



Revisión

## Clozapina: una revisión

Miguel Herrera-Estrella<sup>a,b,\*</sup> y Karen Luna<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Tlalpan, Ciudad de México, D.F., México

<sup>b</sup> Gabinete de Investigación Pro Salud SC, Tlalpan, Ciudad de México, D.F., México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 6 de julio de 2016

Aceptado el 9 de agosto de 2016

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Esquizofrenia

Clozapina

Efectos secundarios

### R E S U M E N

La esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico que constituye el paradigma de la enfermedad mental. Su tratamiento continúa siendo un tema controvertido, especialmente cuando hablamos de efectos secundarios, remisión de los síntomas, funcionalidad y calidad de vida del individuo que la sufre. La clozapina, desde su introducción en 1959 y aceptación oficial por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia resistente en 1990, es el medicamento que más controversia ha causado debido a su perfil atípico y a su acción en múltiples receptores que condicionan efectos secundarios que, a pesar de no poner en riesgo la integridad del paciente (p. ej. sialorrea, sedación), sí pueden representar una amenaza para su calidad de vida, o por efectos que pueden por sí mismos poner en riesgo la vida del paciente (p. ej. agranulocitosis, miocarditis); sin embargo, el conocimiento de la molécula, sus indicaciones de uso y la monitorización necesaria son acciones que permiten el uso de la sustancia de una forma segura, que beneficie al paciente y por lo tanto a su familia, principalmente por la acción terapéutica no solo de mejoría en síntomas psicóticos positivos y negativos, sino por su efecto incisivo en el riesgo suicida y la agresividad, mayor que otros antipsicóticos, además de su uso en pacientes que cuentan con patologías concomitantes como enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, entre otras.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

### Clozapine: A review

#### A B S T R A C T

Schizophrenia is a psychiatric disorder that is the paradigm of mental illness. Its treatment remains a controversial issue, especially as regards side effects, remission of symptoms, function, and the quality of life of the individual who suffers from it. Clozapine, since its introduction in 1959, and its formal acceptance by the FDA for treatment resistant schizophrenia in 1990, is the drug that has led to most controversy, due to its atypical profile action at multiple receptors. These actions determine the side effects (e.g., hyper-salivation, sedation), and although not placing the integrity of the patient at risk, can be a threat to their quality of life. There are other side effects that can, in themselves, endanger the patient's life (e.g., agranulocytosis, myocarditis). However, the knowledge of the molecule, its indications for use, as well as mandatory monitoring, are actions that allow the safe use of the substance that can benefit the patients, and therefore their families. This is mainly due to the therapeutic action not only improving the positive and negative psychotic symptoms, but also its significant effect on suicidality and aggressiveness, which is greater than other antipsychotics. It can also be used in patients with concomitant diseases, such as Parkinson's disease, and tardive dyskinesia.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

*Keywords:*

Schizophrenia

Clozapine

Secondary effects

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [herreraestrella@hotmail.com](mailto:herreraestrella@hotmail.com) (M. Herrera-Estrella).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2016.08.005>

1134-5934/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

## Clozapina: una revisión

La esquizofrenia es una enfermedad que puede producir una grave incapacidad en la edad más productiva del ser humano, principalmente por el tiempo de psicosis no tratada. Esta entidad psiquiátrica constituye el paradigma de la enfermedad mental: afecta el pensamiento, el lenguaje, el afecto, la sensopercepción y la vida cotidiana de la persona. Por añadidura, la familia entera sufre las consecuencias del padecimiento debido a la necesidad de asistencia de los enfermos.

El tratamiento contemporáneo de la esquizofrenia utiliza una combinación de métodos farmacológicos, psicológicos y sociales (tratamiento combinado). La terapia farmacológica consiste esencialmente en fármacos antipsicóticos, los cuales son eficaces en alrededor del 70% de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad y la elección depende principalmente del perfil de efectos secundarios, excepto en el grupo de pacientes resistentes en quienes se ha utilizado con éxito los denominados antipsicóticos atípicos, entre ellos la clozapina.

Este último, a lo largo de la historia de la psiquiatría, ha sido un tema de gran controversia, principalmente por el lugar que ocupa este fármaco en el manejo de los trastornos mentales severos, particularmente la esquizofrenia resistente a tratamiento. Esta molécula es distinta tanto por su efectividad como por sus numerosas y algunas veces misteriosas características, como son su efecto antisuicida, la disminución del consumo de sustancias y de la agresividad, además de los eventos secundarios serios y su subutilización, explicada por el temor de los médicos ante los posibles eventos adversos que puede provocar; sin embargo, a pesar de esto, el consenso entre los médicos psiquiatras a nivel internacional es el mismo: este fármaco es idóneo para los casos resistentes al manejo.

Históricamente, la clozapina se distinguió por tener uno de los más peligrosos y, en ocasiones, letales efectos secundarios, la agranulocitosis, la cual casi logra su destierro de la farmacopea psiquiátrica<sup>1</sup>, siendo posible su rescate cuando se demostró el efecto terapéutico superior comparado con clorpromazina<sup>2</sup>.

Los primeros antipsicóticos (fenotiazinas y tioxantenos) fueron introducidos en 1950, junto con los primeros antidepresivos tricíclicos, lo que estimuló la investigación acerca de los mecanismos de neurotransmisión así como de la relación, hasta este punto inexplorada, de la estructura química y su efecto clínico. Fue en 1958 cuando los laboratorios Wander iniciaron la síntesis de un producto químico que tuviera una estructura comparable a los antidepresivos tricíclicos, pero con propiedades antipsicóticas, no siendo hasta 1959 cuando finalmente se logró identificar la clozapina por Hunziker et al., quienes demostraron que la eficacia antipsicótica y los efectos secundarios motores podían ser disociados<sup>3</sup>. Esto en contraparte a la hipótesis planteada por Janssen y Bobon que permitió la introducción del haloperidol, y que consideraba que el efecto cataléptico de las butirofenonas y sus propiedades antagónicas a la apomorfina eran requisitos indispensables para la eficacia neuroléptica; fue así que basados en esta premisa las primeras investigaciones realizadas sobre la clozapina revelaron el perfil atípico de este fármaco<sup>4</sup>.

Debido a este «dogma neuroléptico», el interés por la clozapina fue limitado por muchos años, y aunado a esto, los primeros estudios clínicos realizados sobre la clozapina contaban con un diseño abierto y fueron publicados en alemán, lo que dificultó que los resultados fueran conocidos ampliamente<sup>5-7</sup>. En los años 70, Stille y Hippus retaron el dogma neuroléptico con datos clínicos y farmacológicos derivados del uso de clozapina que demostraban que la actividad antipsicótica no dependía del desarrollo de síntomas extrapiramidales (SEP)<sup>8</sup>. A pesar de esto, existieron otros factores que limitaron el interés del psiquiatra en la clozapina; por ejemplo, en 1972 los laboratorios Wander pasaron a formar parte de la organización Sandoz, retrasando así los resultados de estudios

que se estaban llevando a cabo sobre la clozapina, pero aún más importante, en 1974, en Finlandia se reportó el fallecimiento de 8 pacientes en tratamiento con clozapina junto con una variedad de otros medicamentos, resultado de agranulocitosis<sup>7</sup>, por lo que varios países decidieron prohibir su uso.

No fue sino hasta 1988 cuando se produjo un cambio radical en la historia de la clozapina, al publicarse 2 ensayos clínicos que demostraron la eficacia farmacológica en una proporción importante de pacientes resistentes al tratamiento. Fueron estudios multicéntricos y doble ciego, para determinar la efectividad de los tratamientos con clozapina contra los antipsicóticos típicos para el manejo de los pacientes esquizofrénicos resistentes, y que esto justificara correr el riesgo de sufrir agranulocitosis (entre 1-2% para los pacientes que reciben clozapina vs. 0,05-0,1% con otros neurolépticos). Los resultados indicaron que el 30% de los pacientes que recibieron clozapina mejoraron en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron clorpromazina. Estos datos fueron estadísticamente significativos y los pacientes que recibieron clozapina presentaron mejoría en el 60% de los casos, cuando se les administró al menos por 6 meses el medicamento<sup>2</sup>. Esto demostró que la clozapina era el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y debía ser considerada como el siguiente paso en el paciente con una resistencia al tratamiento establecido. Tras estos importantes hallazgos, la clozapina fue reintroducida progresivamente en la práctica clínica de muchos países; en Estados Unidos fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia resistente en 1990.

### *Esquizofrenia resistente al tratamiento*

La esquizofrenia es una entidad crónica debido a la ausencia de remisión sintomática total, lo que nos ha llevado a considerar que existen diferentes niveles de respuesta y resistencia al tratamiento. En general, los pacientes que no mejoran con el tratamiento antipsicótico son caracterizados indistintamente como resistentes, refractarios o no respondedores<sup>9</sup>.

Sin embargo, ante esto habrá que hacer algunas consideraciones: 1) resistencia y cronicidad no tienen el mismo significado, ya que la hospitalización de ciertos pacientes esquizofrénicos puede deberse a motivos no relacionados con la resistencia al tratamiento, y 2) resistencia y gravedad tampoco son sinónimos, ya que algunos pacientes con cuadros no graves no mejoran con el tratamiento.

En el ensayo para el registro de clozapina, Kane et al. propusieron unos criterios rigurosos para definir la resistencia al tratamiento en los pacientes esquizofrénicos, los cuales incluían un fracaso en la respuesta a 3 antipsicóticos diferentes a dosis altas<sup>2</sup>. Además, el criterio de resistencia incluía los siguientes conceptos: 1) síntomas positivos persistentes: carácter moderado de al menos 2 síntomas positivos de los 4 incluidos en la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS); 2) enfermedad moderadamente grave: una puntuación total mayor o igual a 45 en la BPRS y mayor o igual a 4 en la escala de Impresión Clínica Global (CGI); 3) enfermedad persistente: sin estabilidad en el funcionamiento social, laboral o ambos en los últimos 5 años; 4) refractariedad al tratamiento: al menos 3 periodos de tratamiento con antipsicóticos convencionales durante los últimos 5 años en dosis iguales o mayores a 1 g/día de clorpromazina durante 6 semanas, sin mejoría significativa, y 5) fracaso de la mejoría: de al menos un 20% en la puntuación total de la BPRS o intolerancia a la administración de 10 a 60 mg al día de haloperidol durante 6 semanas.

Sin embargo, en una investigación posterior se demostró que el fracaso en la respuesta a 2 antipsicóticos, en especial respecto a los antipsicóticos de segunda generación, a las dosis habituales predecía una respuesta inadecuada a una medicación posterior que no fuera clozapina<sup>10</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5722526>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5722526>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)