de un tratamiento integral, entre las que destacamos, por sus resultados, el programa de tratamiento asertivo extrahospitalario, las intervenciones familiares, el empleo subvencionado, la terapia cognitivo-conductual, la práctica de habilidades sociales y los programas de intervención precoz para retrasar o evitar las recaídas.

### Datos de uso de antipsicóticos en Navarra

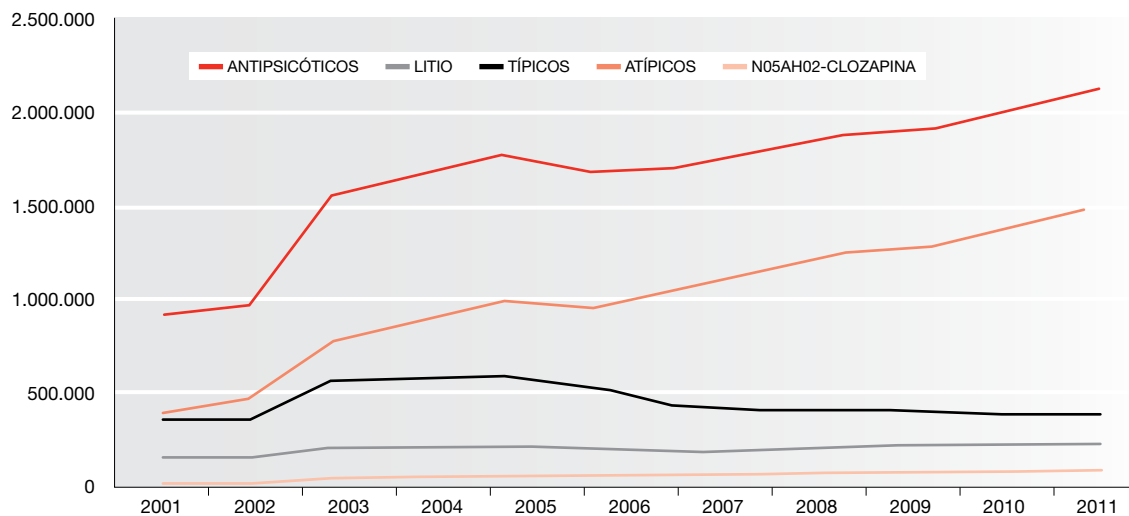
Según los datos de consumo de antipsicóticos en Navarra, se puede observar que entre los años 2000 y 2011 se ha duplicado su utilización. Debemos señalar que estos datos reflejan el consumo global, que incluye su uso en la esquizofrenia y en otras indicaciones. La utilización de los ASG ha aumentado claramente respecto a los APG. Esta tendencia no se fundamenta en la evidencia científica ya que, como se ha señalado en este artículo, no existen ventajas claras de los denominados ASG sobre los APG (figura 1).

Por otro lado, en la tabla 2 se muestra el perfil de uso de monoterapia frente a asociaciones. Según los datos de 2012, aproximadamente 9.700 personas fueron tratadas con antipsicóticos en Navarra (1,6% de la población total). De ellos, el 87% recibieron tratamiento en forma de monoterapia, lo que se ajusta bastante bien a las recomendaciones.

**Tabla 1:** Estudios que han evaluado la asociación de antipsicóticos.

AUTORES	OBJETIVOS	DISEÑO	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
<b>Barbui y cols</b>	Establecer si la excesiva dosificación y/o polifarmacia antipsicótica se asocia con niveles más elevados de psicopatología. Establecer si el uso de ASG es un factor protector o de riesgo para estas estrategias.	375 pacientes seguidos durante un año. 28% excesiva dosificación. 13% polifarmacia. Análisis multivariado: psicopatología no fue factor predictor. Uso de ASG no asociado con polifarmacia y dosificación excesiva.	Alta dosificación antipsicótica predicha por el uso al inicio del estudio de APG y ASG de manera concurrente <sup>30</sup> .
<b>Pandurangi y cols</b>	Evaluar la prevalencia de polifarmacia con ASG. Razones farmacológicas para dicha estrategia. Evidencias a favor y en contra.	Revisión. Polifarmacia antipsicótica no infrecuente. Prevalencia 3,9-50%. Los ensayos controlados, aleatorizados y ciegos eran escasos.	Debería investigarse los efectos de las combinaciones de ASG en pacientes con esquizofrenia resistente o con efectos adversos intolerables <sup>31</sup> .
<b>Correll y cols</b>	Evaluar los efectos terapéuticos y adversos de la polifarmacia antipsicótica frente a monoterapia en la esquizofrenia.	Metanálisis. 19 estudios. 1.229 pacientes. En ciertas situaciones, la polifarmacia fue superior a la monoterapia.	Posibles sesgos de publicación. Necesidad de futuras investigaciones <sup>32</sup> .
<b>Suzuki y cols</b>	Efectividad del cambio de tratamiento de polifarmacia a monoterapia.	Serie de casos. 25 pacientes crónicos tratados con elevadas dosis de polifarmacia antipsicótica sin mejoría. Cambio a un ASG en monoterapia.	Se sugiere el tratamiento con ASG en monoterapia incluso para pacientes previamente tratados con altas dosis de polifarmacia antipsicótica en vano <sup>33</sup> .
<b>Suzuki y cols</b>	Efectividad del cambio de tratamiento de polifarmacia a monoterapia.	Pacientes tratados previamente con una media de tres antipsicóticos y mantenidos durante más de seis meses. Evaluación de 44 pacientes con cambio a monoterapia. 54,4% estables. 22,7% mejoría. 22,7% empeoramiento.	En muchos casos la polifarmacia antipsicótica podría evitarse <sup>34</sup> .
<b>Essock y cols</b>	Riesgos y beneficios de permanecer en polifarmacia o cambiar a monoterapia.	Ensayo aleatorizado. 127 pacientes con esquizofrenia en tratamiento con dos antipsicóticos. Aleatorizados a permanecer en polifarmacia o cambiar a monoterapia. Monoterapia: tiempos más cortos de discontinuación. Disminución de peso. Continuación en polifarmacia: aumento de peso. No diferencias en cuanto a síntomas psiquiátricos y hospitalizaciones.	Los autores apoyan las razones por las que las guías de tratamiento insisten en realizar adecuados ensayos con monoterapia para individuos que se encuentran recibiendo polifarmacia antipsicótica <sup>35</sup> .



**Figura 1.** Evolución del consumo en DDD de antipsicóticos en Navarra 2000 - 2011.**Tabla 2.** Número de antipsicóticos por paciente. Año 2012

Nº ANTIPSICÓTICOS POR PACIENTE	PACIENTES	%
1	8.449	87,1%
2	1.060	10,9%
3	169	1,7%
4	22	0,2%
5	2	0,0%
7	1	0,0%
<b>Total</b>	<b>9.703</b>	<b>100,0%</b>

### Conclusiones

Antes de plantearse el tratamiento farmacológico en la esquizofrenia es recomendable considerar las intervenciones psicosociales específicas.

Si no hay mejoría, se puede plantear el tratamiento farmacológico.

Ante el fracaso de los fármacos, en primer lugar se debe subir a dosis plenas; si esto no es eficaz, cambiar a otro antipsicótico y, si esto también fracasa, indicar clozapina.

En caso de problemas de adherencia al tratamiento, se puede valorar el uso de un antipsicótico inyectable de larga duración.

Se recomienda el uso de antipsicóticos en monoterapia, ya que su asociación no mejora la eficacia y aumenta los problemas de seguridad.

No hay datos que apoyen el uso crónico de antipsicóticos para todos los pacientes esquizofrénicos.

## Referencias

1. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011 May; 25 (5): 567-620.
2. Lewis S, Lieberman J. CATIE and CUtLASS: can we handle the truth?. *Br J Psychiatry*. 2008 Mar; 192 (3): 161-3.
3. Troy A. Moore, Pharm D, MS; Nancy H. Covell, PhD; Susan M. Essock, PhD y Alexander L. Miller, MD. Prácticas de tratamiento antipsicótico en el mundo real. *Psychiatr Clin N Am* 29 (2007) 401-416.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. March, 2009.
5. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 2003; 29 (1): 15-31.
6. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22; 353 (12): 1209-23.
7. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1079-1087.
8. Weiden PJ. Discontinuing and switching antipsychotic medications: understanding the CATIE schizophrenia trial. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 Suppl 1:12-9.
9. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr; 163 (4): 611-22.
10. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE, EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29; 371(9618):1085-97.
11. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2011 Nov 29. doi: 10.1038/mp.2011.143.
12. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr; 158 (4):518-26.
13. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3; 373 (9657): 31-41.
14. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007 Mar; 164 (3): 415-27.
15. Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006 Dec; 163 (12): 2090-5.
16. Hamann J, Kissling W, Leucht S. How long do psychiatrists wait for response before they switch to another antipsychotic? *Psychopharmacol Bull*. 2007; 40 (3): 149-54.
17. Weinmann S, Janssen B, Gaebel W. Switching antipsychotics in inpatient schizophrenia care: predictors and outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Aug; 65 (8):1099-105.
18. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep; 45 (9): 789-96.
19. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1): CD000059.
20. Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment?. *Schizophr Bull*. 2009 Mar; 35 (2): 458-68.
21. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Jun; 119 (6): 419-25.
22. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Apr; 27 (2): 198-204.
23. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 2006 Feb 2; 354(5): 472-82.
24. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, Kim YS. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008 May; 69 (5): 720-31.
25. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Jun; 119 (6): 419-25.
26. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3): CD006324.

27. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, Falkai P, Kapur S, Leucht S, Licht R, Naber D, O'Keane V, Papakostas G, Vieta E, Zohar J. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Jul; 19 (7): 520-32.
28. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs*. 2011 May; 25(5):383-99. doi: 10.2165/11587810-000000000-00000.
29. Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns. *Psychiatr Serv*. 2007 Apr; 58 (4): 489-95.
30. Barbui C, Nosè M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Bindman J, Leese M, Helm H, Koeter M, Weinmann S, Tansella M. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov; 21 (6): 355-62.
31. Pandurangi AK, Dalkilic A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract*. 2008 Nov; 14 (6): 345-67.
32. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009 Mar; 35 (2):4 43-57.
33. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Mar; 28 (2): 361-9.
34. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Jun; 7 (2): 133-42.
35. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, Covell NH; Schizophrenia Trials Network. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2011 Jul; 168 (7):7 02-8.
36. Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia: Systematic Review. *CADTH Technol Overv*. 2012; 2(3): e2301.



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**



**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona  
T 848429047  
F 848429010

**E-mail**

[farmacia.atprimaria@cfnavarra.es](mailto:farmacia.atprimaria@cfnavarra.es)

**Web**

[www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**PRESIDENTA**

Cristina Ibarrola Guillén

**VICEPRESIDENTE**

Ignacio Yurss Arruga

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

**COORDINADOR**

Juan Erviti López