

JORNADA SOBRE

CONTROVERSIAS EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:

MONOTERAPIA

VS.

POLITERAPIA

EN ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Madrid, 24 de enero de 2019

JORNADA SOBRE

CONTROVERSIAS EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:

MONOTERAPIA

VS.

POLITERAPIA

EN ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN

Edita:

Esmon Comunicación, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-09-10368-3

DL M-13076-2019

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS. Esta publicación no puede ser reproducida en parte o totalmente, sin previo y expreso permiso por escrito de los autores.

ÍNDICE

POLITERAPIA O MONOTERAPIA EN ESQUIZOFRENIA

Criterios de eficacia y necesidad para la combinación de antipsicóticos en el tratamiento del paciente con esquizofrenia	6
¿En qué medida estamos modificando la seguridad del tratamiento antipsicótico al combinar estos tratamientos?.....	12
Panel de análisis de las últimas evidencias	16

POLITERAPIA O MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Politerapia o monoterapia con antidepresivos en el tratamiento de la depresión.....	20
¿En qué medida estamos modificando la seguridad del tratamiento antidepresivo al combinar estos tratamientos?	25
Panel de análisis de las últimas evidencias	29

REFERENCIAS	33
--------------------------	----

POLITERAPIA O MONOTERAPIA EN ESQUIZOFRENIA

Moderadora: **Marina Martínez de Guzmán**

Jefa de Servicio de farmacia

Hospital Psiquiátrico Román Alberca. Murcia

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)

Criterios de eficacia y necesidad para la combinación de antipsicóticos en el tratamiento del paciente con esquizofrenia

Anne Mané

Especialista en Psiquiatría

Parc de Salut Mar- IMIM Barcelona

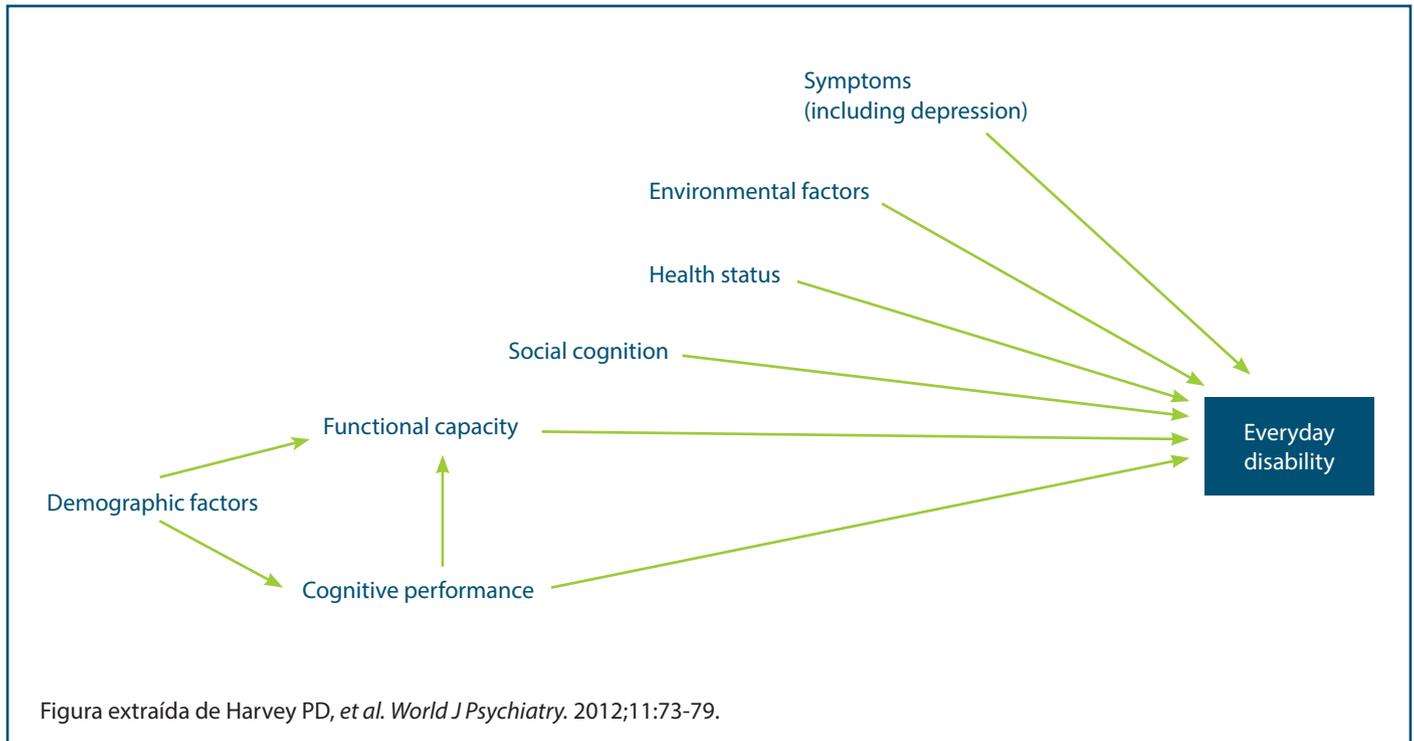
CIBERSAM

Introducción a la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad muy heterogénea que afecta a múltiples dimensiones vitales del individuo. El conjunto de síntomas puede variar entre pacientes, lo cual es muy importante a la hora del tratamiento. Por ejemplo, hay pacientes que tienen más delirios, otros tienen más síntomas negativos, más apatía, más síntomas cognitivos, más disminuida la comunicación social, etc.

La prevalencia es cercana al 1% y la incidencia anual es de 0,8 casos por 10.000 habitantes. Esto representa que en España cada año hay 4.000 casos nuevos diagnosticados de esquizofrenia. Se inicia frecuentemente al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta. Se asocia a un importante deterioro en el funcionamiento diario y se asocia por tanto a una gran discapacidad. De hecho, lidera las causas de discapacidad mundial.

Figura 1. Determinantes de la discapacidad en esquizofrenia¹.



Los síntomas son importantes determinantes de la discapacidad en esquizofrenia, tanto los síntomas positivos como los negativos y los cognitivos. Además, también es muy importante la cognición social (no solo la función cognitiva) y el estado de salud de cada uno¹ (Figura 1).

Problemas en el día a día

Déficit cognitivo

Los síntomas cognitivos son síntomas nucleares en la esquizofrenia y están presentes ya en etapas tempranas. Incluyen un amplio rango de dominios, como la atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y visual, razonamiento y resolución de problemas, velocidad de procesamiento y cognición social. A pesar de los grandes esfuerzos realizados en los últimos años en este campo, no hay ningún fármaco aprobado para

los síntomas cognitivos. Aunque sí que hay algunos estudios que indican que algunos fármacos podrían ser menos perjudiciales para la función cognitiva que otros, no son resultados muy contundentes.

Síntomas negativos

Otros síntomas importantes que afectan mucho a las actividades del día a día, son los síntomas negativos. Hay 5 dominios definidos: anhedonia, apatía, disminución de la interacción social, embotamiento, alogia. Estos síntomas también son grandes determinantes de la funcionalidad y son muy prevalentes. Se calcula una prevalencia de algún síntoma negativo de hasta a un 50-75% de los pacientes con esquizofrenia crónica y pueden estar presentes desde las etapas iniciales de la enfermedad. Muchos pacientes que vemos en el día a día tienen síntomas negativos y no hay ningún fármaco aprobado para el tratamiento de este tipo de síntomas.

En un metaanálisis que compara distintos grupos de fármacos en el tratamiento de los síntomas negativos en esquizofrenia, se observa que, aunque hay una ligera disminución en los síntomas, estos cambios no tienen significado clínico, ya que no se reflejan en un cambio en la severidad global de la enfermedad².

Salud física en esquizofrenia

Las personas con esquizofrenia tienen peor salud física que la población general. Esto se debe a una interacción entre las circunstancias sociales, el estilo de vida, y los efectos del tratamiento. Muchos tienen hábitos pocos saludables que se derivan de su condición: se cuidan mucho menos, les cuesta ir a comprar y hacerse una comida sana, les cuesta ir al gimnasio, fuman más... Por otra parte, también es necesario tener en cuenta los efectos del tratamiento. Aunque los nuevos fármacos han mejorado en muchos aspectos, siguen teniendo un mal perfil metabólico.

En consecuencia, tienen con más frecuencia enfermedades cardio-metabólicas, enfermedades respiratorias, dolor crónico, fracturas y un incremento de mortalidad con una esperanza de vida alrededor de 15 años menor que la población general.

Efectos secundarios de los antipsicóticos

Otro problema son los efectos secundarios. Los fármacos antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación, están asociados a efectos adversos clínicamente relevantes que afectan notablemente a la actitud del paciente respecto al tratamiento. Estos efectos adversos afectan tanto a la adherencia al fármaco como a la calidad de vida del paciente y su funcionalidad. Como no todos los fármacos tienen los mismos efectos secundarios, este es un importante punto que se tiene en cuenta a la hora de combinar fármacos.

En la mayoría de las ocasiones, en la elección del tratamiento se suele dar más importancia al perfil de efectos adversos del fármaco que a su eficacia, debido a que la eficacia suele ser similar, pero difieren mucho en su perfil de efectos secundarios. Es decir, se estudia al

paciente y se da un fármaco u otro según sus comorbilidades. También hay fármacos con un perfil metabólico más favorable que se utilizan en pacientes en los que los efectos metabólicos suponen un problema y en ocasiones para tratar de minimizar los síntomas.

Falta de adherencia

La falta de adherencia es un problema importante ya que puede hacernos pensar que es necesario cambiar un tratamiento porque no está funcionando, cuando la realidad es simplemente que el paciente no se está tomando la medicación.

Entre las causas de la falta de adherencia destacan:

- **Falta de insight (30-50%).** La falta de conciencia de la enfermedad es un gran problema y se denomina anosognosia. Es un síntoma de la enfermedad bastante resistente a los tratamientos psicológicos de intervención por lo que conviene tratarla desde el inicio de la enfermedad.
- **Efectos adversos del tratamiento.** Es más fácil que el paciente deje el tratamiento si le sienta mal.
- **Síntomas positivos.** Algunos síntomas influyen en que el paciente se tome menos la medicación, como la desorganización o la desconfianza en el psiquiatra.
- **Síntomas cognitivos.** Por ejemplo, problemas de memoria.
- **Consumo de tóxicos.**

Existe una escasez de métodos disponibles para una adecuada medida de la adherencia. En la práctica clínica habitual no se suelen medir los niveles de los fármacos en el paciente (salvo la clozapina).

Resistencia terapéutica

Alrededor de un 30% de pacientes se consideran resistentes a los antipsicóticos habituales. De ellos, un 40% aproximadamente responderá a clozapina, por lo que

se calcula que un 12-20% de pacientes será ultrarresistente. También hay pacientes que responden a clozapina, pero no la quieren tomar por diversos motivos (por ejemplo, por sus efectos adversos).

Algoritmos de tratamiento en la esquizofrenia

La guía americana clasifica los fármacos en 4 grupos: antipsicóticos de primera generación, de segunda generación, clozapina e inyectables. Esta guía recomienda elegir un fármaco de los tres primeros grupos según el perfil del paciente. Recomienda elegir un fármaco de un grupo, y si no hay respuesta o hay respuesta y efectos secundarios, recomienda cambiar a los de otro grupo. En los casos más resistentes recomiendan administrar clozapina o terapia electroconvulsiva (TEC). Si todo esto falla, se considera la combinación con otro fármaco³. Es decir, en las guías, también en la española, se contempla la politerapia en la última etapa⁴. Todas las guías reservan el uso de un segundo antipsicótico coadyuvante como una opción de tratamiento de última etapa después del fracaso de la clozapina, la intolerancia o el rechazo.

En la práctica clínica, es muy difícil que todas las situaciones del día a día se encuentren contempladas en las guías, ya que es muy difícil hacer estudios de todos los casos posibles.

Definición de respuesta terapéutica. Escalas de medida

Los psiquiatras tanto en la práctica clínica como en investigación usan escalas de medida de respuesta terapéutica:

- **BPRS** (*Brief Psychiatric Rating Scale*).
- **PANSS** (*Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*).

- **SANS** (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*).
- **SAPS** (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*).

PANSS se utiliza más en Europa, mientras que SANS y SAPS se utilizan más en Estados Unidos.

La mayoría de los estudios miden la respuesta como una disminución en el porcentaje de estas escalas. No hay acuerdo sobre los puntos de corte para definir la respuesta al tratamiento, aunque se suelen usar 20%-60% de reducción sobre la puntuación inicial en dichas escalas. Sin embargo, no se sabe qué significa exactamente esta reducción clínicamente. Una reducción de un 20% en estas escalas puede ser como una reducción de 1 punto en la enfermedad global, lo cual puede no ser clínicamente significativo.

Otro problema es que la mayoría de los estudios en los que se basan las escalas no tienen en cuenta los síntomas cognitivos. Actualmente se están desarrollando fármacos contra los síntomas cognitivos, pero al carecer de escalas adecuadas, estos estudios son poco valorados. En cuanto a valorar los síntomas negativos, SANS es la mejor escala. Aunque se decidió crear nuevas escalas especialmente para este tipo de síntomas, actualmente se están usando muy poco. Tampoco se evalúa mucho la implicación funcional de los diferentes tratamientos.

Definición de resistencia al tratamiento

Históricamente se han utilizado numerosos criterios para definir la resistencia al tratamiento. En general se considera que hay resistencia cuando no hay respuesta después de haber utilizado al menos 2 antipsicóticos diferentes en dosis adecuadas y durante el tiempo suficiente. El tiempo del ensayo y la dosis empleada varía según el estudio. Sin embargo, un trabajo publicado recientemente evalúa aspectos como la funcionalidad y la adherencia para determinar la resistencia. En este

trabajo recomiendan hacer como mínimo un contaje de las pastillas y hablar con la familia. Añaden también la necesidad de evaluar los dominios de síntomas, no solo los positivos, sino también los negativos y los cognitivos⁵.

Hábitos de prescripción reales

La polifarmacia es frecuente. Aunque varía en los distintos estudios, se estima que alrededor de un 20% (4-70%) de los pacientes con esquizofrenia en todo el mundo reciben tratamiento antipsicótico de polifarmacia; y su uso tiende a incrementarse.

Por otra parte, existe una tendencia a la infraprescripción de clozapina, que es el fármaco indicado cuando hay resistencia. Esta tendencia varía entre países. En España, un estudio reciente afirma que clozapina tiene una prescripción alrededor de 15%, pero hay gran variabilidad entre territorios⁶. En teoría, no se debe dar una combinación de fármacos si no se ha probado antes clozapina.

Razones expuestas para usar polifarmacia:

- **Falta de respuesta:** A veces no se espera el tiempo suficiente para evaluar que el fármaco no está funcionando o no se ha probado a dosis adecuadas. Si el paciente está experimentando una respuesta parcial al fármaco sí se podría intentar potenciar esta respuesta añadiendo otro fármaco. En este caso la politerapia podría estar justificada.
- **No se intenta dar clozapina:** La monitorización frecuente que requiere la clozapina y el miedo a los efectos adversos, hace que en ocasiones el paciente no quiera utilizarlo o el médico prefiera evitarlo y reservarlo como última estrategia.

- **Durante el switch:** Durante el cambio de un antipsicótico por otro puede haber un periodo de tiempo en que ambos psicóticos coincidan simultáneamente, es un tipo de polifarmacia provisional que se mantendrá únicamente hasta que el nuevo antipsicótico alcance la dosis adecuada.
- **Dificultades en la aplicabilidad de las guías:** Las guías en ocasiones no recogen el tipo de pacientes complejos con comorbilidades a los que se enfrenta el psiquiatra en su día a día lo que dificulta su aplicabilidad.

Evidencia de monoterapia vs. polifarmacia

En general se recomienda tomar clozapina, pero en algunos casos no es posible:

- Pacientes ultrarresistentes o resistentes que no toleran o no quieren tomar clozapina.
- Pacientes que sólo responden a fármacos que se asocian con problemas de salud física o efectos secundarios intolerables.
- Pacientes con síntomas negativos muy limitantes y que recaen con fármacos menos incisivos.

En todos estos casos, ¿qué aporta la polifarmacia?

Hay una escasez de estudios de buena calidad teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la polifarmacia. Algunos estudios indican cierta reducción de síntomas con la combinación de antipsicóticos si bien mayoritariamente son estudios de baja calidad o muy heterogéneos. Hay algún estudio que se han observado mejorías en el perfil de efectos secundarios con la combinación y en síntomas negativos cuando se incluye aripiprazol. En general, existe poca información de los efectos de combinaciones concretas.

Conclusiones

- Hay necesidades no cubiertas en el tratamiento actual de la esquizofrenia (falta adherencia, pacientes que no responden a los tratamientos, efectos adversos, síntomas negativos y cognitivos, y situaciones complejas en la clínica que es una mezcla de todos ellos).
- La politerapia antipsicótica puede ser una opción en casos concretos, después de haber seguido los procedimientos recomendados (antipsicótico utilizado a dosis adecuadas durante el tiempo suficiente, valorar adherencia, haber probado respuesta a clozapina). Puede ser útil en casos de imposibilidad de utilizar clozapina, o no haber obtenido respuesta, para mejorar perfil efectos adversos, síntomas negativos, y mejorar el funcionamiento.
- Son necesarios más estudios de eficacia (contemplando más dimensiones sintomáticas y funcionalidad) y de seguridad de politerapia antipsicótica.

¿En qué medida estamos modificando la seguridad del tratamiento antipsicótico al combinar estos tratamientos?

Mariona Roca Andreu

Farmacéutica Especialista Farmacia Hospitalaria.

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP).

Consorti sanitari de Terrassa (Barcelona).

Desde los años 70 hasta mediados de los años 90 ha habido un importante aumento en la combinación de antipsicóticos. Esto se debe a la aparición de clozapina en 1973 y los antipsicóticos de segunda generación en los años 90, los cuales tienen una seguridad mayor que los de primera generación.

Hay una gran variabilidad en el uso de antipsicóticos en combinación según las distintas zonas del mundo. En general, la polifarmacia es más habitual en hospitales —es decir, cuando el paciente está en brote agudo o está en una desestabilización—, que en paciente de ambulatorio.

El principal motivo para justificar una combinación de antipsicóticos es que una tercera parte de los pacientes con esquizofrenia tiene una respuesta insuficiente al tratamiento con un solo antipsicótico.

Las guías establecen que primero se dé un antipsicótico a una dosis plena y durante un tiempo adecuado, y si no mejora, se da un segundo antipsicótico de un perfil distinto (también a una dosis suficiente y durante un tiempo suficiente). Si tampoco hay respuesta, se da clozapina como tercera opción. Si la clozapina tampoco funciona, se recurre a la polifarmacia. Sin embargo, en muchas ocasiones se recurre a la polifarmacia antes de pasar por la clozapina.

Balance riesgo-beneficio

La seguridad es un aspecto que preocupa especialmente en la combinación de antipsicóticos. Esto es debido a que estos fármacos se utilizan a dosis altas para lograr el difícil control de la enfermedad y suelen presentar efectos secundarios con frecuencia. A la hora de elegir un tratamiento es necesario evaluar el balance entre el beneficio (control de los síntomas positivos, negativos y mejoría de la cognición) y el riesgo (efectos adversos). Los efectos secundarios más frecuentes son:

- Sedación, fatiga.
- Síndrome metabólico: aumento del índice de masa corporal (IMC), empeoramiento del perfil lipídico, resistencia a insulina (por lo que hay más posibilidad de diabetes tipo 2).
- Ictus, edema.
- Alargamiento QT (pueden aparecer arritmias con riesgo vital).
- Síntomas anticolinérgicos. Los más frecuentes y que más afectan a la vida diaria del paciente son la retención urinaria y la constipación.
- Hiperprolactinemia. Este efecto implica una alteración de la esfera sexual. Es el efecto que

más afecta en cuanto a discontinuidad de tratamiento.

Un estudio comparativo de Leucht *et al.*, publicado en la revista *Lancet* en el año 2013, analizó la eficacia y tolerabilidad de 15 antipsicóticos en el tratamiento de esquizofrenia y extrajo las siguientes conclusiones⁷:

- Olanzapina y clozapina son los que causan una mayor ganancia de peso.
- Haloperidol, clorpromazina y risperidona son los que tienen más efectos secundarios extrapiramidales.
- Paliperidona y risperidona son los que más incrementan los niveles de prolactina
- Amisulprida y ziprasidona son los que tienen un mayor alargamiento QTc.
- Clozapina y clorpromazina son los que causan más sedación.

Cada una de estas moléculas tiene un perfil distinto porque actúa en distintos receptores. Todos antagonizan el receptor dopaminérgico D2, pero el grado de actuación en cada uno de los otros receptores (H1,5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT1a, alfa-adrenérgicos 1 y 2) varía, y es lo que determina las diferencias entre ellos.

Seguridad

Hace diez años aparecieron alertas de seguridad de los antipsicóticos advirtiendo efectos adversos no esperados muy graves. E incluso la FDA y la AEMPS alertaron de un mayor riesgo de mortalidad en pacientes que tomaban antipsicóticos.

Existen distintas iniciativas que dan recomendaciones sobre "qué no hacer", como la campaña *Choosing Wisely* de Canadá, que recomienda no prescribir altas dosis o combinación de antipsicóticos en el tratamiento de esquizofrenia, o la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, que recomienda no prescribir dos o más antipsicóticos de manera concomitante. En Cataluña, el *Proyecto Esencial* re-

comienda solo polifarmacia cuando hay ultrarresistencia, y no recomienda el uso de tres o más antipsicóticos en la práctica rutinaria en pacientes en tratamiento por esquizofrenia que no cumplan criterios de ultrarresistencia.

Problemas potenciales de la combinación de antipsicóticos

- Dificultad de atribuir un beneficio a uno de los dos antipsicóticos.
- Dosis más elevadas de la dosis que llevaba el paciente en monoterapia.
- Incremento del riesgo de la no-adherencia del paciente al tratamiento, ya que aumenta la complejidad del régimen del tratamiento.
- Incremento de los costes.
- Incremento de los efectos secundarios.
- Más interacciones con otros fármacos (farmacocinética y farmacodinámica).
- Estancia hospitalaria más prolongada.
- Posible incremento de la mortalidad.

Un estudio de 2004 comparó monoterapia y politerapia en 140 pacientes hospitalizados con esquizofrenia. Los dos grupos partían de la misma dosis inicial equivalente de 200 mg/día de clorpromazina. Cuando les dieron el alta en el hospital la dosis total diaria era de hasta un 46% más elevada en politerapia. Los pacientes en politerapia también tuvieron una estancia hospitalaria mayor y más efectos adversos (se evaluaron principalmente efectos extrapiramidales)⁸.

Los pacientes en politerapia también tienen más problemas de adherencia. Cuando se comparó la discontinuidad del tratamiento en pacientes con esquizofrenia de distintas edades, se observó que en todas las franjas de edad los tratados en politerapia tuvieron más problemas de adherencia que los tratados en monoterapia⁹.

Estrategias

Las estrategias de politerapia combinan antipsicóticos con distinto perfil de unión a receptores para evitar sumar sus efectos adversos.

En el caso de **combinaciones sin clozapina** hay muy poca evidencia. En una revisión de 2008 se analizaron estudios con distintas combinaciones de fármacos, pero no se encontró ningún caso con evidencia en el que la eficacia en politerapia fuera mayor que en monoterapia¹⁰. Un estudio de la aseguradora estadounidense Medicaid analizó qué combinaciones de antipsicóticos de segunda generación sin clozapina se dan con más frecuencia. Los fármacos que aparecen más en combinación son aripiprazol, quetiapina y risperidona, y la combinación más frecuente quetiapina con risperidona. En cuanto a la seguridad, cuando en este estudio comparaban politerapia frente a monoterapia con clozapina observaron que los pacientes en politerapia acudían a urgencias el doble que los de monoterapia. Además, también presentaban más descompensaciones de la patología psiquiátrica. El problema de este estudio es que los grupos no eran comparables en cuanto a las comorbilidades de base¹¹ (mayor depresión y consumo de tóxicos).

Las **combinaciones con clozapina** son las más estudiadas, concretamente clozapina más risperidona. Esta combinación presenta mejoría en el pensamiento desorganizado, aunque también presenta un aumento en los efectos secundarios (sedación, hiperprolactinemia e hiperglucemia). Hay que tener en cuenta que en muchos pacientes la risperidona incrementa los niveles de clozapina, por lo que hay que medir las concentraciones de este fármaco para no pasarse. Cuando se combina clozapina con amisulprida o con sulpirida solo se observa un aumento de los efectos adversos, pero ningún beneficio. Sin embargo, cuando se combina clozapina con aripiprazol, se observa una mejora de algunos efectos adversos¹².

Aripiprazol es un antipsicótico de tercera generación. La combinación con aripiprazol no aumenta la eficacia

del otro antipsicótico, pero reduce los efectos secundarios. Si combinamos un antipsicótico antagonista del receptor D2 con aripiprazol, que es un agonista parcial del receptor D2, mejoran los efectos adversos del primer antipsicótico.

La combinación de aripiprazol con haloperidol, clozapina o risperidona disminuye los niveles de prolactina (por lo que mejoran los síntomas de la esfera sexual). Si se combina aripiprazol con olanzapina o clozapina, disminuye el IMC, los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos. Cuando se añade aripiprazol a risperidona o a quetiapina, no hay mejoría de los efectos metabólicos. Con ninguna combinación se consigue mejoría de los síntomas extrapiramidales.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Es importante fijarse en las **interacciones farmacocinéticas**. Todos los antipsicóticos son sustratos del metabolismo hepático por alguno de estos citocromos: CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4. Por lo que tanto inductores como inhibidores de estos tres CYP pueden alterar las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos. CYP3A4 afecta principalmente a aripiprazol y clozapina; CYP1A2 a asenapina, clozapina y olanzapina; y CYP2D6 a aripiprazol, clozapina, quetiapina y risperidona. El humo del tabaco, aunque no es un fármaco, también se considera un alterador del CYP1A2.

En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, algunas combinaciones de fármacos pueden aumentar el intervalo QT (ziprasidona con cualquier otro antipsicótico, y clozapina con antipsicóticos como asenapina, quetiapina o risperidona, o con otros fármacos como maprotilina o mirtazapina), o incrementar los efectos anticolinérgicos (aripiprazol con otros fármacos).

Polifarmacia psicotrópica

La polifarmacia no es solo la combinación entre antipsicóticos, sino también con otros psicofármacos. Es

muy frecuente que pacientes en tratamiento con antipsicóticos también estén tomando antidepresivos, benzodiacepinas y/o estabilizadores del ánimo. Sin embargo, no se sabe mucho sobre la seguridad de estas combinaciones.

Riesgo de mortalidad

Los resultados de los estudios sobre el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes en politerapia son inconsistentes. Si bien existen dos estudios —un prospectivo con 88 pacientes publicado en 1998¹³ y un estudio de cohortes con 99 pacientes publicado en 2006¹⁴— que observaron un aumento del riesgo de la mortalidad y por los que se lanzó la alerta de seguridad, en 2010 se hizo un estudio mucho más grande con más de 27.000 pacientes en el que no se observó este incremento del riesgo de la mortalidad¹⁵.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que **los pacientes seniles con demencia** sí que presentan mayor riesgo de mortalidad, que suele ser normalmente por riesgo cardiovascular. Esta alerta lanzada en 2005 por la FDA sí se apoya en estudios más consistentes. Por este motivo en España se introdujo el visado de inspección a partir de los 75 años en todos los grupos de antipsicóticos.

El Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el Uso de Antipsicóticos en Personas de Edad Avanzada recoge todos los efectos secundarios observados en ancianos tratados con antipsicóticos. Destaca un aumento del riesgo de caídas, ocasionadas muchas veces por efecto de la sedación, por una hipotensión arterial o por alteraciones en la marcha. Este riesgo de caídas implica una mayor probabilidad de fracturas de cadera y toda la comorbilidad que acompaña a este tipo de fracturas en personas mayores.

Conclusiones

Las conclusiones de la revisión Cochrane de las combinaciones de antipsicóticos tanto con clozapina como sin clozapina es que en general existe una falta de evidencia de calidad en estos estudios¹⁶. Solo destacan que no hay un mayor aumento de efectos adversos graves —es decir, mortalidad o síndrome neuroléptico maligno— en politerapia. La recomendación es monitorizar los efectos secundarios con una frecuencia suficiente para detectarlos en el momento en que estos aparecen. Existen distintas escalas para evaluar los efectos secundarios. Una de ellas es la escala GASS (*Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale*) que consiste en un cuestionario de 22 preguntas que se realizan al paciente y que permite identificar si aparece alguno de estos efectos.

Panel de análisis de las últimas evidencias

Marina de Martínez de Guzmán
Anne Mané Santacana
Mariona Roca Andreu

Selección y discusión de estudios y revisiones recientes sobre politerapia en esquizofrenia

Politerapia versus monoterapia antipsicótica

Galling, B. et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017.

Es un metaanálisis¹⁷ que analiza estudios que comparan politerapia frente a monoterapia en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Este trabajo separa los estudios analizados en dos grupos: alta calidad (estudios doble ciego o por intención de tratar) y baja calidad (abiertos, observación de casos).

En este metaanálisis encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la politerapia en cuanto a la reducción de síntomas solo en los estudios de baja calidad. En cuanto a los efectos adversos, la potenciación con antagonistas D2 mejora la reducción de algunos efectos adversos como la disminución de insomnio. Por otra parte, la potenciación con un agonista parcial mejora los síntomas negativos (confirmado en 4 estudios de alta calidad) y reduce los niveles de prolactina y peso.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes:

- Este estudio pone de relevancia la importancia de tener en cuenta la calidad de los estudios

originales. Si este metaanálisis no hubiese sido tan riguroso, se podría tener la idea de que la politerapia funciona mejor, mientras que así se muestra cómo los resultados son dudosos.

- Aunque hay una falta de evidencia de alta calidad para recomendar el uso de politerapia en esquizofrenia, no parece que haya un aumento de efectos adversos.
- Por otra parte, partiendo de este trabajo se puede buscar qué estudio se adapta más a las condiciones de un paciente concreto y ver si en ese caso la politerapia presenta ventajas o no.
- Las diferencias étnicas o culturales de la muestra incluida (muchos estudios originales fueron realizados en China) pueden afectar a la generalización de los resultados.

Combinaciones con Clozapina en esquizofrenia resistente

Barber, S. et al. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

Es una revisión Cochrane¹⁸ que analiza la combinación de clozapina con distintos antipsicóticos en el trata-

miento de esquizofrenia resistente. Incluye referencias de ensayos clínicos aleatorizados.

Se incluyeron cinco estudios con 309 participantes. La calidad de las pruebas fue baja y debido al alto grado de heterogeneidad entre los estudios, no se pudo realizar un metaanálisis.

Comparación	Encuentran diferencias
CZP + aripiprazol versus CZP + haloperidol	Aripiprazol menos EA a corto plazo
CZP + amisulprida versus CZP + quetiapina	Amisulprida más efectiva
CZP + risperidona versus CZP + sulpirida	Risperidona (síntomas positivos)
CZP + risperidona versus CZP + ziprasidona	Risperidona (HAM-D) a corto plazo
CZP + risperidona versus CZP + quetiapina	Ziprasidona más efectiva

Los autores concluyen que la evidencia es de calidad baja o muy baja, y la fiabilidad de los resultados limitada. Además, no se registran de forma adecuada los datos relativos a efectos adversos ni se incluyen otros datos importantes, como los relativos a ingresos, número de días de estancia, medidas de calidad de vida, etc. Se requieren ensayos controlados aleatorios adecuadamente realizados y con la potencia adecuada para determinar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento combinado con clozapina. En resumen, no hay una evidencia de calidad que puede recomendar una estrategia respecto a otra.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes

A continuación, se discute sobre qué estrategias se emplean más en práctica clínica y cuales consideran con mejores resultados según su experiencia clínica.

- Clozapina más aripiprazol se usa bastante en la práctica clínica para mejorar los efectos adversos, especialmente los metabólicos. También se utiliza para mejorar la sedación que provoca clozapina (no hay revisiones sobre este tema, pero sí algunos artículos puntuales que lo sugieren).
- Clozapina más amisulprida también se usa bastante en la práctica clínica. En algunos estudios se describe su efecto en cognición y para mejorar síntomas negativos.
- Clozapina más risperidona se utiliza bastante en la mejora de los síntomas positivos en la práctica clínica. La dosis mínima de risperidona para ver esta mejora tiene que ser de 4 mg/día.
- En la práctica clínica no se ha observado un aumento de los efectos secundarios de clozapina cuando se utiliza combinación.
- Clozapina en monoterapia está infrutilizada. Si se utilizara antes, se obtendría mejor respuesta. A medida que avanza el curso de la enfermedad y mayor número de brotes sufre el paciente, más disminuye su calidad de vida y más difícil es recuperar su funcionalidad previa. Es decir, que cuanto más tarde se llegue, peor respuesta al tratamiento se va a obtener.
- Según la ficha técnica de Clozapina, está contraindicado su uso en combinación con antipsicóticos inyectables de larga duración, ya que estos no pueden ser eliminados del organismo rápidamente. No hay estudios que demuestren que haya un problema en esta combinación concreta, sino que se trata de evitar esta combinación por prevención. Sin embargo, en la práctica clínica sí que se prescribe. En caso de que, por ejemplo, apareciera neutropenia, se harían los controles estipulados y una vez comprobado que fue causada por la clozapina, se retiraría la administración de dicho fármaco.

Riesgos y beneficios del cambio de politerapia a monoterapia

Constantine, RJ. et al. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 2015.

Es un ensayo clínico¹⁹ en el que analiza el cambio de politerapia a monoterapia. El estudio incluye a 104 pacientes con esquizofrenia de siete centros comunitarios de salud mental y que están clínicamente estabilizados con dos antipsicóticos. Los pacientes son aleatorizados para seguir con politerapia o cambiar a monoterapia y se les hace un seguimiento durante un año y cada 60 días se evalúa los síntomas y efectos adversos. El cegamiento de este estudio es sólo para los evaluadores independientes, pero no para los pacientes.

Observaron un aumento en la sintomatología en los pacientes que cambiaron a monoterapia, así como una mayor discontinuación del tratamiento. No hubo diferencias en cuanto a los efectos adversos. Los autores concluyen que en pacientes estables con politerapia antipsicótica, los riesgos del cambio a monoterapia pueden superar los beneficios.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes.

- Es importante tener en cuenta la metodología de los estudios y no solo en los resultados y conclusiones de los autores. Este estudio presenta varias limitaciones metodológicas: no es un doble ciego, no hay un seguimiento de todos los pacientes hasta el final, no explican qué ocurre con los pacientes que abandonan el tratamiento, y no indican si hacen un análisis por intención de tratar.
- La falta de cegamiento de los pacientes puede influir en la percepción que tienen de su enfermedad y afectar a su valoración, ya que si saben que están estables con un tratamiento pueden percibir como algo negativo el hecho

de cambiar de tratamiento, e influir en la falta de adherencia al mismo.

- Otra cuestión no resuelta importante de este estudio es cuál es el histórico de la politerapia de cada paciente. En general, se ha de intentar no llegar a politerapia hasta que no se ha probado que las opciones de monoterapia no sirven en un determinado paciente. Por lo tanto, en este estudio no queda claro cómo deciden esta vuelta a la monoterapia y cuál es el porqué de este cambio si eran pacientes ya estabilizados en politerapia (con una media de mínimo 2,5 años de tratamiento con dos antipsicóticos).

¿Por qué se usa la politerapia? Estrategias para reducir su uso

Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014.

Esta revisión tradicional no sistemática²⁰ trata distintos aspectos sobre la politerapia en el tratamiento de la esquizofrenia. Además de exponer las principales ventajas y desventajas de la politerapia, cita las principales razones por las que los clínicos utilizan la polifarmacia según las encuestas. Entre ellas destacan razones clínicas como la reducción de la sintomatología, disminución de dosis del primer antipsicótico, reducción de los síntomas extrapiramidales, fallo o intolerancia de clozapina, o tratamiento de situaciones clínicas difíciles. Pero también aparecen otras razones no clínicas como escepticismo del psiquiatra a los algoritmos o peticiones de enfermeras.

La revisión también recoge que el cambio a politerapia suele ser por ineficacia de la monoterapia, a pesar de usar dosis por debajo de las recomendadas en 47,4% de pacientes en monoterapia. La evidencia disponible sugiere que el cambio de politerapia a monoterapia podría ser una opción de tratamiento útil y razonable en esquizofrenia.

Por último, añaden que para disminuir la prescripción de antipsicóticos en politerapia son más efectivas aquellas intervenciones activas (ej.: intervención activa de los farmacéuticos, pegatinas en historias clínicas de pacientes que reciben múltiples antipsicóticos, etc.) que las intervenciones educativas (ej.: conferencias didácticas, visitas educativas, etc.)

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes

- El uso de politerapia debería responder a razones clínicas, no a razones que no se apoyan en la evidencia científica, como, por ejemplo, peticiones de enfermería.
- Se debería incluir como objetivo del servicio o de los hospitales reducir el % de pacientes en politerapia de antipsicóticos. Esto obligaría a revisar las historias de los pacientes y ver si es estrictamente necesaria en todos los casos. Por ejemplo, en el CatSalut de Cataluña sí que se tiene en cuenta el % de pacientes con tres o más antipsicóticos.
- La intervención activa del farmacéutico para controlar la prescripción de la politerapia es una buena medida, pero el farmacéutico debe colocarse al lado del psiquiatra y no perder la visión clínica. Es decir, no es solo una cuestión de números, si no de analizar cada caso y cada paciente, viendo si han aparecido efectos secundarios y dando recomendaciones clínicas.
- Otra dificultad a la hora de reducir el número de antipsicóticos es saber cuál de todos se debe quitar. Cuando un paciente está estable con tres o más antipsicóticos, es difícil arriesgarse a quitar uno de ellos. En la práctica se suele reducir el número de fármacos cuando se hace necesario porque el paciente presenta algún determinado efecto adverso muy incapacitante. Una vez que se retira un fármaco del tratamiento y el paciente está estabilizado de nuevo, ya no se vuelve a añadir ese fármaco que se ha quitado.
- Las intervenciones psicosociales también pueden ayudar a evitar añadir otro antipsicótico más. El problema en muchos casos es la falta de recursos y que estos tratamientos no están siempre disponibles. Por ejemplo, la rehabilitación cognitiva es un tratamiento que ha demostrado eficacia cuando se hacen tres sesiones a la semana de una hora y media cada una, pero no hay estudios que prueben que es eficaz cuando se hace una hora a la semana junto con otros pacientes.
- En conclusión, falta información y faltan estudios para que el uso de la politerapia tenga más evidencia clínica. Sin embargo, hay situaciones muy difíciles y complejas en las que puede ser necesario el uso de politerapia en determinados pacientes.

POLITERAPIA O MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Moderadora: **Amaya Rojo García**

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP).

Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Centro Hospitalario Benito Menni. Elizondo-Navarra.

Politerapia o monoterapia con antidepresivos en el tratamiento de la depresión

Francisco Javier de Diego Adeliño

Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Departamento de Psiquiatría i Medicina Legal, Universidad Autònoma de Barcelona (UAB).

Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

Panorama general en la depresión

Desde el año 2009 el suicidio es la causa externa de muerte más frecuente en España. En 2013 se alcanzó un récord histórico con 3.870 muertos por suicidio. Sin embargo, es un tema del que, aunque últimamente se está hablando más, en general se habla poco.

En más del 90% de los casos detrás de cada suicidio hay un trastorno mental. La depresión es la enfermedad más asociada: está presente en el 60% de los casos y aumenta el riesgo de suicidio 18 veces respecto a lo esperado en la población general, sobre todo si hay

enfermedades comórbidas incapacitantes, dolor crónico o abuso de sustancias.

La depresión tiene gran prevalencia; afecta a 150 millones de personas en el mundo en cada momento. Se estima que 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 8 hombres sufrirá depresión en algún momento de su vida, y que en 2030 será la primera causa de discapacidad en el mundo. Hoy en día es la enfermedad que causa más pérdida de calidad de vida, además de disminuir significativamente la expectativa de vida —más de 10 años en hombres y 7 años en mujeres—. El suicidio explica solo una pequeña fracción del exceso de mortali-

dad en depresión, siendo mayor el riesgo de morir por cualquier otra causa asociada.

La depresión tiene un gran impacto en la pérdida de productividad del individuo y crea un gran gasto de recursos en el sistema sanitario. La mayor parte del coste que se dedica a la depresión, no se dedica a psicofármacos, ni a ingresos hospitalarios, ni a cuidados ambulatorios, sino que corresponde a costes indirectos (bajas, jubilación anticipada...). El 20% de enfermos más graves consume el 80% de los recursos que se invierten para el manejo de la depresión (mayor recurrencia, mayor número de ingresos hospitalarios, mayor número de bajas...). Según un estudio de Chisholm D *et al.* publicado en *Lancet Psychiatry* en 2016 "invertir en el tratamiento de la depresión (acceso a antidepresivos e intervenciones psicosociales) repercutiría en beneficios cinco veces superiores a su coste"²¹. Esto tiene sentido especialmente si la inversión se hace al principio, antes de que se empiezan a originar las consecuencias más neurotóxicas de la enfermedad.

Necesidades no cubiertas

Los frentes abiertos más importantes en depresión son: diagnóstico y tratamiento, síntomas residuales, eficacia, y tolerabilidad.

Diagnóstico y tratamiento

Hay muchas personas con depresión no diagnosticadas. Hay una tasa muy alta de personas infradiagnosticadas o insuficientemente tratadas. En España, el 60-70% de las depresiones son atendidas en atención primaria pero sólo la mitad de estas llega a ser diagnosticada correctamente, de las cuales menos de un 10% recibe un tratamiento mínimo correcto, y finalmente, menos del 5% recibe un tratamiento sostenido en el tiempo de más de tres meses. En los últimos años, aunque las cifras han mejorado y ha subido la tasa de diagnóstico en atención primaria, sigue habiendo una gran proporción de pacientes que no acuden al médico y/o que no siguen el tratamiento de forma correcta.

El problema es que la depresión se enmascara muy fácilmente. Aunque los casos muy graves son fáciles de diagnosticar, en muchas otras ocasiones no es tan fácil de reconocer. El paciente acude a atención primaria por causas muy dispares y los síntomas de la depresión se pueden esconder tras los de otras comorbilidades asociadas. Además, por las propias características de la enfermedad es frecuente que el paciente ni siquiera acuda a buscar ayuda. En depresión hay un riesgo de incumplimiento del tratamiento tres veces mayor que en otras enfermedades, y todavía más alto si existen comorbilidades médicas. También hay incumplimiento de las recomendaciones de estilo de vida (dieta, ejercicio, tabaquismo...), e incluso de las visitas médicas. Esto hace que sea muy difícil intervenir en estos pacientes.

Sintomatología residual

Más del 70% de los pacientes que responden bien al tratamiento siguen teniendo sintomatología residual. Entre los síntomas más comunes se encuentran los problemas cognitivos, fatiga, desinterés o problemas del sueño. Es necesario prestar atención a estos síntomas residuales ya que generan mayor deterioro funcional, aumentan el riesgo de recurrencia, de cronicidad, de conducta suicida, y de consumo de recursos. Además, perduran en el tiempo. Por lo tanto, aunque se haya obtenido una buena respuesta inicial, es necesario seguir buscando soluciones a estos síntomas.

Eficacia y Resistencia

Otros dos puntos importantes son la resistencia y la tolerabilidad. Sigue habiendo una elevada tasa de respuesta insuficiente a los tratamientos antidepresivos y demasiados problemas de tolerabilidad.

El estudio STAR*D mostró como las primeras líneas de tratamiento tienen una alta probabilidad de insuficiente éxito. Las tasas de remisión tras el segundo ensayo sí que mejoran, pero cuantos más pasos en el algoritmo terapéutico son necesarios dar, la probabilidad de conseguir la total remisión en un subgrupo de pacientes es cada vez menor. Por ello, es importante intervenir

bien desde el principio, intentando identificar a aquellos pacientes que se van a complejizar para evitar que progrese la enfermedad²².

Tolerabilidad

Estos escasos resultados del tratamiento de la depresión se deben en parte a la mala tolerabilidad y al incumplimiento terapéutico. Por ello, es importante fijarse en los efectos adversos más molestos. Los síntomas digestivos suelen ser los primeros, que suelen ser molestos, pero se acaban controlando. A medio y largo plazo aparecen cambios en el peso, disfunción sexual y trastornos del sueño.

Oportunidades para cambiar ese panorama antes de recurrir a la politerapia

En depresión el tiempo cuenta, por lo que hay que acortar el tiempo de depresión sin tratar. En un estudio se comprobó que los pacientes que tardaban más tiempo en recibir el tratamiento antidepresivo tardaban casi el doble de tiempo en conseguir buenos resultados después del inicio de este, y las tasas de respuesta y de remisión a medio plazo eran significativamente más bajas²³.

En pacientes crónicos o caracterizados por múltiples episodios recurrentes se han observado menores volúmenes de sustancia gris, alteraciones de la sustancia blanca y alteraciones de los metabolitos estructurales principalmente en las regiones frontotemporales. Además, a mayor tiempo de enfermedad, más daños. Es decir, la enfermedad activa es neurotóxica²⁴⁻²⁷. Por tanto, es importante iniciar el tratamiento lo antes posible para evitar estos daños. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que parte de estos pacientes puede que tengan una vulnerabilidad biológica predefinida, por lo que será difícil revertir parte de estos cambios.

Hay que intentar mejorar la tasa de diagnóstico para intentar anticipar el tratamiento. Es importante aliar-

se con los medios de comunicación para desarrollar campañas de sensibilización que creen conciencia social sobre la enfermedad. También es importante la cooperación con atención primaria y formar mejor a otros profesionales (médicos de otras especialidades, sanitarios, farmacéuticos, maestros, sacerdotes, periodistas...) para poder identificar antes estos casos.

Las causas de que una persona no responda bien al tratamiento son múltiples. Muchas tienen que ver con los rasgos de personalidad de la persona, los estresores psicosociales, hábitos de vida, etc. Sin embargo, hay otros factores que tienen que ver intrínsecamente con el tratamiento. Una de estas causas puede ser su incumplimiento: la respuesta es insuficiente sencillamente porque el paciente no se está tomando el medicamento.

Mejorar la adherencia no solo mejora la respuesta, sino que también disminuye la mortalidad. Muchos estudios han mostrado cómo el acceso a los tratamientos antidepresivos también ha mejorado las tasas de suicidio en muchos países.

Sin embargo, hay muchos casos que no dependen solo de los medicamentos, sino que requieren un abordaje más completo. Por ejemplo, en un estudio con pacientes con un riesgo de suicidio muy alto se observaron mejores resultados si se les llevaba un seguimiento más específico y estrecho que un seguimiento convencional²⁸.

Además, el mantenimiento del tratamiento una vez que se ha producida la mejoría, evita las recaídas.

Sin embargo, hay un porcentaje de pacientes que no acaban de responder bien al tratamiento. Ante el fracaso de un primer ensayo con un antidepresivo es necesario hacer una reevaluación. Hay que plantearse si el paciente está tomando correctamente el medicamento, reconsiderar el diagnóstico y ver si hay comorbilidades asociadas (ej.: problemas de tiroides), estresores psicosociales, etc. Lo siguiente que hay que considerar es si el paciente ha respondido parcialmente al tratamiento. Si

es así, se sigue una estrategia de potenciación o combinación. En caso de que no haya respondido nada, entonces es necesario hacer una sustitución. En este caso es mejor cambiar por otro medicamento que tenga un mecanismo de acción distinto o un mecanismo de acción más amplio. Si hay múltiples fracasos o en casos muy graves también hay que considerar un tratamiento con los antiguos antidepresivos tricíclicos o incluso los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO).

En un reciente estudio clínico de pacientes resistentes a venlafaxina (VFX), se analizó combinar VFX con mirtazapina o cambio a un tricíclico (imipramina) y observaron una tasa de remisión mayor en el grupo de los tratados con imipramina²⁹. Es importante saber si la respuesta inicial es nula o parcial. Si el paciente no respondió a VFX, vale la pena cambiar a un tricíclico. Sin embargo, si el paciente presentó una respuesta parcial a VFX, entonces vale la pena combinarlo con otro.

La politerapia como posible respuesta

La politerapia en cifras en depresión

En un estudio sobre pacientes hospitalizados por depresión en Alemania, se vio que en el momento del alta más de la mitad de los pacientes recibían algún tipo de combinación de antidepresivos con otros psicofármacos³⁰. En ese mismo estudio también analizaron la evolución de los distintos tratamientos a lo largo de los años: ha aumentado la potenciación con antipsicóticos y disminuido el uso de hipnóticos, mientras que el uso de litio y de estabilizadores del ánimo se mantiene estable³⁰.

Razones para el uso de la politerapia

Hay distintas razones que llevan a considerar la politerapia:

- Tiempo de latencia en la respuesta. Es necesario esperar un tiempo hasta que el antidepresivo haga efecto (5-6 semanas). Durante ese tiempo de **latencia**, se busca aliviar la sintomatología.

- Tasas de **respuesta/remisión** insuficiente.
- Sintomatología **residual** persistente.
- Tratamiento de **comorbilidades**, tanto psiquiátricas (trastorno bipolar, de personalidad...) como no psiquiátricas (cáncer, enfermedades inflamatorias).
- Utilización de fármacos para el tratamiento de **efectos secundarios**.

Criterios para el uso racional de la polifarmacia:

- Datos que avalen que la combinación es más efectiva que la monoterapia y que no entraña más riesgos que beneficios
- Fármacos con mecanismo de acción preferiblemente único y, sobre todo, complementario.
- Fármacos que, idealmente, tengan farmacocinética lineal, metabolismo simple y vida-media intermedia.

Estrategias frente a depresión resistente en la práctica clínica y datos que lo avalan

Antidepresivos y benzodiazepinas

El uso de benzodiazepinas mejora los síntomas y las tasas de respuesta de forma significativa durante las dos primeras semanas³¹. Por ello, esta combinación se usa para aliviar los síntomas al inicio del tratamiento.

Potenciación con sales de Litio

Puede triplicar las probabilidades de respuesta y reduce el riesgo de suicidio y la mortalidad general en depresión³². Puede que no sea posible para todos los pacientes, pero sí hay un determinado grupo de pacientes para los que funciona muy bien. Este grupo de pacientes para los que funciona bien suelen ser los que tiene más síntomas melancólicos, pérdida de peso, alta tasa de recurrencias y más antecedentes familiares de trastorno bipolar.

Potenciación con antipsicóticos

Los antipsicóticos atípicos pueden duplicar las probabilidades de remisión. Los antipsicóticos aprobados por la Agencia Europea y la FDA para el tratamiento de la depresión son quetiapina y aripiprazol. Aunque también hay otras opciones que tienen probabilidades teóricas. A veces se prueban combinaciones que están en experimentación como moduladores de NMDA, moduladores opioides o antiinflamatorios que tal vez puedan funcionar para determinados subtipos de depresión. En general, la idea es combinar los antidepresivos que sean complementarios. Por ejemplo, un ISRS o un tricíclico con mirtazapina; o un ISRS con reboxetina o con nortriptilina. La combinación con bupropion también es una de las opciones más usadas.

Un metaanálisis publicado en 2016 basado en 38 estudios y 4.511 pacientes muestra superioridad de la politerapia frente a monoterapia en el tratamiento agudo de la depresión, siendo la combinación ISRS con anta-

gonista- α 2 (mirtazapina, etc.) la que obtiene mejores resultados³³.

Reflexiones finales

El tratamiento mediante monoterapia es el escenario ideal. El uso de la politerapia está justificado por diversas necesidades en la práctica diaria (gravedad, rapidez de alivio sintomático, resistencia al tratamiento y síntomas residuales, comorbilidades...). Debemos exigir un uso racional de la polifarmacia en depresión, pero no podemos pedir niveles de evidencia tan estrictos para justificar su uso como se hace para los primeros tratamientos ya que generalmente se usa en una población mucho más compleja. También es necesario establecer muy bien el riesgo/beneficio para cada paciente, y tener en cuenta que las pautas complejas de la politerapia pueden comprometer la adherencia.

¿En qué medida estamos modificando la seguridad del tratamiento antidepresivo al combinar estos tratamientos?

Eva Prieto Utiel

Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP).

Gerencia de Atención Primaria (SERMAS)

Consideraciones generales

La monoterapia frente a las combinaciones de fármacos tiene ventajas en términos de adherencia, interacciones y efectos adversos. Un aspecto fundamental en el tratamiento de los pacientes es que las reacciones adversas condicionan el abandono del tratamiento antidepresivo, por lo que es fundamental conocer el perfil de seguridad del tratamiento y monitorizarlo en la medida de lo posible. Según un metaanálisis donde se compara la tolerabilidad de distintos fármacos que se combinan con antidepresivos en el tratamiento de la depresión resistente, los antipsicóticos y el litio tienen entre dos y cuatro veces más riesgo de abandono por reacciones adversas que si se combinan con placebo³⁴.

Existen distintas estrategias en depresión resistente:

- Combinación de antidepresivos.
- Potenciación con un antipsicótico de segunda generación.
- Potenciación con litio.
- Potenciación con otros fármacos que todavía están en estudio, por lo que su uso actualmente es más experimental.

Los principales factores que hay que evaluar en cuanto a la seguridad del tratamiento son la comorbilidad médica o psiquiátrica; los efectos secundarios de los fármacos por separado y en combinación; el perfil de interacciones; y la toxicidad en sobredosis.

Aspectos de seguridad de los antidepresivos

Los antidepresivos de primera generación se diferencian de los de segunda generación en su perfil de efectos adversos. Los de primera generación (IMAO y tricíclicos) tienen más potencial anticolinérgico, más riesgo de sedación y más cardiotoxicidad, mientras que los de segunda generación tienen más efectos gastrointestinales.

Otro aspecto importante es su perfil de letalidad en sobredosis. Los que tienen más toxicidad en sobredosis son principalmente los fármacos IMAO, tricíclicos, y algunos de segunda generación como venlafaxina. Es importante conocer este perfil principalmente en población con ideación suicida. También en jóvenes y al inicio del tratamiento, ya que se ha observado un incremento del riesgo de suicidio en estos casos.

Aspectos de seguridad de los antidepresivos en combinación/potenciación

Se suele hablar de combinación cuando se utilizan dos antidepresivos concomitantes y potenciación en caso de que al antidepresivo se añada otro fármaco buscando potenciar la respuesta.

Las estrategias de combinación y potenciación de antidepresivos pueden incrementar el riesgo de efectos adversos o adicionar otros nuevos. Los principales efectos adversos son:

- Trastornos del sistema nervioso central.
- Trastornos cardíacos y vasculares.
- Trastornos gastrointestinales.
- Riesgo hiponatremia.
- Disminución del umbral de convulsiones.
- Trastornos metabólicos.
- Riesgo de disfunción sexual.
- Alteraciones del movimiento.
- Interacciones farmacocinéticas.

A la hora de combinar antidepresivos es necesario conocer el perfil de cada uno de los fármacos para adecuar el tratamiento a cada paciente. Se deben utilizar combinaciones seguras respaldadas por la evidencia científica y la práctica clínica, y monitorizar los efectos adversos y la adherencia para garantizar el éxito terapéutico.

Combinación de antidepresivos

Siempre se prefiere utilizar antidepresivos con distinto mecanismo de acción para provocar un efecto sinérgico. La combinación de antidepresivos potencia una serie de reacciones adversas que es necesario monitorizar.

Dentro de estas reacciones, nos centraremos en el síndrome serotoninérgico, los efectos anticolinérgicos y las disfunciones sexuales.

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico puede aparecer cuando se combinan medicamentos con alta potencia seroto-

ninérgica y cursa con la denominada triada neuroexcitativa: alteraciones mentales (desorientación, confusión, letargia o inquietud); disfunción autonómica (hipertermia, diaforesis, hipo o hipertensión, diarrea, vómitos); y alteraciones neuromusculares (ataxia, temblores, bruxismo, hiperreflexia, mioclonías).

Los antidepresivos IMAO están contraindicados con fármacos serotoninérgicos. También es necesario revisar el conjunto de fármacos que toma el paciente ya que otros fármacos también pueden aumentar la serotonina aumentando el riesgo de síndrome serotoninérgico, como por ejemplo opiáceos, triptanes, antieméticos, antiparkinsonianos, e incluso productos de herbolario como el ginseng.

Síndrome anticolinérgico

Es un conjunto de síntomas producidos por la inhibición de la actividad de la acetilcolina sobre el receptor muscarínico.

Este síndrome cursa con somnolencia, mareo, retención urinaria, estreñimiento y sequedad ocular y de mucosas.

La combinación de fármacos con efectos anticolinérgicos puede potenciar estos efectos, para valorar el riesgo es necesario conocer qué fármacos están implicados en la combinación, a qué dosis y cómo repercuten en el paciente. Existen distintas calculadoras de riesgo anticolinérgico que ayudan a conocer el riesgo de la combinación de varios fármacos.

Disfunción sexual

La disfunción sexual es un efecto adverso frecuente con la utilización de antidepresivos que incrementan la serotonina, en caso de presentarse este efecto adverso se puede recurrir a la sustitución de estos antidepresivos por otros con mecanismo de acción no serotoninérgico como mirtazapina o bupropion.

En otras ocasiones distintos efectos adversos se pueden ver modulados en sentido positivo por las combinaciones de fármacos. Este es el ejemplo de la adición

de bupropion a ISRS, que son fármacos serotoninérgicos que producen en un 30-60% de los pacientes disfunción sexual. En un estudio clínico se concluyó que a medida que iban avanzando las semanas, los pacientes en tratamiento con dicha combinación presentaban mejor perfil a nivel sexual que lo pacientes que tomaban solo ISRS y placebo³⁵.

Interacciones farmacocinéticas

Los antidepresivos generalmente se metabolizan vía CYP450 y algunos de ellos son inhibidores de distintas isoformas, por lo que hay que tenerlo en cuenta al combinar distintos fármacos. Un ejemplo de combinación que habría que monitorizar sería venlafaxina con bupropion, que puede causar agitación, dolor de cabeza e insomnio. Bupropion es un potente inhibidor de CYP2D6 y venlafaxina es sustrato de éste, por lo que la administración conjunta aumenta la concentración plasmática de venlafaxina. Por lo tanto, es necesario conocer el comportamiento de los antidepresivos frente a las distintas isoformas del citocromo, saber que existen distintos polimorfismos genéticos que pueden condicionar la eficacia, y conocer la medicación concomitante.

Comorbilidades

Por último, también es fundamental seleccionar los fármacos en función de las condiciones clínicas y comorbilidades de los pacientes. Por ejemplo, en pacientes con demencia, hiperplasia prostática o glaucoma se deben evitar fármacos que aumenten el riesgo anticolinérgico como los antidepresivos tricíclicos, paroxetina, etc.

Potenciación con antipsicóticos de segunda generación

Se utilizan antipsicóticos de segunda generación debido a que tienen menos efectos extrapiramidales que los de primera generación. Además, son antagonistas 5HT₂, lo cual aumenta las concentraciones plasmáticas

de dopamina y noradrenalina, mecanismo por el cual se ha descrito su beneficio en depresión.

Los más utilizados son aripiprazol, quetiapina y risperidona, aunque también hay estudios que usan olanzapina y ziprasidona. Entre ellos se diferencian por su perfil de efectos adversos:

- **Aripiprazol:** más acatisia
- **Olanzapina:** más alteraciones metabólicas
- **Quetiapina:** más sedación
- **Risperidona:** más incremento de prolactina

Dentro de los efectos adversos que es necesario monitorizar cuando se combinan antipsicóticos con antidepresivos, nos centraremos en el incremento del QT y en la sedación.

Riesgo cardiovascular

Los antidepresivos, los antipsicóticos y el litio se pueden clasificar según el riesgo de prolongación del intervalo QT, de tal forma que tales fármacos pueden presentar riesgo potencialmente alto, riesgo posible, o riesgo condicional en función de las características clínicas, medicación concomitante o alteraciones electrolíticas del paciente.

Dentro de los antidepresivos destacan los tricíclicos, citalopram y escitalopram. De hecho, una alerta de la AEMPS recomendó hace unos años reducir la dosis de estos últimos sobre todo en ancianos y hepatópatas. Dentro de los antipsicóticos destacan los de primera generación y la ziprasidona.

En un estudio casos-control con pacientes fallecidos por un evento agudo cardíaco frente a pacientes que sobrevivieron a este evento, se vio que, una vez ajustados los factores de confusión, la administración de antidepresivos, especialmente los tricíclicos, produce una OR=1,60 y la adición de cualquier antipsicótico a cualquier antidepresivo aumenta cinco veces el riesgo de fallecimiento por muerte súbita³⁶. Por lo cual es importante seleccionar los fármacos en función del riesgo, monitorización cardiovascular, valorar posibles alteraciones cardíacas y medicación concomitante.

En función del riesgo de prolongación del intervalo QT de los distintos fármacos hay combinaciones contraindicadas y otras que se pueden administrar pero que requieren una monitorización y valoración de los factores de riesgo. Por ejemplo, si tenemos en cuenta la base de datos *Up to Date*[®], la combinación citalopram más ziprasidona (antipsicótico escasamente utilizado en depresión) estaría contraindicada ya que ambos tienen alto riesgo de prolongación QT, mientras que citalopram más quetiapina requeriría una monitorización estrecha y valoración del balance beneficio/riesgo.

Riesgo de caídas

Todos estos fármacos (antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas) son depresores del sistema nervioso central, por lo que producen sedación, descoordinación motora y mareos y, por tanto, pueden incrementar entre un 40-50% el riesgo de caídas. Este riesgo puede aumentar hasta un 70% con la combinación de antidepresivos con otros fármacos psicótropos. Además, hay que tener en cuenta que los antipsicóticos provocan también hipotensión. Es especialmente importante evaluar el riesgo de caídas a través de escalas (ej. Escala *Downton*) principalmente en la población anciana.

Interacciones farmacocinéticas

Los antipsicóticos de segunda generación también son sustrato del CYP y por tanto son influenciados por inductores e inhibidores del CYP. Un ejemplo es el caso de risperidona. Su concentración plasmática podría verse aumentada, y por tanto suponer un incremento de efectos adversos, cuando se usa con inhibidores potentes de CYP2D6 como bupropion o fluoxetina.

Comorbilidades

Es necesario conocer el perfil clínico del paciente a la hora de seleccionar un determinado fármaco. En Par-

kinson está contraindicado la risperidona; con síndrome metabólico, la olanzapina; y con cardiopatías, la ziprasidona y fármacos que incrementen el intervalo QT.

Potenciación con Litio

El litio es un fármaco con un estrecho margen terapéutico que requiere monitorización de la concentración plasmática. Entre sus efectos adversos destacan su nefrotoxicidad y cardiotoxicidad. Es un fármaco que no interacciona a nivel de CYP450, que se elimina a nivel renal, por lo que los fármacos que afectan a la eliminación renal van a tener influencia en las concentraciones plasmáticas del litio.

En cuanto a los antidepresivos, está descrito en la ficha técnica que la fluoxetina aumenta o disminuye las concentraciones plasmáticas de litio, aunque el mecanismo de acción es desconocido.

Otros (Benzodiacepinas)

Los benzodiacepinas se usan principalmente al inicio del tratamiento cuando existe un incremento del nerviosismo y ansiedad (principalmente con los inhibidores de la recaptación de serotonina), incremento del riesgo de suicidio o tendencia suicida, o cuando existe depresión catatónica. Su uso no debe prolongarse en el tiempo para **prevenir desarrollar dependencia** y tolerancia. Además, tal y como se ha indicado anteriormente, estos depresores centrales también podrían incrementar el riesgo de caídas y fracturas al adicionarse al tratamiento antidepresivo. Es decir, son fármacos que tienen beneficio en situaciones concretas, pero que es necesario retirarlos a tiempo para evitar que se desarrollen las complicaciones asociadas.

Panel de análisis de las últimas evidencias

Amaya Rojo García
Javier de Diego Adeliño
Eva Prieto Utiel

Selección y discusión de estudios y revisiones recientes sobre politerapia en el tratamiento de la depresión

Combinación de antidepresivos en el tratamiento de la depresión crónica o recurrente

Rush AJ et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2011.

El estudio CO-MED³⁷ es un ensayo clínico que surge con el objetivo de determinar si la administración de dos antidepresivos desde el inicio del tratamiento incrementa las tasas de remisión de la depresión crónica o recurrente.

El estudio incluye 665 pacientes que se aleatorizaron en tres grupos: escitalopram más placebo; escitalopram más bupropion; y venlafaxina más mirtazapina. No es un estudio doble ciego. El investigador sabe el tratamiento y el paciente conoce uno de los dos fármacos de la combinación.

Los autores concluyen que las tasas de remisión y de respuesta entre los tres grupos (a las 12 semanas y a los 7 meses) son similares y que no hay diferencias en los efectos de los tres tratamientos sobre calidad de vida y funcionamiento social del paciente. La única diferencia

que observan es una mayor carga de efectos adversos en la combinación de venlafaxina y mirtazapina.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes

- Es importante fijarse en las características de los pacientes. En este estudio la mayoría de los pacientes tienen mucha cronicidad, lo que dificulta encontrar un tratamiento que vaya a funcionar bien. Además, el conjunto de pacientes también es heterogéneo, incluye pacientes con depresión moderada-grave, crónicos y/o recurrentes.
- Lo positivo de este grupo de pacientes es que son pacientes del mundo real, y es más parecido a lo que se puede encontrar en práctica clínica.
- Otro sesgo de este trabajo es que no se optimizan las dosis. Ninguno de los fármacos administrados en combinación alcanzó la dosis máxima.
- Hay que tener en cuenta que hay gran número de pacientes que abandonan el tratamiento

antes de finalizar el estudio lo que puede influir en no haber encontrado diferencias significativas.

- Por tanto de las posibles causas que pueden explicar que no se encuentren diferencias de eficacia en las distintas ramas del tratamiento, es que en los grupos de asociación de fármacos no se optimizó la dosis y hubo más número de abandonos por efectos adversos.

Combinación de antidepresivos frente a potenciación con antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de la depresión unipolar resistente

Gobbi G et al. Antidepressant combination versus antidepressants plus second-generation antipsychotic augmentation in treatment-resistant unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018.

Este es un estudio naturalístico en entorno real³⁸, no un ensayo clínico aleatorizado. Selecciona a pacientes tratados con una combinación de antidepresivos o con una combinación de antidepresivo más antipsicótico de segunda generación.

El estudio incluye 86 pacientes con depresión resistente, con o sin síntomas psicóticos, de duración de más de seis meses. El grupo de los pacientes que reciben antipsicóticos son casos más graves. Al inicio del estudio tienen puntuaciones más altas en todas las escalas de depresión, han tenido más fracasos a antidepresivos, tienen más prevalencia de depresión con síntomas psicóticos, más comorbilidades con trastornos de la personalidad, más abuso de sustancias y más síntomas severos. Pese a las diferencias de las características de los pacientes de cada grupo, los resultados en cuanto a tasas de remisión fueron similares en los dos grupos.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes

- La eficacia del tratamiento con dos antidepresivos o con un antidepresivo más antipsicótico depende del tipo de población. Pacientes con

trastornos de la personalidad y abusos de sustancias se verán más beneficiados por un tratamiento que incluya un antipsicótico.

- Lo positivo de este estudio es que son pacientes del mundo real. Es una población compleja similar a lo que se puede encontrar en consulta. En la práctica clínica, los pacientes graves que presentan síntomas más complejos como trastornos de personalidad o una gran ansiedad, suelen beneficiarse del tratamiento con antipsicóticos. Por supuesto los pacientes que tienen una depresión psicótica también es habitual utilizar una combinación de antidepresivos más antipsicóticos.
- Debido a las características del estudio, es decir, al no ser un ensayo clínico aleatorizado y el número de pacientes es escaso, no se puede establecer causalidad.
- Se debate sobre el uso de antipsicóticos y antidepresivos en la práctica clínica. Por ejemplo, ¿es necesario tratar con antidepresivos a un paciente con trastorno psicótico y con sintomatología depresiva? En primer lugar, es importante saber la causa de la depresión. Podemos estar hablando de un trastorno depresivo mayor con rasgos psicóticos, en los que puede funcionar la asociación de un antidepresivo con un antipsicótico o ser un paciente que está experimentando síntomas negativos de la esquizofrenia por lo que se puede valorar cambiar de antipsicótico en vez de combinar con un antidepresivo. El tratamiento puede ser diferente en función de la situación clínica.
- Por otra parte, para la clínica negativa los antidepresivos que se han probado no funcionan tan bien. Se debate sobre vortioxetina, un nuevo antidepresivo que en modelos animales modula la función serotoninérgica y antagoniza receptores como el 5HT₃. Sin embargo, es necesario recabar más evidencia para demostrar este efecto concreto.

Tratamientos farmacológicos y riesgo de readmisión hospitalaria en la depresión unipolar

Tiihonen J et al. Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2017.

Este estudio tiene como objetivo valorar la efectividad de distintos tratamientos en la prevención de recaídas en una cohorte a escala nacional en Finlandia, siguiendo a todos los individuos que habían ingresado al menos una vez por trastorno depresivo severo³⁹.

Se hizo un seguimiento de 8 años y se seleccionaron 2 cohortes: una cohorte de individuos que ingresaron al menos una vez por depresión (123.712 individuos) y otra cohorte incidente que no tuvieron ningún ingreso antes del seguimiento ni utilizaron antidepresivos, antipsicóticos o estabilizadores del ánimo (30.004 individuos). Como resultado primario analizaron los reingresos hospitalarios por trastorno mental y como resultado secundario, los reingresos por cualquier causa.

Los resultados fueron muy similares en las dos cohortes. El litio, especialmente sin antidepresivos concomitantes, fue el tratamiento que se asoció con el menor riesgo de reingresos hospitalarios por trastorno mental en pacientes con depresión severa. En comparación con litio, los resultados de antidepresivos y antipsicóticos son modestos excepto la baja mortalidad durante el tratamiento con antidepresivos. Después de litio, fueron clozapina y amitriptilina los que presentaron la tasa más baja de reingresos. En conclusión, el litio debe considerarse en pacientes con depresión severa teniendo en cuenta sus potenciales riesgos y efectos adversos.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes

- Una posible explicación de que las tasas de rehospitalización son menores cuando el litio va sin antidepresivos podría deberse a un

sesgo de diagnóstico. La depresión bipolar se trata con estabilizadores del ánimo, y si estos pacientes son tratados con antidepresivos en monoterapia, pueden virar a manía y tener más riesgo de reingresos.

- En general, el litio funciona muy bien para depresiones severas, en pacientes con muchas recurrencias, depresión resistente, depresión con síntomas melancólicos, pacientes con riesgo de suicidio, o pacientes que tengan familiares con antecedentes de trastorno bipolar. Sin embargo, tampoco quiere decir que funcione bien para todas las depresiones con ideación autolítica, incluso en algunos casos podría ser negativo, por ejemplo, en pacientes que también tengan trastornos de personalidad.

Tratamiento con antidepresivos como prevención de recaídas en trastornos depresivos

Geddes JR et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003.

Este trabajo es una revisión sistemática⁴⁰ que revisa la evidencia de ensayos aleatorizados para determinar si continuar el tratamiento con antidepresivos reduce el riesgo de recaídas o recurrencias. También determinan si la magnitud de este beneficio, si lo hubiese, varía en función de la duración del tratamiento previo o de la duración del tratamiento de continuación.

Se seleccionaron 31 estudios que incluyeron 4.410 pacientes con depresión que respondieron al tratamiento. Los pacientes se aleatorizaron para continuar el tratamiento con antidepresivos o con placebo. Las conclusiones de esta revisión fueron que continuar con antidepresivos tras la remisión reduce el riesgo de recaídas. Estos resultados fueron similares entre los diferentes tipos de antidepresivos. La reducción del riesgo de recaída parece similar independientemente

de la duración del tratamiento en la fase aguda o en la continuación con tratamiento. En las guías no hay consenso sobre cuanto tiempo es necesario mantener el tratamiento de continuación para evitar recaídas. En general se habla de entre seis meses y un año. Este tiempo dependerá de las características del paciente, riesgo de recurrencia del trastorno depresivo y de sus comorbilidades.

Discusión de los ponentes sobre este trabajo y sobre las preguntas de los asistentes

- En las guías no hay consenso sobre cuanto tiempo es necesario mantener el tratamiento de continuación para evitar recaídas. En general se habla de entre seis meses y un año. Este tiempo dependerá de las características del paciente, riesgo de recurrencia del trastorno depresivo y de sus comorbilidades.
- En la práctica clínica, el tratamiento de continuación tras un primer episodio depresivo puede ser entre seis meses y un año; pero si ya se han tenido dos episodios, se intenta mantener el tratamiento más tiempo, alrededor de cinco años. Y si ya se tienen más de dos o tres episodios, el tratamiento de continuación se alarga más.
- La reducción gradual del tratamiento es la mejor estrategia de retirada del fármaco. Es importante valorar cada caso de manera individual. Por ejemplo, si un paciente está con una combinación de antidepresivo más antipsicótico, si se retira el antipsicótico, podría tener una recaída. Merece la pena mantener la combinación de ambos fármacos, pero a la mínima dosis posible. En el caso de un paciente que haya requerido una potenciación con litio, se intenta mantener el litio a mínimas dosis y se puede valorar retirar el otro fármaco.
- Pacientes con episodios recurrentes conviene mantener el tratamiento de continuación por lo menos cinco años, pero luego es necesario un mantenimiento con períodos de seguimiento y observación. Es importante puntualizar que retirar un tratamiento no significa dar de alta al paciente, hay que seguir manteniendo el vínculo con el paciente para poder actuar más rápido en caso de que haya una recaída.
- La tianeptina es un antidepresivo que en España se ha comercializado recientemente, no se usa mucho, pero es muy usado en otros países como Francia. Puede tener beneficios en ciertos pacientes como por ejemplo en pacientes mayores. Las principales desventajas de este fármaco es que por su farmacocinética es necesario que se hagan tres tomas al día, y que tiene un potencial riesgo de abuso.

REFERENCIAS

1. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry*. 2012;11(2):73-9.
2. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):892-9.
3. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. 2nd ed. American Psychiatric Association. 2010. 1-184.
4. Ministerio de Salud y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. 2009.
5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216-29.
6. Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018; Jun 25.
7. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
8. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple Versus Single Antipsychotic Agents for Hospitalized Psychiatric Patients: Case-Control Study of Risks Versus Benefits. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):700-6.
9. Fisher MD, Reilly K, Isenberg K, Villa KF. Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy. *BMC Psychiatry*. 2014;30:14(1):341.
10. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, Nicole L, Stip E. Benefits and Risks of Antipsychotic Polypharmacy. *Drug Saf*. 2008;31(1):7-20.
11. Velligan DI, Carroll C, Lage MJ, Fairman K. Outcomes of Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia Receiving Clozapine Only or Antipsychotic Combinations. *Psychiatr Serv*. 2011;62(2):127-33.
12. Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2174.
13. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*. 1998;173:325-9.
14. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006;188(02):122-7.
15. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthøj BY, Nordentoft M, Lublin H, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):103-8.
16. Yow A, Jayaram MB. Non-clozapine antipsychotic combinations for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.
17. Gallig 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;16(1):77-89.
18. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.
19. Constantine RJ, Andel R, McPherson M, Tandon R. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: A randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2015;166(1-3):194-200.
20. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(07):1083-93.
21. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):415-24.
22. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What Did STAR*D Teach Us? Results From a Large-Scale, Practical, Clinical Trial for Patients With Depression. *Psychiatr Serv*. 2009;60(11):1439-45.
23. de Diego-Adeliño J, Portella MJ, Puigdemont D, Pérez-Egea R, Álvarez E, Pérez V. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):221-5.

24. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Gómez-Ansón B, Morgan-Ferrando R, Vives Y, Puigdemont D, et al. Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: A comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients. *J Psychiatr Res.* 2011;45(4):427–34.
25. de Diego-Adeliño J, Portella M, Gómez-Ansón B, López-Moruolo O, Serra-Blasco M, Vives Y, et al. Hippocampal abnormalities of glutamate/glutamine, N-acetylaspartate and choline in patients with depression are related to past illness burden. *J Psychiatry Neurosci.* 2013 Mar 1;38(2):107–16.
26. de Diego-Adeliño J, Pires P, Gómez-Ansón B, Serra-Blasco M, Vives-Gilabert Y, Puigdemont D, et al. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychol Med.* 2014;44(06):1171–82.
27. Serra-Blasco M, Portella MJ, Gómez-Ansón B, de Diego-Adeliño J, Vives-Gilabert Y, Puigdemont D, et al. Effects of illness duration and treatment resistance on grey matter abnormalities in major depression. *Br J Psychiatry.* 2013;202(06):434–40.
28. Farré A, Portella MJ, De Angel L, Díaz A, de Diego-Adeliño J, Vegué J, et al. Benefits of a secondary prevention program in suicide: A 1-year follow-up experimental study compared with a treatment-as-usual control group. *Crisis.* 2016;37(4):281–9.
29. Navarro V, Boulahfa I, Obach A, Jerez D, Diaz-Ricart M, Gastó C, et al. Switching to Imipramine Versus Add-on Mirtazapine in Venlafaxine-Resistant Major Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(1):63–6.
30. Möller H-J, Seemüller F, Schennach-Wolff R, Stübner S, Rütger E, Grohmann R. History, background, concepts and current use of comedication and polypharmacy in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(07):983–96.
31. Furukawa TA, Streiner D, Young LT, Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001026.
32. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005;162(10):1805–19.
33. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry.* 2016;61(1):29–43.
34. Zhou X, Ravindran A V, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(4):e487–98.
35. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int.* 2010;106(6):840–7.
36. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J.* 2012;33(6):745–51.
37. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind double-blind randomized study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(7):689–701.
38. Gobbi G, Ghabrash MF, Nuñez N, Tabaka J, Di Sante J, Saint-Laurent M, et al. Antidepressant combination versus antidepressants plus second-generation antipsychotic augmentation in treatment-resistant unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018;33(1):34–43.
39. Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F, Vattulainen P, Taipale H, Mehtälä J, et al. Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *The Lancet Psychiatry.* 2017;4(7):547–53.
40. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9358):653–61.

