

Sumario:

Pág.

- | | |
|--|---|
| 1. Esquizofrenia resistente al tratamiento | 1 |
| 2. Clozapina y esquizofrenia resistente al tratamiento | 5 |
| 3. Para reflexionar: la actualidad de los viejos depot..... | 8 |

ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Santos Gómez J L. Plaza Rubio S

Servicio de Psiquiatría. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

Al menos un tercio de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas psicóticos que persisten a pesar de que se hayan llevado a cabo ensayos terapéuticos con diferentes antipsicóticos utilizados a dosis adecuadas y durante periodos de tiempo suficiente. La clozapina es la única medicación que ha demostrado una cierta eficacia, aunque el porcentaje de pacientes que responde satisfactoriamente a este tratamiento es limitado, oscilando entre el 30% y el 70%. Además, debido a sus potenciales efectos adversos, su utilización requiere la realización de controles analíticos, que pueden ser percibidos como un obstáculo para su prescripción. Así pues, la esquizofrenia resistente al tratamiento representa un grave problema para los clínicos, dadas las graves dificultades que tiene su abordaje terapéutico.

Definición de esquizofrenia resistente al tratamiento. Aspectos conceptuales

Uno de los problemas conceptuales que arrastran las distintas definiciones de esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) es que proporciona una visión dicotómica del conjunto de los pacientes con esquizofrenia, de forma que quedan divididos en dos grupos: respondedores y no respondedores. La experiencia clínica demuestra que el grupo de no respondedores dista mucho de ser homogéneo y engloba una gran diversidad, tanto si tenemos en cuenta las características clínicas de los pacientes, como el grado de respuesta al tratamiento antipsicótico. Así es más operativo y real concebir la respuesta como un continuum. Esta manera de concebir la falta de respuesta al tratamiento explica mejor la observación clínica de que la mayor parte de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia no encajan bien dentro de grupos rígidamente definidos; por el contrario, en su mayor parte podrían ser catalogados como respondedores sub-óptimos. Hay que admitir que sólo una minoría de pacientes, alrededor del 30% cuando se utilizan muestras clínicas, cumplen los criterios de remisión definidos por Andreasen et al hace ahora 10 años. Es decir, alrededor de las dos terceras partes de los pacientes con esquizofrenia presentan una respuesta parcial o son considerados como no respondedores. Las diferencias entre “respondedores parciales” y “no respondedores”

son arbitrarias y mal definidas. El nivel de confusión puede aumentar si tenemos en cuenta el concepto de recuperación funcional; según el meta-análisis de 2013¹, sólo el 8% de los pacientes con esquizofrenia llega a alcanzar una recuperación funcional mantenida en el tiempo.

No existe una definición uniforme y ampliamente aceptada de ERT, ni en el terreno de la investigación y menos en el ámbito clínico. Suzuki et al², revisaron 33 estudios que incluían una definición de esquizofrenia resistente y encontraron una serie de contenidos comunes que incluyen la mayor parte de las definiciones:

1. Falta de respuesta a al menos a dos tratamientos antipsicóticos diferentes; además, en general se exige que al menos uno sea un antipsicótico de segunda generación (ASG).

2. Utilización de dosis antipsicóticas adecuadas. El rango de dosis que se recoge en las diferentes definiciones de ERT oscila entre los 400 y los 1000 mg equivalentes de clorpromazina/día.

Podría establecerse un consenso en torno a la dosis mínima requerida, que podría situarse en 600 mg equivalentes clorpromazina/día. La **tabla 1** recoge de forma esquemática las recomendaciones del International Consensus Study of Antipsychotic Doses³ que hace referencia a las dosis recomendadas para los antipsicóticos más utilizados.

Tabla 1.

	Dosis de inicio (mg/día)	Dosis diana (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Antipsicóticos de primera generación			
Clorpromazina	100	300 – 600	800
Perfenazina	8	12 – 24	42
Haloperidol	3	5 – 10	20
Antipsicóticos de segunda generación			
Amisulpride	100	400 – 800	1000
Olanzapina	5	10 – 20	30
Risperidona	2	4 – 6	8,5
Paliperidona	3	6 – 9	12
Quetiapina	100	400 – 800	1000
Ziprasidona	40	120 – 160	200
Clozapina	25	200 – 500	800
Aripiprazol	10	15 – 30	30

3. La dosis mínima considerada adecuada deberá ser mantenida durante un periodo de tiempo suficiente, que suele estar comprendido entre las 4 y las 6 semanas.

4. Manifestaciones clínicas. Lógicamente, la definición de ERT exige establecer cuál es el nivel de gravedad de las alteraciones clínicas que se requiere para que un paciente sea considerado como no respondedor. La gran mayoría de las definiciones están centradas en la persistencia de síntomas psicóticos y de síntomas de desorganización; como regla general, los dominios negativo y cognitivo no han sido incorporados a las definiciones de ERT.

Además, la mayor parte de los autores sugieren que para considerar que un paciente presenta una ERT es recomendable utilizar criterios psicopatológicos basados en instrumentos de evaluación. Suzuki et al ² recomiendan alguno de los siguientes criterios:

- más de 45 puntos en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (18 ítems) o más de 75 puntos en la puntuación total de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) para esquizofrenia.
- puntuación igual o superior a 4 en la Impresión Clínica Global (ICG).
- puntuación en la Global Assessment Functioning (GAF) menor de 50.

Posiblemente, la utilización de instrumentos que permiten hacer evaluaciones globales, como la ICG o la GAF que, además, toma en consideración aspectos relacionados con la funcionalidad, pueden resultar más adecuados en la práctica clínica habitual que el empleo de escalas como la PANSS, que precisan unos tiempos de administración mucho más prolongados. Estos “instrumentos globales” pueden ser fácilmente utilizados en la clínica, aunque su nivel de precisión sea más reducido. No obstante, para la investigación es necesario seguir utilizando instrumentos que permitan realizar una evaluación clínica más detallada.

5. Definición de respuesta al tratamiento con antipsicóticos. Tradicionalmente se ha definido como respondedores a aquellos pacientes que tienen una mejoría $\geq 20\%$ en puntuación total del BPRS o de la PANSS al final del tratamiento con relación a la puntuación basal. También se ha considerado que un paciente es respondedor cuando (Suzuki et al, 2012 ²):

- puntuación en la ICG ≤ 3 .
- puntuación total en el BPRS ≤ 35 .
- incremento ≥ 20 puntos en la GAF.

6. Asimismo, aunque no todas, la mayor parte de las definiciones de ERT requieren la existencia de un **deterioro funcional clínicamente significativo**. Sin embargo, el criterio para establecer el déficit funcional no ha sido definido de manera operativa. Por ejemplo, Kane et al ⁴ hablan de la “ausencia de un período de buen funcionamiento” y Rosenbeck et al ⁵ de “una grave disfunción social”. En otras ocasiones la definición puede resultar demasiado restrictiva; así, Volavka et al ⁶ consideran necesario la “falta de un empleo normalizado o de implicación en un programa académico o vocacional y sin la presencia de relaciones interpersonales esperadas a la edad del paciente”.

Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente al tratamiento

Dold, Leucht ⁷ han propuesto un algoritmo para el tratamiento farmacológico de los pacientes no respondedores que, de forma esquemática, es recogido en la **figura 1**. El procedimiento de actuación comprende los siguientes pasos:

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento farmacológico del paciente no respondedor (adaptado de Dold y Leucht, 2015).



I. Establecer que se trata de un auténtico no respondedor

Para ello es preciso confirmar que:

- el diagnóstico de esquizofrenia o de un trastorno del espectro esquizofrénico es correcto.
- no existen comorbilidades que puedan explicar la falta de respuesta.
- no hay efectos adversos que puedan enmascarar la respuesta terapéutica.
- se ha alcanzado una dosis antipsicótica adecuada.
- la duración del tratamiento fue lo suficientemente larga (al menos 4 semanas).
- en la medida de lo razonable, se ha descartado un posible incumplimiento del tratamiento. Sería recomendable determinar los niveles plasmáticos del antipsicótico utilizado, siempre que su determinación esté disponible.

II. Altas dosis o cambio de antipsicótico

Utilización de altas dosis

Como indican Dolz y Leucht ⁷, la utilización de dosis de antipsicóticos por encima de lo recogido en la ficha técnica no puede ser considerada como una pauta de actuación recomendada para el tratamiento de pacientes con ERT.

En numerosos estudios no se ha podido demostrar la utilidad de altas dosis de antipsicóticos de primera generación (APG); además, el estudio de los niveles plasmáticos sugiere la existencia de una ventana terapéutica, de forma que cuando se alcanzan concentraciones demasiado elevadas, la respuesta terapéutica se reduce ⁸. En el caso de antipsicóticos de segunda generación (ASG), aunque la utilización de altas dosis en pacientes con una ERT es una práctica frecuente, esta pauta de actuación tampoco está sustentada por evidencias ^{9,10}. No obstante en relación con la utilización de olanzapina a dosis altas en pacientes con ERT, además de varios estudios abiertos o de caso único, con un valor anecdótico, cabe señalar como un metanálisis del año 2005 ¹¹ que recogía datos de 4 ensayos clínico, no evidenció diferencias significativas en relación con la clozapina.

En todo caso hay que admitir que en un reducido número de pacientes con ERT, la utilización de dosis elevadas de antipsicóticos puede resultar eficaz. Muy posiblemente, en un futuro próximo, la utilización de niveles plasmáticos de antipsicóticos, junto con la realización de exámenes farmacogenéticos podría permitir identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de esta estrategia ¹².

Cambio de antipsicótico

El cambio de antipsicótico es la opción más utilizada cuando ha fracasado un tratamiento antipsicótico. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica es una cuestión abierta, ya que se han llevado a cabo muy pocos estudios sobre este tema; además, en general, el porcentaje de pacientes que se beneficia de esta medida es muy limitado. En la revisión de Leucht et al ¹³, sólo pudieron encontrar diez estudios bien diseñados que examinasen la eficacia del cambio de antipsicóticos por falta de respuesta terapéutica; los autores destacan la falta de datos consistentes que permiten realizar recomendaciones. No obstante, en cinco estudios de estos estudios se observó que sólo el cambio a olanzapina resultaba eficaz.

Algunos autores han propuesto que la utilización de antipsicóticos de acción prolongada administrados por vía intramuscular (AP-LAI) puede ser considerada como una alternativa para los pacientes con ERT. Varios estudios no controlados han puesto de manifiesto que pacientes considerados como no respondedores pueden beneficiarse de la administración de un AP-LAI. Estos pacientes se tratarían realmente de “pseudo no respondedores” siendo la baja adherencia al tratamiento la que determinase la falta respuesta. Un reciente estudio ¹⁴ sugiere que la risperidona-LAI, administrada

a dosis equivalentes a dosis orales estándar, podría resultar eficaz en pacientes con una auténtica ERT. No obstante sus evidentes limitaciones metodológicas del estudio, no permiten recomendar este tipo tratamientos en pacientes que realmente presentan una ERT.

III. Tratamiento con Clozapina

La clozapina será abordada de forma específica en otro artículo del presente boletín.

IV. Estrategias de potenciación y combinación

Politerapia antipsicótica

La politerapia antipsicótica (PAP) es una práctica habitual, aunque su prevalencia es muy variable, pudiendo llegar a alcanzar niveles superiores al 70%. En países como Australia y Nueva Zelanda, donde se utilizan patrones de prescripción muy rigurosos, el uso de la PAP es reducido, oscilando entre el 8% y el 20%; además, su utilización va en retroceso. Es destacable que en aquellas áreas donde se prescribe más clozapina se encuentran los menores niveles de PAP ¹⁵.

La PAP se utiliza sobre todo para mejorar la eficacia sobre los síntomas positivos en pacientes que han mostrado un pobre nivel de respuesta al tratamiento antipsicótico en monoterapia; esto sucede, al menos, en las dos terceras partes de los casos de PAP. En menor medida se utiliza para el abordaje de los síntomas negativos (6%) o para reducir efectos secundarios provocados por otros antipsicóticos, como la hiperprolactinemia y las alteraciones metabólicas ¹⁶⁻¹⁷.

Algunos datos indican que con frecuencia se recurre a la politerapia de forma precipitada. En el 50% de los casos en los que se añade un segundo antipsicótico por falta de eficacia, no se había optimizado la dosis del primer antipsicótico a pesar de que el paciente no presentaba efectos adversos relevantes. En las dos terceras partes de los casos en los que se recurre a la PAP, los pacientes pueden pasar a monoterapia sin que se observen reagudizaciones; además, el cambio a monoterapia va asociada a una mejoría de los índices metabólicos ¹⁸.

La utilización de la politerapia antipsicótica tiene algunas **desventajas** evidentes ¹¹:

- Por lo general, va asociada a la utilización de dosis elevadas de antipsicóticos, lo que implica un mayor riesgo de presentar efectos secundarios severos.
- Se asocia a una mayor utilización de fármacos anticolinérgicos.
- Se asocia a un mayor riesgo de incrementar la disfunción cognitiva.
- Aumenta el riesgo de interacciones, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento. Algunos autores han señalado que cuando se utilizan tres o más psicofármacos, las interacciones pueden llegar a ser imprevisibles.
- Como demuestran los estudios realizados en otros enfermos con patologías médicas crónicas, la polifarmacia complica el tratamiento de forma que aumenta el riesgo de incumplimiento.
- Como argumentan Sthal y Grady ¹⁹, la PAP llega a triplicar los costes farmacéuticos.

Sin embargo, el principal problema de la PAP es que no hay pruebas que demuestren que sea una estrategia terapéutica eficaz, ya que:

- El número de estudios randomizados que examinan la eficacia de la politerapia antipsicótica es muy reducido y en su mayor parte sólo hace referencia a la asociación de clozapina con otros antipsicóticos.
- La utilización de PAP basada en antipsicóticos diferentes de la clozapina no está sustentada por las guías farmacológicas. Sólo el algoritmo de Texas para el tratamiento de la esquizofrenia contempla la utilización de diferentes estrategias de potenciación o asociación de antipsicóticos cuando la clozapina no ha resultado eficaz, mientras que la guía NICE²⁰ sólo realiza recomendaciones sobre la asociación de clozapina con otros fármacos. Por tanto, hay que diferenciar la PAP ligada a la clozapina de la PAP que no incluye a la clozapina.

- El nivel de evidencia que sustenta la **asociación de clozapina con otros antipsicóticos** es débil. En el meta-análisis de Taylor et al²¹, que examinó 14 estudios randomizados, doble ciego, que incluyeron 734 pacientes, se observó que la asociación de clozapina con otro antipsicótico resultó eficaz, aunque el tamaño del efecto fue pequeño, de forma que su significación clínica es cuestionable. No obstante, los autores concluyen que hay que admitir que un subgrupo de pacientes que no ha respondido a la clozapina podría beneficiarse de la asociación de un segundo antipsicótico.

Como ya se ha sugerido en diferentes meta-análisis, no se dispone de datos suficientes para responder a la pregunta sobre la eficacia de la **asociación de antipsicóticos diferentes de la clozapina**. Aunque en el meta-análisis de Correll et al²² se señala que la PAP se asocia a un menor riesgo de ineficacia, la validez de las conclusiones viene limitada por:

1. La mayoría de los estudios favorables a la politerapia lo fueron con clozapina.
2. La localización en China de los estudios se asociaba a resultados favorables para la PAP.
3. El sesgo de publicación.
4. La elevada heterogeneidad en los resultados.

Además, en un reciente estudio longitudinal realizado a partir de registros de prescripciones de antipsicóticos (se analizaron más de 13.000 prescripciones; medida principal: tiempo de discontinuación), no se pudo establecer la mayor eficacia de la PAP; por el contrario, para los ASG, la monoterapia fue más eficaz que la politerapia²³.

Por tanto, no hay datos que permitan recomendar la PAP en pacientes con ERT, sobre todo antes de llevar a cabo una prueba con clozapina. Asimismo, hay que recordar que la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health²⁴ no recomienda la asociación de antipsicóticos en pacientes que no hayan respondido a dosis estándar

BIBLIOGRAFIA

1. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath J J, Saha S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1296-1306.

de un antipsicótico administrado en monoterapia.

Otras estrategias

Varios ensayos clínicos han examinado la asociación de clozapina con diferentes fármacos que actúan sobre el **sistema glutamatergico**, como glicina, d-serina, cicloserina, n-acetil-cisteína o inhibidores del transportador de glicina, o con **lamotrigina** que disminuye la liberación de glutamina. La eficacia de estas estrategias no ha sido confirmada en el reciente metanálisis²⁵. Tampoco hay evidencias de que la asociación de antipsicóticos y **benzodiazepinas**²⁶ y de antipsicóticos y **antidepresivos**²⁷ resulte eficaz en el abordaje de los pacientes con ERT.

- La **terapia electro-convulsiva** (TEC) constituye una alternativa en los pacientes con ERT, aunque su nivel de evidencia es limitado. No obstante, en un reciente estudio randomizado, con 40 pacientes no respondedores a clozapina, la TEC resultó eficaz en el 50% de los pacientes. Los autores concluyeron que la TEC asociado a la clozapina constituye un tratamiento efectivo y seguro para los pacientes con ERT que no han respondido a la clozapina en monoterapia²⁸.

- Los primeros estudios que utilizaron la **estimulación magnética transcraneal** (EMT) en pacientes con ERT (sobre todo en pacientes con alucinaciones crónicas), mostraron unos resultados esperanzadores. Sin embargo, cuando se han realizado estudios que incluyeron muestras de mayor tamaño, no se observaron diferencias con relación al tratamiento placebo²⁹. Así pues, en el momento actual no hay evidencias que permitan recomendar la utilización de la EMT en la ERT.

CONCLUSIONES

- Clozapina constituye el fármaco de primera elección en pacientes con una ERT.
- En este grupo de pacientes, todos los antipsicóticos de primera generación han mostrado menor eficacia que clozapina y tampoco hay evidencia para recomendar la utilización de los de segunda generación.
- Las asociaciones de antipsicóticos diferentes de la clozapina no está avalada por estudios clínicos.
- Las estrategias de potenciación de clozapina con otros antipsicóticos no están fundamentadas de manera convincente. No obstante, hay que admitir que algunos pacientes pueden beneficiarse de la asociación de clozapina con un segundo antipsicótico que pueda resultar complementario desde la perspectiva farmacodinámica.
- La terapia electroconvulsiva puede resultar eficaz cuando se administra combinada con el tratamiento antipsicótico.
- La estimulación magnética transcraneal no ha demostrado ser eficaz sobre los síntomas psicóticos.

2. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res.* 2012; 197: 1-6.

3. Gardner DM1, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93.
4. Kane, J., G. Honigfeld, et al. (1988). „Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine.“ *Arch Gen Psychiatry* 45(9): 789-96.
5. Rosenheck R1, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson Wet al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*. 1997 Sep 18;337(12):809-15.
6. Citrome L1, Bilder RM, Volavka J. Managing treatment-resistant schizophrenia: evidence from randomized clinical trials. *J Psychiatr Pract*. 2002 Jul;8(4):205-15.
7. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health*, 2014; 17:33-37.
8. Rifkin A, Doddi S, Karajgi B et al. Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48:166-170.
9. Hatta K, Ito H. Strategies for Early Non-response to Antipsychotic Drugs in the Treatment of Acute-phase Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2014;12: 1-7.
10. Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Aug;28(4):392-400.
11. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; CD001359.
12. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. *Can J Psychiatry*, 2014;59:76-88.
13. Leucht S, Winter-van Rossum I, Heres S et al. The Optimization of Treatment and Management of Schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) Trial: Rationale for its Methodology and a Review of the Effectiveness of Switching Antipsychotics. *Schizophr Bull*, 2015; 41 (3): 549-558.
14. Meltzer HY, Lindenmayer JP, Kventus J et al. A six month randomized controlled trial of long acting injectable risperidone 50 and 100mg in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014; 154:14-22.
15. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*, 2012; 138:18-28.
16. Fleischacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014;17:1083-93.
17. Kroken RA, Johnsen E. Is rational antipsychotic polytherapy feasible? A selective review. *Curr Psychiatry Rep*, 2012; 14:244-251.
18. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS et al. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*, 2011;168:702-728.
19. Stahl SM1, Grady MM. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. *Psychiatr Serv*. 2006 Jan;57(1):127-9.
20. NICE Guidelines [CG178]. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management 2014.
21. Taylor DM, Smith L, Gee SH. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2012; 125:15-24.
22. Correll CU1, Rummel-Kluge C, Corves C et al. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009; 35:443-457.
23. Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res*, 2014; 152:246-254.
24. CADTH Optimal Use Report. Antipsychotics for Schizophrenia: Combination Therapy and High Doses. Dic 2011.
25. Veerman SR, Schulte PF, Begemann MJ, de Haan L. Non-glutamatergic clozapine augmentation strategies: a review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2014 ;Nov;47(7):231-8.
26. Dold M1, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013.
27. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014; 17:343-354.
28. Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*, 2015; 172:52-8.
29. Nieuwdorp W, Koops S, Somers M et al. Transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and electroconvulsive therapy for medication-resistant psychosis of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 2015; 28:222-228.1-238.

CLOZAPINA Y ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Santos Gómez J.L. Plaza Rubio S

Servicio de Psiquiatría. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

La clozapina como prototipo de los antipsicóticos atípicos

La clozapina, sintetizada en 1956, pertenece a un grupo de sustancias con efecto antipsicótico denominadas dibenzodiazepinas, entre las que también se encuentran la loxapina y la metiapina. Aunque a partir de los años setenta se publicaron varios trabajos rigurosamente diseñados que encontraron que la clozapina era más eficaz que los antipsicóticos de primera generación (APG) ¹, la aparición de cuadros de agranulocitosis potencialmente letales motivó que la clozapina fuese retirada del mercado en numerosos países. En 1988, el ensayo clínico de Kane et al ² estableció definitivamente la superioridad de la clozapina sobre el resto de los antipsicóticos, al menos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT). Posteriormente, varios meta-análisis confirmaron una superioridad que no está circunscrita a las formas resistentes de esquizofrenia ³⁻⁷. Estas evidencias motivaron que el fármaco fuese de

nuevo comercializado, aunque su utilización quedó sometida a ciertas restricciones y a estrictos controles hematológicos.

Además de su elevada eficacia, la clozapina muestra muy baja capacidad para provocar alteraciones extrapiramidales y para elevar los niveles de prolactina. Así, la clozapina es considerada como el prototipo de los antipsicóticos atípicos.

Realmente, durante los últimos 25 años, una gran parte de las investigaciones de las compañías farmacéuticas han ido dirigidas a sintetizar un fármaco de características similares a la clozapina, pero desprovisto de los problemas hematológicos. No obstante desde la perspectiva farmacodinámica, presenta peculiaridades que la diferencian del resto y que pueden explicar su favorable perfil clínico: es un débil antagonista de receptores dopaminérgicos D2 estriatales; muestra efecto antipsicótico con porcentajes de ocupación más bajos (40-60 %) que el resto; antagoniza también

receptores D1, D3 y D4; es agonista parcial de receptores serotoninérgicos 5HT2A, 5HT2C y 5HT1A ; ejerce un efecto glutamatérgico mediante diferentes mecanismos, y favorece la transmisión colinérgica.

Posicionamiento actual en la terapéutica de la esquizofrenia

Actualmente, la clozapina tiene dos indicaciones:

1. Tratamiento de pacientes con ERT o que presenten reacciones adversas neurológicas graves que impidan el tratamiento con otros antipsicóticos, incluyendo los ASG. Prácticamente la totalidad de las guías farmacológicas sobre la esquizofrenia recomiendan la utilización de clozapina en los pacientes considerados como no respondedores (**tabla 1**), Además, aunque no tenga la indicación específica, la clozapina es considerada como el gold standard para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia que presenten conductas violentas ⁸.

2. La clozapina también está indicada para el tratamiento de los síntomas psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos donde haya fallado el tratamiento estándar.

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones sobre la utilización de la clozapina en la esquizofrenia, recogidas en las principales guías clínicas.

Guías	Esquizofrenia resistente al tratamiento	Esquizofrenia con ideas de suicidio	Esquizofrenia con conductas violentas
APA, 2003	X	-	-
CPA, 2005	X	-	-
TMPA, 2007	X	-	-
NICE, 2014	X	-	-
PORT, 2010	X	X	X
CADTH	X	-	-
BAD, 2011	X	-	X
PAP, 2013	X	X	X

Sin embargo, no todos los pacientes con ERT se benefician de la administración de clozapina; en general se admite que el porcentaje de pacientes que experimenta una mejoría significativa oscila entre el 30% y el 51%. Honer et al ⁹ han reanalizado los datos de dos estudios pivotaes, señalando la existencia de tres trayectorias:

1ª. Más del 50% de pacientes presenta una respuesta antipsicótica satisfactoria que puede ser observada de una manera relativamente precoz (cuatro semanas).

2ª. Un subgrupo de pacientes presenta una respuesta retrasada, que aparece de forma lenta a lo largo de un periodo prolongado de tiempo; en muchos casos sólo se alcanza una respuesta parcial.

3ª. En la muestra de Honer et al ⁹, sólo el 28.9% no muestra ninguna mejoría, de forma que estos pacientes siguen siendo considerados resistentes al tratamiento.

A pesar de las ventajas que presenta la clozapina, sólo

una pequeña proporción de los pacientes con ERT reciben este antipsicótico. Se estima que menos del 25% de los sujetos con ERT ha recibido clozapina. No obstante, su utilización se está incrementando, sobre todo en áreas donde se utilizan estrictos criterios de prescripción y donde existe una mayor adherencia a las guías farmacológicas. Así, en Australia, el 51% de los pacientes con ERT se encuentra en tratamiento con clozapina; en Canadá, en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2009, la utilización de clozapina se ha incrementado en un 48% .

Problemas de seguridad y reducción de la mortalidad

Muy posiblemente, el problema de la **agranulocitosis** ha sido sobrestimado. En primer lugar, hay que señalar que la gran mayoría de los casos de agranulocitosis ocurren durante los primeros seis meses de tratamiento y las tasas oscilan entre 0.7 y el 1%. Sin embargo, es posible que estas cifras sean demasiado elevadas. En Estados Unidos, los datos del registro de clozapina, en el que se incluyen alrededor de 100.000 pacientes, la tasa de agranulocitosis es del 0.38% ¹⁰. En nuestro medio, Pons et al ¹¹, en un estudio en el que fueron seguidos durante 5 años 271 pacientes tratados con clozapina, no hubo ningún caso de agranulocitosis. Por otra parte, la tasas de mortalidad asociadas a las complicaciones hematológicas son bajas, situándose en el 0.01%; pero cuando el protocolo de seguimiento es aplicado de forma rigurosa, la tasa de mortalidad no supera el 1/10.000. La **tabla 2** recoge el protocolo de obligado cumplimiento para la prevención de la agranulocitosis para nuestro país.

La **miocarditis** inducida por clozapina es otra de las complicaciones potencialmente letales asociada a la utilización de clozapina. Se presenta en el 1.2% de los pacientes tratados con este fármaco, aunque en algunas zonas (por ejemplo en Australia) la prevalencia podría ser más elevada. No obstante, cuando se aplican los protocolos de prevención de la miocarditis, en el 9% de los pacientes se llegan a encontrar signos de sospecha. Las manifestaciones clínicas, al menos en las fases iniciales, son inespecíficas, aunque la presencia de alguno de los síntomas de referencia, recogidos en la **tabla 3**, siempre debe ser tomado en consideración. Tanto los pacientes como sus familiares deben conocer este efecto adverso y sus síntomas de sospecha. También hay que señalar que en el 90% de los casos la miocarditis aparece durante los dos primeros meses de tratamiento, si bien el máximo riesgo tiene lugar durante las 4 primeras semanas ^{12,13}. Sin embargo, existe una cierta confusión sobre el tema. La patogenia de la miocarditis que aparece al inicio del tratamiento se corresponde con un fenómeno alérgico agudo mediado por las IgE. La instauración del tratamiento de una forma paulatina, por ejemplo incrementos de 25 mg cada 4-5 días, constituye una medida eficaz para evitar su aparición. La patogenia de la miocarditis que se presenta durante el tratamiento de mantenimiento es más confusa y puede estar en relación con un mecanismo

alérgico tipo III o puede obedecer a un efecto tóxico directo de la clozapina sobre el miocardio. En este caso, la prevención estaría relacionada con un correcto ajuste de dosis que permita evitar que los niveles en sangre del fármaco sean innecesariamente elevados¹⁴. En la **tabla 4** se resumen un serie de medidas recomendadas para el diagnóstico precoz de la miocarditis.

Como es bien conocido, la tasa de **mortalidad** de los pacientes con esquizofrenia se encuentra significativamente elevada con relación a la población general. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la utilización de clozapina se asocia a una reducción de estas tasas. El estudio más relevante sobre este tema es el realizado por Tiihonen et al¹⁵, en el que fueron examinados 66.881 pacientes con esquizofrenia que habían fallecido. Los resultados ponen de manifiesto que los pacientes que recibieron clozapina presentan una marcada reducción de la tasa de mortalidad tanto la global, como por suicidio y por eventos cardiovasculares. Los autores resaltan que

resulta paradójico que la utilización de la clozapina esté sometida a restricciones por motivos de seguridad cuando es el antipsicótico que se asocia con menores tasas de mortalidad.

CONCLUSIÓN

En resumen, la clozapina es considerada con el antipsicótico más eficaz disponible en el momento actual, y debe ser considerada de primera elección en la gran mayoría de los pacientes que presenten una esquizofrenia resistente al tratamiento.

Posiblemente, los problemas de seguridad asociados a la utilización de clozapina han sido sobrestimados, de forma que un cumplimiento riguroso de los protocolos recomendados durante el inicio y durante la fase de mantenimiento del tratamiento reducen drásticamente la incidencia de efectos adversos graves. Además no debe olvidarse que la utilización de clozapina se asocia a una reducción significativa de la tasa de mortalidad.

Tabla 2. Prevención de la agranulocitosis provocada por la clozapina. Normas de obligado cumplimiento. Ficha técnica.

Antes de iniciar el tratamiento	Advertir al paciente y a sus familiares que deben contactar con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal tales como fiebre o dolor de garganta y a cualquier evidencia de infección que pueda ser indicativa de neutropenia
	Comprobar que el paciente nunca ha experimentado una reacción hematológica adversa a clozapina
	Análisis de sangre: recuento absoluto de leucocitos $\geq 3.500/\text{mm}^3$ y de neutrófilos $\geq 2.000/\text{mm}^3$
Durante el tratamiento	En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con clozapina que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección
	Deberán realizarse recuentos leucocitarios y de neutrófilos: 1) semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento. 2) cada 4 semanas durante todo el tratamiento. 3) A las 4 semanas tras interrupción tratamiento. El tratamiento será interrumpido de forma inmediata siempre que el recuento leucocitario $< 3.000/\text{mm}^3$ o el de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$

Tabla 3. Síntomas más comunes relacionados con la miocarditis por clozapina.

<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas gripales: fiebre, mialgias, artralgias, congestión nasal, sensación de mareo, molestias de garganta. • Fatiga o disminución de tolerancia al ejercicio • Síntomas respiratorios: tos, disnea, molestias torácicas • Síntomas cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, palpitaciones, arritmias, dolor torácico, síncope • Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal • Molestias urinarias, aumento de la frecuencia de la micción • Confusión mental • Síntomas menos frecuentes: rash cutáneo, cianosis, convulsiones, disartria, edema periférico, disnea paroxística nocturna.
--

Tabla 4. Miocarditis inducida por clozapina. Protocolo para la monitorización de pacientes que inician tratamiento con éste fármaco¹².

Evaluación basal	Proteína C reactiva y Troponina I ó T ECG Toma de constantes
Durante el primer mes de tratamiento	Semanalmente: tensión arterial y frecuencia cardiaca (preferiblemente cada dos días)
	Días 7, 14, 21 y 28. Determinación de proteína C reactiva y troponina I ó T
	Semanalmente: preguntar al paciente o a su familiar si ha presentado fiebre, tos, dolor de pecho, dificultad para respirar, fatiga, diarrea, náuseas o vómitos, dolor de garganta, mialgias, cefalea, molestias al orinar o aumento de la frecuencia de la micción. Si aparecen síntomas de la tabla 3, frecuencia cardiaca > 120 lpm o la frecuencia cardiaca se incrementa en > 30 lpm: mantener clozapina aumentando la monitorización Si troponina > 2 ULN è suspender clozapina y consulta con un cardiólogo

BIBLIOGRAFIA

1. Shopsin B, Klein H, Aaronsom M, et al. Clozapine, chlorpromazine, and placebo in newly hospitalized, acutely schizophrenic patients: a controlled, double-blind comparison. Arch Gen Psychiatry. 1979; 36:657-664.
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry, 1988; 45:789-796
3. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 1999;156:990-999.
4. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60:553-564.

5. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:31-41.
6. Leucht S, Cipriani A, Spineli et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382:951-962.
7. Oh GH, Yu JC, Choi KS, et al. Simultaneous Comparison of Efficacy and Tolerability of Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia: Mixed-Treatment Comparison Analysis Based on Head-to-Head Trial Data. *Psychiatry Investig*. 2015; 12:46-54.
8. Volavka JI. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub*. 2013 Mar;25(1):24-33.
9. Honer WG, Jones AA, Thornton AE et al. Response Trajectories to Clozapine in a Secondary Analysis of Pivotal Trials Support Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2015; 60(suppl 3):S19-S25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886676>
10. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012; 6:134-144. Review.
11. Pons A, Undurraga J, Batalla A et al. Clozapine and agranulocytosis in Spain: do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012; 5:37-42.
12. De Berardis D, Serroni N, Campanella D et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf*. 2012; 7:55-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663959>
13. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015; DOI: 10.1111/acps.12416
14. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand*. 2015. Apr 11. doi: 10.1111/acps.12425. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865876>
15. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009; 374:620-627.

PARA REFLEXIONAR: LA ACTUALIDAD DE LOS VIEJOS DEPOT

Gila Azañedo JA. Sánchez Morla EM

Hospital Universitario de Guadalajara. Servicios de Farmacia y Psiquiatría

No son muchos los ensayos clínicos publicados con antipsicóticos depot de última generación frente a un comparador activo, ya que la mayoría de las veces se ensayan frente a placebo. En este apartado recogemos los datos de dos artículos en los que el comparador es un fármaco activo depot considerado como "típico". Los resultados ponen en valor a estos fármacos y nos hacen repensar cual debe ser su posicionamiento en la terapéutica de la esquizofrenia

- La revista JAMA¹ publicó en mayo de 2014 un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que comparaba la efectividad del palmitato de paliperidona (dosis 39-234 mg; n=157) vs decanoato de haloperidol (dosis 25-200 mg; n=154) administrados por vía parenteral durante dos años. Los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fracaso terapéutico de ambos fármacos. El palmitato de paliperidona se asoció con más

aumento de peso y prolactina en sangre, mientras que el grupo tratado con decanoato de haloperidol se asoció a mayor acatisia.

- Es interesante recordar también un artículo publicado en marzo de 2012 en el *Journal of Clinical Psychiatry*² en un ensayo clínico aleatorizado (n=62) en pacientes en tratamiento con depot clásicos (decanoato de flufenazina o decanoato de haloperidol), fueron asignados al azar a cambiar a risperidona LAI o a permanecer con su medicación previa. El periodo de seguimiento fue de un año. Los resultados mostraron diferencias en los segundos 6 meses de seguimiento en medidas como la tasa de abandono del tratamiento (10% grupo original frente a 31% grupo risperidona). No hubo diferencias en hospitalizaciones, efectos secundarios de tipo sexual o sintomatología extrapiramidal. Como en el artículo anterior los pacientes del grupo risperidona presentaron mayor aumento de peso y prolactina

BIBLIOGRAFIA

1. Joseph P. McEvoy, MD1; Matthew Byerly, MD2; Robert M. Hamer, PhD3; Rosalie Dominik, DrPH3; Marvin S. Swartz, MD4; Robert A. Rosenheck5; Neepa Ray, MS3; J. Steven Lambert, MD6; Peter F. Buckley, MD1; Tania M. Wilkins, MS3; T. Scott Stroup, MD. Effectiveness of Paliperidone Palmitate vs Haloperidol Decanoate for Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(19):1978-1987.
2. Nancy H. Covell, Joseph P. McEvoy, Nina R. Schooler, T. Scott Stroup, Carlos T. Jackson, Ingrid A. Rojas, and Susan M. J Clin Effectiveness of Switching From Long-Acting Injectable Fluphenazine or Haloperidol Decanoate to Long-Acting Injectable Risperidone Microspheres: An Open-Label, Randomized Controlled Trial *Psychiatry* 2012;73(5):669-675

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012