Uso de clozapina en una muestra de primeros episodios psicóticos del Hospital del Mar

E. Pechuán, A. Toll, D. Berge, G. De Iturbe, V. Pérez, A. Mane

Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions. INAD. Parc de Salut Mar.

Introducción

Los trastornos psicóticos son un grupo de trastornos del neurodesarrollo que afectan a lo largo de la vida al 2-3% de la población general (1). Estos trastornos resultan a menudo incapacitantes, afectando a la calidad de vida del individuo y suelen debutar en etapas tempranas de la vida. Los pacientes con Primeros Episodios Psicóticos (PEP) presentan tasas de remisión elevadas (58%) (2). Sin embargo, una proporción importante no responderá de forma adecuada, presentando resistencia al tratamiento. La mayoría de estos pacientes son resistentes desde el inicio de la enfermedad (3, 4). El tratamiento de elección en estos casos es la clozapina (5), cuya introducción en estadios tempranos podría mejorar el curso del trastorno. Pese a ello, la clozapina es un fármaco todavía infrautilizado y su prescripción se suele retrasar en la práctica clínica general.

El **objetivo** de este estudio es describir el patrón de prescripción y la tolerabilidad de la clozapina en una cohorte de pacientes del ETEP del Hospital del Mar.

Métodos

Se incluyeron 255 pacientes del programa Estudi i Tractament de Primers Episodis Psicotics (ETEP) del Hospital del Mar de Barcelona entre abril 2013 y julio 2020. Este programa incluye a pacientes entre 18 y 35 años que experimentan un primer episodio psicótico a los que se le realiza seguimiento durante 2 años. Dentro de este programa, se realizan evaluaciones periódicas en el momento basal, a los 2, 6 y 12 meses. Estas evaluaciones incluyen variables clínicas y sociodemográficas.

Para este trabajo, se revisaron de forma íntegra las historias clínicas informatizadas de los 255 pacientes y se seleccionaron aquellos que recibieron tratamiento con clozapina. Se completó la información de las evaluaciones con los efectos adversos clínicamente relevantes atribuibles a la clozapina, incluyendo cambios en el peso y parámetros analíticos. Así mismo, se recogieron los antipsicóticos previos y el tiempo hasta la introducción de la clozapina, así como el motivo de discontinuación del tratamiento.

Resultados

De los 255 pacientes, 20 (7,84%) recibieron tratamiento con clozapina durante los primeros dos años. De estos 20 pacientes, 4 no finalizaron el seguimiento, 2 de ellos por traslado a otra área y 2 por falta de vinculación. De los pacientes en tratamiento con clozapina, 7 discontinuaron el tratamiento con este fármaco. De entre estos pacientes, 4 lo hicieron por falta de adherencia al tratamiento. 2 de ellos por intolerancia a los efectos adversos. 1 de los pacientes discontinuó el tratamiento con clozapina por petición propia de forma paulatina ante la remisión completa del episodio psicótico.

La mediana en días hasta iniciar el tratamiento con clozapina fue de 55 días. 16 pacientes recibieron clozapina como tratamiento de tercera línea tras 2 ensayos con otros antipsicóticos. Los 4 restantes recibieron clozapina como tratamiento de cuarta línea.

Durante el periodo de seguimiento de dos años, desde la evaluación inicial hasta finalizar el seguimiento o el tratamiento con clozapina, los pacientes aumentaron de media 16.64 kg ± 10.04. La GAF al finalizar el tratamiento con clozapina o el seguimiento fue de 67.50 ±12.34.

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas en la evaluación basal de los pacientes que recibieron clozapina.

Género:	
Hombre	12 (60%)
Mujer	8 (40%)
Edad, años	22.7 ±4.03
Estado Civil:	
Casado/a	1 (5%)
Soltero/a	19 (95%)
Estatus de convivencia:	
Familia	19 (95%)
Solo/a	1 (5%)
Consumo de cannabis:	
Sí	11 (55%)
No	9 (45%)
(unidades por semana)	6.5
PANSS Total (media)	99.25 ± 22.04
PANSS positiva (media)	29.44 ± 4.99
PANSS negativa (media)	19.50 ± 7.70
PANSS general (media)	50.31 ± 13.75
DUP (días) (mediana)	59.5 ± 155
GAF (media)	25.24 ± 5.81

Tabla 2. Efectos adversos clínicamente relevantes atribuibles al tratamiento con clozapina

Sedación	15 (75%)
Sialorrea	7 (35%)
Taquicardia	3 (15%)
Hipotensión ortostática	2 (10%)
Enuresis	2 (10%)
Síntomas obsesivos	2 (10%)
Neutropenia relativa	1 (5%)

Tabla 3. Cambios en los parámetros analíticos y en el peso en la evaluación basal, al iniciar clozapina y al finalizar el tratamiento con clozapina o el seguimiento.

	Inicio de seguimiento	Inicio de clozapina	Finalización clozapina
Peso (kg)	66.3 ± 10.82	73 ± 17.50	84 ± 15.50
Glucosa en ayunas (mg/dL)	92.05 ± 15.95	86.12 ± 8.74	95.69 ± 11.13
Colesterol total (mg/dL)	148 ± 29.30	169.57 ± 39.19	188.45 ± 26.74
HDL (mg/dL)	54.64 ± 13.89	51.33 ± 14.43	41.33 ± 10.51
LDL (mg/dL)	76.00 ± 30.00	96.83 ± 34.74	125.00 ± 24.06
Triglicéridos (mg/dL)	71.94 ± 28.68	83.00 ± 45.00	165.09 ± 74.04

Discusión

En nuestra muestra, se ha observado que el 7,84% de los pacientes reciben clozapina antes de los dos años desde el inicio del seguimiento, la mitad de estos antes de los 60 días. Los pacientes que reciben este fármaco presentan efectos secundarios importantes que deben ser abordados de forma específica por el equipo terapéutico, poniendo especial énfasis en la prevención del desarrollo del síndrome metabólico.

Pese a la evidencia científica actual (6), todavía existen barreras y limitaciones en la prescripción de clozapina en pacientes con primeros episodios psicóticos, priorizando en algunas ocasiones la polifarmacia u otros tratamientos antipsicóticos ineficaces.

Conclusión

En nuestra opinión, el tratamiento con clozapina no debería retrasarse una vez se haya identificado la resistencia al tratamiento en pacientes con PEP. Sin embargo, se debería prestar especial atención a los efectos secundarios derivados de la medicación, especialmente en una población tan joven como los PEP.

Bibliografía

1. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. Arch Gen Psychiatry. 2007 Jan;64(1):19-28. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.19. PMID: 17199051.
2. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Cullinane M, Murphy KC, Gaughran F, Murray RM. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. Br J Psychiatry. 2017 Dec;211(6):350-358. doi: 10.1192/bjp.bp.117.201475. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28982659.
3. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, Mondelli V, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Shergil SS, Howes OD, David AS, MacCabe JH, Gaughran F, Murray RM. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. Psychol Med. 2016 Nov;46(15):3231-3240. doi: 10.1017/S0033291716002014. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27605254.
4. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, Heslin M, Reininghaus UA, Donoghue K, Lomas B, Charalambides M, Onyejiaka A, Fearon P, Jones P, Doody G, Morgan C, Dazzan P, Murray RM. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. Psychol Med. 2017 Aug;47(11):1981-1989. doi: 10.1017/S0033291717000435. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28395674.
5. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov;209(5):385-392. doi: 10.1192/bjp.bp.115.177261. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27388573.
6. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, Olfson M, Howes OD. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. NPJ Schizophr. 2020 Jan 7;6(1):1. doi: 10.1038/s41537-019-0090-z. PMID: 31911624; PMCID: PMC6946650.

INAD Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions

Parc de Salut MAR Barcelona