

## Artículo de Investigación

# Perfil epidemiológico de pacientes en tratamiento con clozapina

*Paula Rivero Rodríguez*<sup>1</sup>, *Claudio Cabrera Velázquez*<sup>2</sup>, *María Martínez Huidobro*<sup>3</sup>, *Guillermo Pérez Mora*<sup>4</sup>, *Encarnación Muñoz Díaz*<sup>5</sup>, *Pino López Méndez*<sup>6</sup>, *Jose Luís Hernández Fleta*<sup>7</sup>.

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Hospital Doctor Negrín.

### Resumen

La clozapina es un antipsicótico de especial eficacia en sintomatología negativa y pacientes con perfil de esquizofrenia resistente pero que se encuentra infrutilizada debido a gravedad de los efectos adversos que puede ocasionar. Deseamos conocer las características de la población a la que estamos prescribiendo este medicamento en nuestro medio.

**Material y métodos:** Estudio transversal descriptivo sobre 114 pacientes tratados con clozapina de las siguientes unidades de salud mental de Gran Canaria: Canalejas, Vecindario, Bañaderos y Ciudad Alta desde septiembre de 2018 hasta mayo de 2019. Se recogió edad, sexo, nivel de autonomía, diagnóstico, consumo de tóxicos, dosis de clozapina, politerapia antipsicótica y politerapia no antipsicótica.

**Resultados:** El 69.3% eran hombres y el 30.7% mujeres. El 64.9% vivían con su familia de origen. El 88.6% tenían el diagnóstico de esquizofrenia. El 54.5% de los sujetos no habían tenido ningún ingreso hospitalario. El 47.4% eran fumadores. La dosis media de clozapina fue de 300 mg y el 58.8% de los pacientes se encontraba en politerapia antipsicótica.

**Conclusiones:** El paciente prototípico es un hombre varón de entre 30-60 años con diagnóstico de esquizofrenia que convive con su familia de origen y con pocos ingresos hospitalarios. Una proporción significativa de pacientes utilizan dosis por debajo de los 300 mg y que el hecho de ser fumador no parece modificar las dosis medias de los colectivos. Más de la mitad de la muestra está en politerapia antipsicótica y que es probable que se sobreutilice el biperideno en pacientes tratados con clozapina.

**Palabras clave:** Clozapina, esquizofrenia, resistente.

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al 1% de la población <sup>[1]</sup>. Se caracteriza por la combinación de síntomas positivos (delirios, alucinaciones y pérdida de contacto con la realidad), síntomas negativos (pérdida de energía, eficiencia mental, apatía, abstinencia social y pobreza del pensamiento y el habla) y deterioro cognitivo (afecta principalmente al funcionamiento ejecutivo, la memoria verbal y la atención) <sup>[2]</sup>.

Los antipsicóticos son su principal tratamiento. En la década de 1950 se descubrió el primer antipsicótico, la clorpromacina. A raíz de este fármaco muchos pacientes desarrollaron síntomas extrapiramidales lo que derivó en una mala adherencia al tratamiento.

La clozapina, sintetizada en 1958, fue el primer antipsicótico atípico o de segunda generación. Se denomina atípico porque a diferencia de los antipsicóticos típicos no produce efectos secundarios extrapiramidales significativos, no eleva los niveles de prolactina y no induce discinesia tardía <sup>[3]</sup>. El descubrimiento de la clozapina contribuyó a la introducción de nuevos fármacos con un perfil farmacológico más beneficioso que los antipsicóticos de primera generación.

Poco después de la introducción de la clozapina en Europa, en la década de 1970, fue retirada del mercado cuando se notificaron 17 casos de agranulocitosis en Finlandia, de los cuales 8 fueron potencialmente mortales. Pese a esto, se reintrodujo en 1990 debido a su gran eficacia y superioridad con respecto a los antipsicóticos de primera generación en la esquizofrenia resistente al tratamiento <sup>[5]</sup>.

Aproximadamente el 30% de la población diagnosticada de esquizofrenia no responde favorablemente a dos antipsicóticos diferentes habiéndose administrado con la dosis, duración y adherencia adecuadas <sup>[4]</sup>. La clozapina es el único antipsicótico registrado para aquellos pacientes con resistencia al tratamiento <sup>[5]</sup>. Además, es el único medicamento aprobado para reducir el riesgo de comportamiento suicida recurrente en pacientes con esquizofrenia. No obstante, los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente y la dosis de clozapina debe ajustarse para evitar una toxicidad potencialmente mortal <sup>[6]</sup>.

## Mecanismo de acción

Los antipsicóticos de primera generación actúan principalmente bloqueando los receptores de dopamina D2 en el cerebro. No muestran selectividad para ninguna de las vías de la dopamina en el SNC y, por lo tanto, pueden provocar una gran variedad de efectos secundarios [7].

En general, los fármacos de segunda generación, en comparación con los antipsicóticos clásicos, muestran mayor capacidad para bloquear los receptores de serotonina 5-HT2A que los receptores de dopamina D2. Lo que se traduce en una menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales. Aparte de unirse a los receptores de dopamina y serotonina, la clozapina se une a los receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos [8].

Los sistemas de serotonina y dopamina en el cerebro están fuertemente asociados con la regulación del estado de ánimo, la cognición, la memoria, el aprendizaje, la motivación y el placer. Se ha propuesto que ambos desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología y los síntomas de la esquizofrenia [8].

#### Sistema dopaminérgico

La hipótesis dopaminérgica es el modelo neuroquímico más conocido y respaldado de la esquizofrenia [10]. La respuesta clínica de los antipsicóticos está muy relacionada con la ocupación del receptor D2 de la dopamina, pero los pacientes resistentes al tratamiento no muestran respuesta clínica incluso cuando la ocupación del receptor D2 está por encima del umbral terapéutico. La clozapina se une a los receptores D1-D5 de la dopamina, con una afinidad 10 veces mayor a los receptores D4 que a los D2. Es altamente efectiva en pacientes resistentes al tratamiento a pesar de los niveles relativamente bajos de ocupación del receptor D2 [9].

#### Sistema serotoninérgico

La clozapina tiene gran afinidad por el receptor de serotonina 5-HT2AR [11]. Se sugiere que el bloqueo de los receptores de serotonina puede prevenir los efectos secundarios motores similares a los del Parkinson de los antipsicóticos de primera generación y se cree que tiene un efecto beneficioso en términos de reducción de los síntomas negativos y cognitivos [12].

#### Sistema glutamatérgico

Las alteraciones en la neurotransmisión mediada por glutamato se han documentado cada vez más en una variedad de trastornos neuropsiquiátricos. Las teorías glutamatérgicas de la esquizofrenia se basan en la capacidad de los antagonistas NMDAR para inducir síntomas similares a la esquizofrenia [14].

Hay evidencia de que la neurotransmisión glutamatérgica también puede desempeñar un papel en la mediación de la respuesta a clozapina. Se ha postulado que la desregulación de los receptores de glutamato desempeña un papel integral en los estados hiperdopaminérgicos que a menudo se cree que son la principal causa de la psicosis [15]. La clozapina reduce efectivamente el impacto de los antagonistas del receptor de NMDA en la hiperactividad de las neuronas corticales.

### Otros

A parte de los anteriormente mencionados, otros receptores aminérgicos también están ligados a la esquizofrenia: los receptores muscarínicos, histamínicos y adrenérgicos.

La clozapina afecta a los receptores muscarínicos: bloquea los receptores M1, M2, M3 y M5, mientras que estimula el receptor M4. El metabolito norclozapina de la clozapina es un modulador alostérico de los receptores muscarínicos M1 y M4.

Además, es un antagonista de los receptores de histamina y se sugiere que el bloqueo del receptor adrenérgico alfa2, por parte de la clozapina, pueda prevenir el parkinsonismo [13].

### **Metabolismo**

La clozapina es una benzodiazepina tricíclica de bajo peso molecular. El 90-95% se absorbe cuando se administra por vía oral sin alimentos. Es metabolizada por el hígado por la vía del citocromo P450. El principal metabolito, la norclozapina, es farmacológicamente activo. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 2h después de la administración oral. La eliminación de la clozapina es bifásica con una semivida de 12h y el 80% se excreta como metabolitos en la orina (50%) y heces (30%) [16].

Los fumadores requieren hasta el doble de la dosis de clozapina en comparación con los no fumadores para lograr una concentración de plasma equivalente pues el humo del tabaco aumenta la actividad de CYP1A2, disminuyendo así las concentraciones en sangre de fármacos, incluido la clozapina [17]. En pacientes fumadores el abandono del hábito tabáquico puede conducir a importantes aumentos de los niveles séricos de clozapina que

podrían desencadenar efectos adversos graves debido a la toxicidad ocasionada. En el periodo posterior al abandono del hábito tabáquico los controles deben ser más frecuentes y rigurosos <sup>[18]</sup>.

### **Ventajas**

La clozapina es eficaz frente a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia refractaria, así como en trastornos severos del estado de ánimo. También es eficaz en la psicosis inducida por fármacos en la enfermedad del Parkinson, sin empeorar el parkinsonismo <sup>[19]</sup>.

Se evidencia que reduce el riesgo de suicidio en la esquizofrenia a través de múltiples mecanismos y vías. La disminución de la actividad serotoninérgica central se ha relacionado fuertemente con el suicidio y el comportamiento impulsivo-agresivo, y se sabe que la clozapina normaliza la función de la serotonina <sup>[20]</sup>. Además, se asocia con un menor riesgo de reingreso hospitalario y la disminución de la mortalidad <sup>[21, 22]</sup>.

### **Efectos adversos**

La clozapina tiene múltiples efectos secundarios. Entre los más graves se encuentra la agranulocitosis. En general, sus efectos adversos se dividen en cinco grupos: agranulocitosis, convulsiones, miocarditis, otros efectos cardiovasculares y respiratorios y mayor mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia <sup>[19]</sup>.

Además, produce hipotensión, taquicardia, sedación/somnolencia, vértigo, supresión de la médula ósea y psicosis de rebote. Otro problema de la clozapina es el aumento de peso lo que hace que el paciente tenga un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular <sup>[23]</sup>.

### **Controles Hematológicos**

Debido a que la agranulocitosis o la neutropenia grave pueden llevar a la muerte, la FDA creó el registro de Estrategias de Mitigación y Evaluación de Riesgo de clozapina (REMS). Todos los pacientes que reciben clozapina deben ingresar en este registro con un control de sangre semanal de su recuento absoluto de neutrófilos durante los primeros 6 meses, cada 2 semanas durante los próximos 6 meses y luego mensualmente durante el tiempo

que el paciente esté en tratamiento con clozapina. El establecimiento de este registro ha reducido drásticamente las muertes esperadas por clozapina [24, 19].

### **Objetivos**

Debido a que la agranulocitosis o la neutropenia grave pueden llevar a la muerte, la FDA creó el registro de Estrategias de Mitigación y Evaluación de Riesgo de clozapina (REMS). Todos los pacientes que reciben clozapina deben ingresar en este registro con un control de sangre semanal de su recuento absoluto de neutrófilos durante los primeros 6 meses, cada 2 semanas durante los próximos 6 meses y luego mensualmente durante el tiempo que el paciente esté en tratamiento con clozapina. El establecimiento de este registro ha reducido drásticamente las muertes esperadas por clozapina [24, 19].

### **Metodología**

Se ha llevado a cabo un estudio transversal de tipo descriptivo de los pacientes tratados con clozapina de las siguientes unidades de salud mental de Gran Canaria: Canalejas (16 pacientes), Vecindario (47 pacientes), Bañaderos (24 pacientes) y Ciudad Alta (27 pacientes). El periodo de trabajo abarca desde septiembre de 2018 hasta mayo de 2019. Todos los datos fueron extraídos de la historia clínica electrónica y la receta electrónica de cada paciente a través de la plataforma Drago, y recopilados en una hoja de cálculo tipo Excel que sirvió como base de datos del estudio.

Se han incluido en el proyecto aquellos pacientes que tuvieran clozapina en la receta electrónica en el momento del estudio contabilizándose un total de 114 y no fue necesaria la exclusión de ninguno de ellos.

Las variables recogidas en la base de datos son las siguientes: Nº de historia clínica; edad; sexo; nivel de autonomía (familia de origen, familia propia, piso tutelado, UME, familia adoptiva y solo); enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar); consumo de tóxicos (alcohol, tabaco y drogas); dosis de clozapina en mg; tratamiento con antipsicóticos aparte de la clozapina (se recoge el fármaco específico que toma el paciente y el tipo de antipsicótico -típico o atípico-); y el tratamiento con benzodiazepinas, antidepresivos y estabilizadores del ánimo (se recoge el fármaco específico que toma el paciente).

Con el objetivo de facilitar el análisis estadístico posterior, se subdividieron dos variables: la edad (agrupándose los pacientes en rangos de edad de 10 años) y la dosis de clozapina (cada 100 mg).

Para el análisis estadístico, la base de datos se convirtió para el programa estadístico Jamovi versión 0.9.5.12. La descripción de las variables categóricas se realizó a través de sus frecuencias y porcentajes, mientras que en el caso de las variables continuas se utilizaron las medias.

En lo referente a las limitaciones del estudio, debemos mencionar las siguientes: primero, no hemos podido establecer cuánto tiempo llevan los pacientes con este tratamiento; segundo, no hemos podido recoger cuántos tratamientos tomaron los pacientes previos a la clozapina; por último, no sabemos si los ingresos de estos pacientes sucedieron antes o durante el tratamiento con clozapina lo que limita saber si realmente ingresan más o menos pacientes con este tratamiento.

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y no se requirió el uso del consentimiento informado para realizar el trabajo.

## **Resultados**

Se incluyeron en el estudio 114 sujetos. La edad media de los pacientes fue de 44 años, siendo la mínima de 20 y la máxima de 81. El 69.3% eran hombres y el 30.7% mujeres. El 64.9% vivían con su familia de origen. El 88.6% tenían el diagnóstico de esquizofrenia, 7.9% de trastorno esquizoafectivo y 3.5% de trastorno bipolar. (Tabla 1)

Figura 1. Distribución de la edad por rangos.

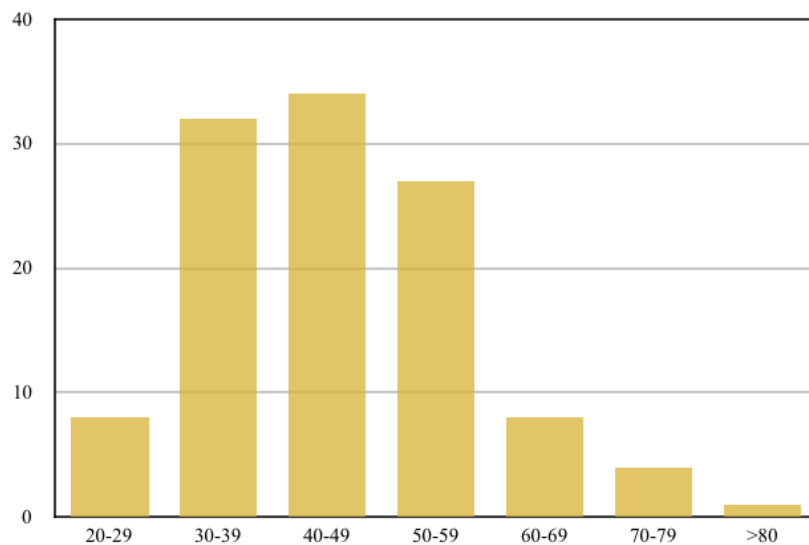
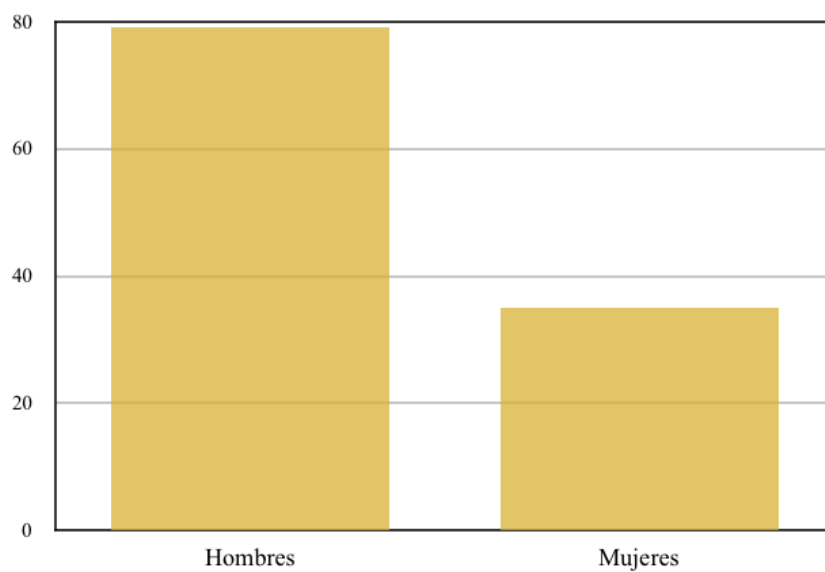


Figura 2. Distribución por sexos.



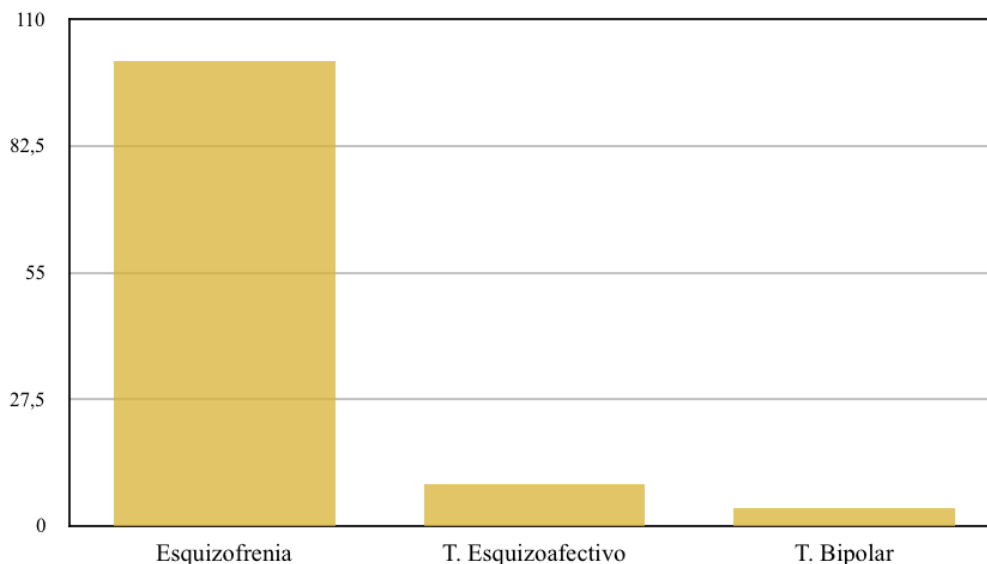


**Tabla 1. Datos demográficos.**

	N	%
<b>Edad</b>		
20-29	8	7.0
30-39	32	28.1
40-49	34	29.8
50-59	27	23.7
60-60	8	7.0
70-79	4	3.5
<sup>3</sup> 80	1	0.9
<b>Sexo</b>		
Hombre	79	69.3
Mujer	35	30.7
<b>Nivel de autonomía</b>		
Familia de origen	74	64.9
Familia propia	27	23.7
Familia adoptiva	1	0.9
Solo	2	1.8
UME	3	2.6
Residencia	1	0.9
Piso tutelado	6	5.3
<b>Diagnóstico</b>		
Esquizofrenia	101	88.6

T. Esquizoafectivo	9	7.9
T. Bipolar	4	3.5

Figura 3. Distribución por diagnóstico.



En cuanto al diagnóstico por sexos, el 93.7% de los hombres tienen el diagnóstico de esquizofrenia mientras que de las mujeres el 77.1% tienen el diagnóstico de esquizofrenia y el 20% de trastorno esquizoafectivo, el resto de las mujeres bipolares. (Tabla 2)

**Tabla 2. Diagnóstico según el sexo.**

Diagnóstico	Hombre (N=79)		Mujer (N=35)	
	N	%	N	%
Esquizofrenia	74	93.7	27	77.1
T.esquizoafectivo	2	2.5	7	10.0
T. Bipolar	3	3.8	1	2.9

En relación con los hábitos tóxicos, se encontró que el 47.4% de los pacientes eran fumadores. Eran pacientes fumadores el 77.8% de los hombres y el 22.2% de las mujeres del total de la muestra. Además, el 5.3% de la muestra consumía alcohol y el 19.3% consumía drogas (Tabla 3).

**Tabla 3. Hábitos tóxicos.**

	N	% del total
<b>Tabaco</b>	54	47.4
Hombre	42	77.8
Mujer	12	22.2
<b>Alcohol</b>	6	5.3
<b>Drogas</b>	22	19.3

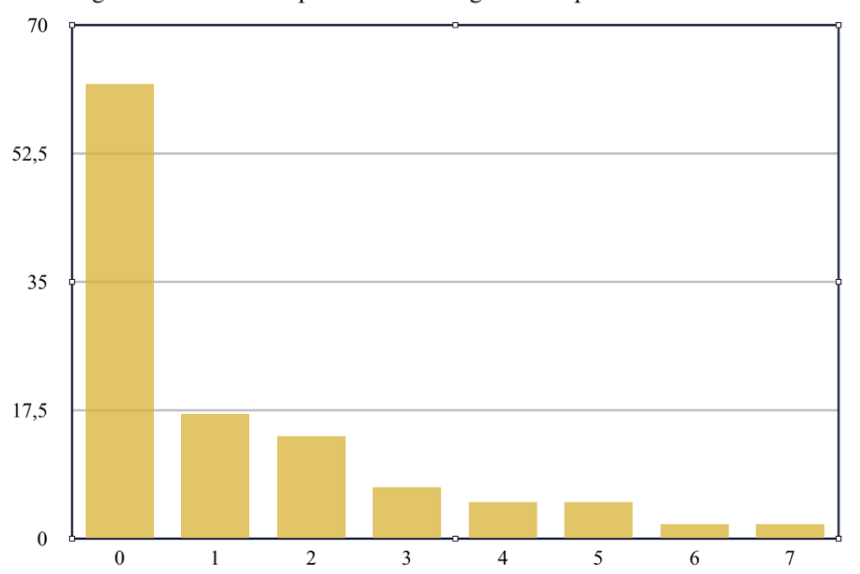
Respecto a los ingresos hospitalarios, el 54.5% de los sujetos no habían tenido ningún ingreso hospitalario. Ingresaron el 71.2% de los hombres y el 28.8% de las mujeres. La mayoría de los pacientes habían tenido 1-2 ingresos, un 27.2%. La fracción restante de los pacientes ingresados han tenido mas ingresos, 18.3%. En lo referente a la edad, la mayor parte ingresaron entre los 30-39 años. Del total de pacientes que habían ingresado el 61.5% estaba en politerapia con otro antipsicótico de segunda generación y el 30.8% en monoterapia y el 7.7% estaban con de primera (Tabla 4).

**Tabla 4. Ingresos hospitalarios.**

	N	% del total
	52	45.6
<b>Sexo</b>		
Hombre	37	71.2
Mujer	15	28.8
<b>Nº de ingresos</b>		
0	62	54.4
1	17	14.9
2	14	12.3
3	7	6.1
4	5	4.4
5	5	4.4
6	2	1.8
7	2	1.8
<b>Edad ingresos</b>		
20-29	5	9.6
30-39	17	32.7
40-49	13	25.0
50-59	9	17.3
60-69	5	9.6
70-79	3	5.8
>80	0	0.0

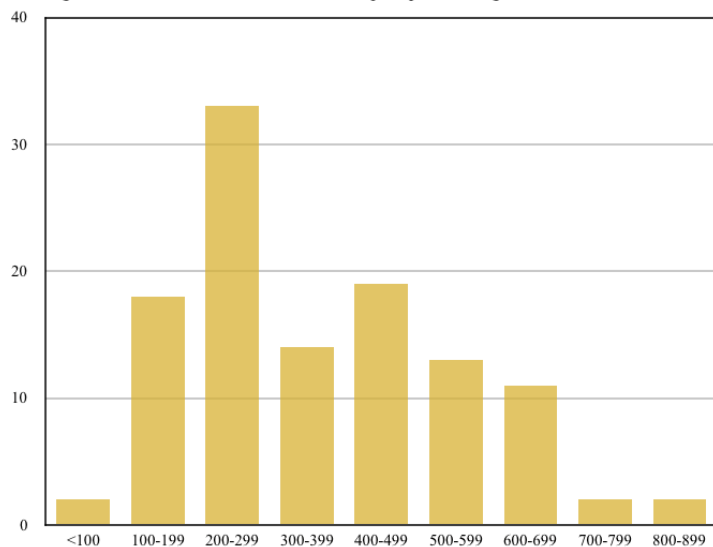
Tratamiento		
Monoterapia	16	30.8
Antipsicóticos de 1ºg	2	3.8
Antipsicóticos de 2ºg	32	61.5
Ambos	2	3.8

Figura 4. Distribución por número de ingresos hospitalarios.



La dosis media de clozapina fue de 300 mg, con un mínimo de 50 mg y un máximo de 800 mg, encontrándose un máximo aparente de dosis entre los entre los 50-59 años. La dosis media en hombres fue superior que en las mujeres siendo de 350 mg y 200 mg respectivamente. La dosis media de los pacientes con esquizofrenia fue de 300 mg, con trastorno esquizoafectivo de 200 mg y con trastorno bipolar de 350 mg. En cuanto al hábito tabáquico, la dosis media de los pacientes fumadores fue de 300 mg y de los no fumadores de 250 mg (Tabla 5).

Figura 5. Distribución de la dosis de clozapina por los rangos de edad.



**Tabla 5. Dosis de clozapina.**

	Media (mg)
<b>Edad</b>	
20-29	263
30-39	275
40-49	325
50-59	400
60-60	250
70-79	275
³80	200
<b>Sexo</b>	
Hombre	350
Mujer	200
<b>Diagnóstico</b>	

Esquizofrenia	300
T. Esquizoafectivo	200
T. Bipolar	350
<b>Hábito tabáquico</b>	
Sí	250
No	300

El 58.8% de los pacientes se encontraba en politerapia antipsicótica. Un 8.8% tomaban antipsicóticos de primera generación y un 54.4% tomaban antipsicóticos de segunda generación. Dentro de los antipsicóticos de primera generación destacaba el zuclopentixol que lo tenían prescrito el 4.4% de los pacientes y dentro de los de segunda generación destacaban la paliperidona y el aripiprazol, que lo tomaban un 21.1% y un 21.9% respectivamente. (Tabla 6)

**Tabla 6. Politerapia antipsicótica.**

	N	% del total
	67*	58.8
<b>Antipsicóticos 1ºg**</b>	10	8.8
Zuclopentixol	5	4.4
Haloperidol	1	0.9
Levomepromacina	4	3.5
Clorpromacina	1	0.9
<b>Antipsicóticos 2ºg***</b>	62	54.4
Paliperidona	24	21.1

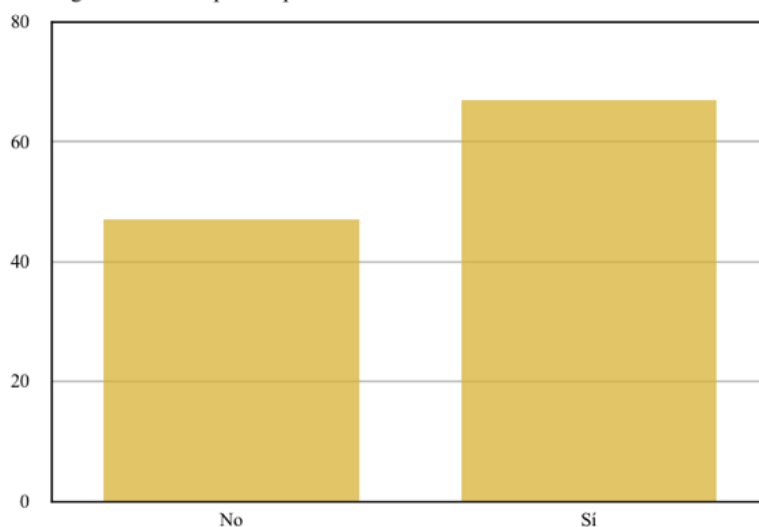
Clotiapina	1	0.9
Amisulprida	10	8.8
Olanzapina	5	4.4
Quetiapina	5	4.4
Risperidona	4	3.5
Ziprasidona	1	0.9
Aripiprazol	25	21.9

\*5 personas toman ambos tipos de antipsicóticos.

\*\*1 de los pacientes toma dos antipsicóticos de primera generación.

\*\*\*13 pacientes toman más de un antipsicótico de segunda generación.

Figura 6. Politerapia antipsicótica.

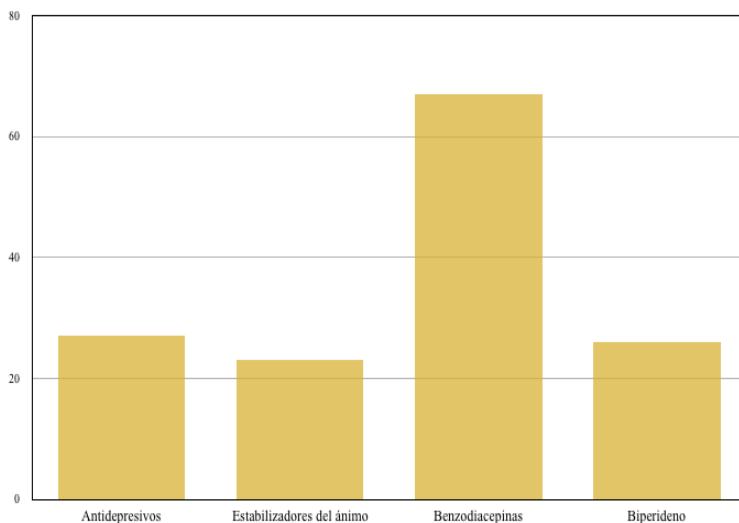


En relación con el biperideno, el 22.8% de todos nuestros pacientes toman biperideno. De los pacientes en monoterapia el 20.8% toman biperideno, de los pacientes en tratamiento combinado con antipsicóticos de 1ª generación ninguno toma biperideno, de los pacientes en tratamiento combinado con antipsicóticos de 2ª generación el 26.8% toma biperideno y de los pacientes que toman tanto antipsicóticos de 1ª g como de 2ª g, el 20% toma



biperideno. Además, el 23.7% tomaba antidepresivos, el 20.2% estabilizadores del ánimo y el 58.8% benzodiacepinas (Tabla 7).

Figura 7. Politerapia no antipsicótica.



**Tabla 7. Politerapia no antipsicótica.**

	N	% del total
<b>Biperideno</b>	26	22.8
Monoterapia	10	20.8
Antipsicóticos 1ºg	0	0.0
Antipsicóticos 2ºg	15	26.8
Ambos	1	20
<b>Otros*</b>	84	63.7
Antidepresivos	27	23.7
Estabilizadores del ánimo	23	20.2
Benzodiacepinas	67	58.8

\*Solos o en combinación.

## Discusión

La clozapina es el tratamiento de elección de los pacientes con esquizofrenia resistente. En nuestra muestra prácticamente el 90% de los pacientes están diagnosticados de esquizofrenia. No obstante, ha demostrado ser eficaz en otras afecciones psicóticas resistentes al tratamiento como el trastorno esquizoafectivo y los trastornos del estado de ánimo psicóticos <sup>[25]</sup>. Las ventajas del tratamiento con clozapina en pacientes adultos se conocen desde hace más de 20 años. Además, la extensión de su uso a niños y adolescentes ha sido reciente <sup>[26]</sup>. Se ha demostrado que los pacientes esquizofrénicos de inicio muy temprano son más sensibles a la clozapina, esto conlleva una mayor toxicidad por lo que existe controversia con respecto a su uso en estas edades. No obstante, llega a plantearse como tratamiento de elección por algunos autores en niños y adolescentes <sup>[27]</sup>. La toxicidad también es mayor en pacientes ancianos. El envejecimiento afecta a todos los parámetros farmacocinéticos potenciándose su efecto y en consecuencia su toxicidad. Asimismo, los ancianos son más propensos a tener otras patologías asociadas y, por tanto, a la polifarmacia <sup>[28]</sup>. En nuestra muestra hemos obtenido que la mayoría de los pacientes, un 81,6%, tienen entre 30-60 años, dato que concuerda con lo anteriormente mencionado. Esto indica la preferencia del uso de la clozapina en este rango de edades por parte de los profesionales de las USM de Gran Canaria: Canalejas, Vecindario, Bañaderos y Ciudad Alta, lo cual no es incorrecto, pero indica que puede haber una infrautilización del medicamento en otros rangos de edad donde podría ser beneficiosa.

La esquizofrenia es una enfermedad prevalente en ambos sexos, si bien existen diferencias en cuanto a la edad de inicio, gravedad de los síntomas, discapacidad social/ funcional y sensibilidad al tratamiento. Las mujeres característicamente tienen una edad de inicio más tardía que los hombres. La edad de inicio de las mujeres es entre 25-30 años mientras que la de los hombres es entre 20-25 años. Además, las mujeres parecen tener una presentación clínica y un curso menos grave y los hombres son más propensos a expresar síntomas negativos <sup>[29,30,31]</sup>. Por lo tanto, encontramos congruente, que en nuestra muestra el 69.3% de los usuarios sean hombres, pues son el grupo de peor pronóstico y con peor respuesta al tratamiento y, por lo tanto, más proclives a que se les indique este tratamiento, que es para la esquizofrenia resistente. Así mismo, observamos que la dosis media de las mujeres es de 200 mg y la de los hombres de 350 mg. Esto podría deberse a que las mujeres tienen una respuesta más rápida a los tratamientos antipsicóticos <sup>[31]</sup>, lo que se podría reflejar en el empleo de una menor cantidad de fármacos y de dosis menores

para el control de la enfermedad. No queda suficientemente esclarecido si acaso los pacientes de sexo masculino fuman más, por lo que quizás necesiten mayores dosis para su control clínico.

Se considera que la clozapina está infrautilizada en general y en el trastorno bipolar en particular, pues su uso está relacionado con una mejoría a nivel clínico, una mejora de la funcionalidad y del desenvolvimiento social, una disminución de la hospitalización y de la polifarmacia en personas con este diagnóstico <sup>[32]</sup>. Algunos estudios sugieren que es más efectiva incluso que para la esquizofrenia y que puede tener propiedades anti-maníacas en niños y adolescentes con esta patología <sup>[25]</sup>. Del total de pacientes, el 3.5%, tienen el diagnóstico de bipolaridad. Esto ofrece una perspectiva razonable sobre el predominio del papel de la clozapina en pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, en función de lo que acabamos de exponer, el colectivo de pacientes bipolares puede beneficiarse de este tratamiento por lo que sugerimos que esto sea un campo de investigación en el futuro. Cabe añadir que el grupo de mujeres tratadas con clozapina presenta una proporción de esquizoafectivos y bipolares que asciende a 22.9% mientras que en el grupo de hombres esta proporción es del 6.3%, hallazgo que podría reflejar la mayor prevalencia de cuadros afectivos en el sexo femenino.

El consumo de tabaco en pacientes tratados con clozapina tiene una gran relevancia pues induce el sistema del citocromo P450 en particular la isoenzima 1 A2, aunque también parecen intervenir 2C, 2D6, 2E1 y 3A3/4. Esto disminuye significativamente las concentraciones de clozapina en sangre lo cual puede tener un correlato clínico significativo <sup>[33]</sup>. Por tanto, hemos considerado relevante saber cuántos de nuestros pacientes con clozapina tienen un hábito tabáquico activo. Hemos obtenido que alrededor del 50% de los pacientes con clozapina son fumadores activos y que predominan con diferencia los hombres ya que son más propensos al abuso de sustancias. En los pacientes psiquiátricos la prevalencia de tabaco es superior que en la población general. Fuman aproximadamente el 70% de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar, casi el 90% de los ambulatorios con esquizofrenia y el 70% de los pacientes con trastornos por consumo de sustancias <sup>[34]</sup>. En nuestra muestra, encontramos una prevalencia de consumo de tabaco inferior al del colectivo general de pacientes con esquizofrenia. Esto podría orientar a que los pacientes en tratamiento con clozapina podrían tener una tendencia menor que el resto de los pacientes con esquizofrenia a consumir tabaco, dejando una

puerta abierta para posibles futuras investigaciones. Pese a que encontramos esta diferencia no hay que olvidar que este 50% pueden estar reduciendo su concentración de clozapina de manera significativa. A tenor de lo cual, hemos encontrado que la diferencia de la dosis entre los fumadores y no fumadores es mínima. Esto es especialmente relevante dado que los fumadores requieren hasta el doble de la dosis de clozapina en comparación con los no fumadores para lograr una concentración de plasma equivalente <sup>[18]</sup>. Además, el 70.4% de los fumadores están en politerapia lo que podría deberse a la falta del incremento de la dosis en los pacientes fumadores.

En relación con la dosis, no se ha establecido una dosis estándar de clozapina, aunque en la mayoría de los pacientes cabe esperar que la actividad antipsicótica sea eficaz con una dosis de 300-600 mg/día <sup>[35]</sup>. Los resultados que hemos obtenido no concuerdan con lo anteriormente mencionado puesto que un 46,5% tiene pauta una dosis inferior a 300 mg/día lo que sugiere que cabría valorar en cada caso si estamos empleando dosis de clozapina infra terapéuticas de lo cual se podría desprender la necesidad de politerapia en algunos casos. En la población anciana, es posible que la titulación deba ser más lenta, y las dosis de mantenimiento generalmente están en el rango de 100 a 150 mg / día <sup>[28]</sup> lo que justifica que a partir de los 60 años las dosis se vayan reduciendo progresivamente como parecen indicar nuestras cuantificaciones.

En nuestra muestra el 41.2% está en monoterapia y el 58.8% en politerapia. La politerapia está muy extendida en la esquizofrenia a pesar de que no hay evidencia de la superioridad de este hábito terapéutico con respecto a la monoterapia <sup>[36]</sup>. En la práctica clínica, agregar otro fármaco antipsicótico para aumentar los efectos de la clozapina es común y ocurre en hasta el 60% de las prescripciones de clozapina <sup>[37]</sup>. En lo que a nuestro estudio se refiere, el 54.4% de los pacientes está en tratamiento con algún antipsicótico de segunda generación aparte de la clozapina y solo el 8.8% con antipsicóticos de primera generación. Asimismo, un porcentaje elevado de pacientes, el 63.7%, toma otras medicaciones como antidepresivos, estabilizadores del ánimo y/o benzodiacepinas.

No hay evidencia de alta calidad de la superioridad de una estrategia de combinación de fármacos antipsicóticos frente a otra. En nuestra muestra hemos obtenido que el 21.9% está en politerapia con aripiprazol y el 21.1% con paliperidona siendo estos los resultados más destacados. Algunos estudios consideran que el uso concomitante de aripiprazol revierte los efectos secundarios metabólicos de la clozapina siendo una buena opción

terapéutica [38, 39] mientras que otros sugieren que el aripiprazol no ofrece un beneficio sustancial sobre la eficacia del haloperidol [40]. Una de las combinaciones más estudiadas es la de la clozapina con la risperidona. Los resultados están divididos, por una parte, se defiende que el beneficio es mínimo o nulo [37] y por otra que se encuentran mejoras al agregar ziprasidona o risperidona a la clozapina [41]. En cuanto a la paliperidona, se ha demostrado que su asociación con la clozapina mejora los síntomas psicóticos y el funcionamiento social/personal en pacientes con trastornos esquizoafectivos [42].

El 22.8% de los pacientes de nuestra muestra toman biperideno. La clozapina es un medicamento con muy poco o casi ningún efecto extrapiramidal hecho que se desprende de su perfil receptorial. Es por esto que es el tratamiento de elección en cuadros psicóticos en el contexto de la Enfermedad de Parkinson [19]. Dada la escasa probabilidad de que se den síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con clozapina, cabría preguntarse sobre la idoneidad de utilizar biperideno en este colectivo de pacientes. Queda un campo abierto para la investigación a este nivel.

Clozapina e ingresos hospitalarios. En nuestra muestra el 54.4% de pacientes no ha tenido ningún ingreso hospitalario y dentro de los que han tenido ingresos hospitalarios la mayoría ha tenido 1-2 ingresos. Así mismo, han ingresado un mayor número de hombres que de mujeres. Es importante detallar que no hemos atendido al momento de inicio con el tratamiento de clozapina, por lo tanto, no sabemos si son anteriores o posteriores, la dosis de clozapina con la que se encontraban y la politerapia asociada. No obstante, encontramos un índice de ingresos aceptable para el colectivo al que hemos referido nuestro estudio, ya que pueden ser pacientes de una gran complejidad clínica: en nuestra muestra, más de la mitad nunca han ingresado y los que lo han hecho han ingresado muy pocas veces. Aunque se podrían hacer muchas más cuantificaciones y observaciones al respecto, sí encontramos este dato congruente con que la clozapina sea un buen medicamento de cara a la prevención de ingresos.

## Conclusiones

El paciente prototípico es un hombre varón de entre 30-60 años con diagnóstico de esquizofrenia que convive con su familia de origen y ha tenido pocos ingresos hospitalarios. Hemos encontrado que una proporción significativa de pacientes utilizan dosis por debajo de los 300 mg y que el hecho de ser fumador no parece modificar las dosis medias de los colectivos.

Además, más de la mitad de la muestra está en politerapia antipsicótica y es probable que se sobreutilice el biperideno en pacientes tratados con clozapina.

## Bibliografía

1. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* [Internet]. 2005;2(5):e141.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86–97.
3. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry*. 2014 Apr 7;14:102.
4. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *British Journal of Psychiatry*. 2012 Dec;201(06):481–5.
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. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Mar;174(3):216–29.
6. Kane JM. Clozapine Reduces All-Cause Mortality. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Oct;174(10):920–1.
7. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor A, Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018 Aug 20;23(8):2087.

8. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Clozapine. ACS Chem Neurosci. 2013 Jul 17;4(7):1018–25.
9. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. Schizophr Bull. 2009 May;35(3):549–62.
10. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine Synthesis Capacity in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2012 Nov;169(11):1203–10.
11. Schmid CL, Streicher JM, Meltzer HY, Bohn LM. Clozapine Acts as an Agonist at Serotonin 2A Receptors to Counter MK-801-Induced Behaviors through a  $\beta$ Arrestin2-Independent Activation of Akt. Neuropsychopharmacology. 2014 Jul;39(8):1902–13.
12. Albizu L, Holloway T, González-Maeso J, Sealfon SC. Functional crosstalk and heteromerization of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors. Neuropharmacology. 2011 Sep;61(4):770–7.
13. Seeman P. Clozapine, a Fast-Off-D<sub>2</sub> Antipsychotic. ACS Chem Neurosci. 2013 Nov 12;5(1):24–9.
14. Taylor DL, Tiwari AK, Lieberman JA, Potkin SG, Meltzer HY, Knight J, et al. Pharmacogenetic Analysis of Functional Glutamate System Gene Variants and Clinical Response to Clozapine. Mol Neuropsychiatry. 2017 Feb;2(4):185–97.
15. Moghaddam B, Javitt D. From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. Neuropsychopharmacology. 2012 Jan;37(1):4–15.
16. Fakra E, Azorin J-M. Clozapine for the treatment of schizophrenia. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2012 Sep;13(13):1923–35.

17. Gee SH, Taylor DM, Shergill SS, Flanagan R, MacCabe JH. Effects of a smoking ban on clozapine plasma concentrations in a nonsecure psychiatric unit. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017 Feb;7(2):79–83.
18. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Mar 4 [cited 2018 Oct 28];4(3).
19. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 May;9(5):237–56.
20. Tondo L, Baldessarini RJ. Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Aug 20;18(9):88.
21. Weitoft GR, Berglund M, Lindström EA, Nilsson M, Salmi P, Rosén M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden—a register-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014 Mar 1;23(3):290–8.
22. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Psych FRC, Patel MX, Psych MRC, et al. A Nationwide Cohort Study of Oral and Depot Antipsychotics After First Hospitalization for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;7.
23. Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych Bulletin*. 2018 Sep 28;1–9.
24. Verbelen M, Collier DA, Cohen D, MacCabe JH, Lewis CM. Establishing the characteristics of an effective pharmacogenetic test for clozapine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenomics J*. 2015 Oct;15(5):461–6.
25. Li X-B, Tang Y-L, Wang C-Y, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*. 2015 May;17(3):235–47.
26. Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008 Feb;9(3):459–65.



27. Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. Strong Treatment Response and High Maintenance Rates of Clozapine in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2016 Jun;26(5):428–35.
28. Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008 Sep;7(5):525–38.
29. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia refratária. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007 Oct;29(suppl 2):S41–7.
30. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2010 Oct;22(5):417–28.
31. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association [Internet]. [cited 2019 Apr 27].
32. Ifteni P, Teodorescu A, Moga MA, Pascu AM, Miclaus R. Switching bipolar disorder patients treated with clozapine to another antipsychotic medication: a mirror image study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Jan;Volume 13:201–4.
33. Winterer G. Why do patients with schizophrenia smoke?: *Current Opinion in Psychiatry*. 2010 Mar;23(2):112–9.
34. Sadock, Benjamin J.; Sadock, Virginia A.; Ruiz, Pedro. Kaplan and Sadock. *Sinopsis de psiquiatria*. 11ª edición. Lippincott castellano ;2015.
35. Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Schizophrenia Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2019 Apr 24]
36. Velligan DI, Carroll C, Lage MJ, Fairman K. Outcomes of Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia Receiving Clozapine Only or Antipsychotic Combinations. *Psychiatric Services*. 2015 Feb;66(2):127–33.

37. Honer WG, Procyshyn RM, Chen EYH, MacEwan GW, Barr AM. A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine–antipsychotic polypharmacy. *J Psychiatry Neurosci.* :10.
38. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2014 Jul;17(07):1083–93.
39. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research.* 2015 Mar;62:38–47.
40. Cipriani A, Accordini S, Nosè M, Purgato M, Girlanda F, Tansella M, et al. Aripiprazole Versus Haloperidol in Combination With Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: A 12-Month, Randomized, Naturalistic Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2013 Aug;33(4):533–7.
41. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, Dressing H. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *Journal of Psychopharmacology.* 2009 May;23(3):305–14.
42. Hou Y-C, Lai C-H. Improvement in Psychotic Symptoms and Social Functioning After Augmentation of Paliperidone With Clozapine in a Patient With Schizoaffective Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2014 Jan;26(1):E26–E26.