Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2013;6(1):1–3

Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental

EDITORIAL

La necesidad de determinar la mejor alternativa para personas con esquizofrenia que no responden al tratamiento

The need to determine the best options for people with schizophrenia that is unresponsive to treatment

T. Scott Stroup

Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, Estados Unidos

Un comentario reciente en la revista *Nature* publicaba 10 prioridades de investigación orientadas al paciente en la esquizofrenia, y que fueron el resultado de un proceso que supuso aportaciones de pacientes, médicos y otros cuidadores[1]. Una colaboración de la James Lind Alliance Priority Setting Partnership (en honor al médico escocés del siglo XVIII que demostró que los cítricos curaban el escorbuto) identificó áreas de incertidumbre en el tratamiento de la esquizofrenia, que luego se trasladaron a temas de investigación prioritaria. Es interesante, pero no sorprendente, que solo 4 prioridades estén relacionadas con la medicación, lo que refleja la importante brecha entre la actual investigación de tratamientos y las necesidades y deseos de pacientes, sus familias y de otros cuidadores. Este comentario se refiere a la prioridad número 1: *¿Cuál es la mejor manera de tratar a personas con esquizofrenia que no responde al tratamiento?*

La esquizofrenia, tal y como se define y entiende en la actualidad, se caracteriza por síntomas en múltiples dominios: delirio, alucinaciones, desorganización, síntomas negativos, síntomas afectivos y síntomas cognitivos que conducen a trastornos sociales y funcionales. El tratamiento más básico de la esquizofrenia supone un medicamento antipsicótico y el manejo farmacológico por parte del profesional que lo ha prescrito. Síntomas que persisten en cualquiera de los dominios pueden conducir a la administración de medicación adicional.

Correo electrónico: stroups@nyspi.columbia.edu

Las personas con problemas de esquizofrenia resistente al tratamiento se enfrentan a tremendos retos, entre ellos, exacerbaciones que conducen a la hospitalización, discapacidad que afecta su capacidad de trabajar, pobreza, deterioro del funcionamiento social, comportamientos peligrosos, comorbilidades médicas y muerte prematura. Además de este sufrimiento y coste personal, la esquizofrenia resistente al tratamiento supone un reto para familia y cuidadores, para psiquiatras y demás profesionales sanitarios, así como para los sistemas de sanitarios y de bienestar social. La identificación de tratamientos eficaces para estas personas es de hecho una prioridad en la salud pública.

Una definición estricta de resistencia al tratamiento implica que no exista respuesta significativa tras administrar un mínimo de 3 medicamentos antipsicóticos, a la dosis y la duración adecuadas, y que en 5 años el paciente no experimente periodo alguno de funcionamiento adecuado[2]. La clozapina es el único medicamento basado en la evidencia que está indicado en la esquizofrenia resistente al tratamiento, pero se prescribe raramente. En la práctica clínica se utilizan los medicamentos coadyuvantes mucho antes de que se cumplan los criterios estrictos de resistencia al tratamiento. Por lo general, al tratamiento antipsicótico individual se añaden varias clases de medicamentos para tratar síntomas persistentes. La clozapina se inicia solo después de probar antipsicóticos de modo secuencial, combinaciones de antipsicóticos, y muchos otros tratamientos coadyuvantes.

Entre los tratamientos coadyuvantes, los antidepresivos se utilizan sobre todo para los síntomas depresivos[3] y

1888-9891/$ - see front matter © 2012 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.06.003

negativos[4–6], si bien las pruebas que apoyen estas indicaciones son escasas[7]. El litio y algunos fármacos antiepilépticos (entre ellos carbamazepina, lamotrigina, topiramato y valproato) se utilizan para los síntomas psicóticos persistentes, la agresividad, los síntomas maníacos, o para «la estabilización del ánimo», aunque ninguno cuenta con un fuerte respaldo para estas indicaciones en estudios controlados y de distribución aleatoria[7–18]. Las benzodiazepinas también se utilizan ampliamente como tratamiento coadyuvante para la esquizofrenia, si bien, una vez más, las pruebas que demuestren su eficacia son escasas[19], aunque sus beneficios serán más probables en la agitación aguda y la catatonia[20–22]. Un reciente estudio retrospectivo en Finlandia mostró que el uso de benzodiacepinas como coadyuvantes se asocia con un aumento de la mortalidad, lo cual es preocupante, pero necesita replicarse[23]. En resumen, la evidencia actual sugiere que los medicamentos coadyuvantes deben evitarse siempre que sea posible para lograr un mejor cumplimiento del tratamiento y evitar posibles efectos secundarios e interacciones entre fármacos[24]. Si se emplean, los tratamientos coadyuvantes deberían estar dirigidos a síntomas específicos (por ejemplo, antidepresivos para la depresión, benzodiacepinas para la ansiedad) y si no resultan eficaces, deben interrumpirse con rapidez.

Por último, la combinación de antipsicóticos (polifarmacia antipsicótica) es una estrategia muy común para las personas que no logran la recuperación o un alivio adecuado de los síntomas a dosis tolerables de un solo medicamento antipsicótico. Las pruebas de estudios aleatorios que apoyan esta práctica son escasas[25]. Los resultados del estudio *Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness* (CATIE), que observó que la superioridad de la clozapina respecto al cambio a otro antipsicótico (de segunda generación) en personas con una respuesta insuficiente a los antipsicóticos habituales, defienden un función más amplia para la clozapina en personas que no cumplan los criterios estrictos de resistencia al tratamiento[26]. Pero continúa siendo una gran área de incertidumbre clínica. Muchas personas con esquizofrenia solo presentan una respuesta parcial a los medicamentos antipsicóticos: los síntomas psicóticos, de ansiedad o de cambios en el estado de ánimo pueden persistir e interferir con la recuperación. ¿Es la clozapina la mejor opción para estas «respuestas parciales»? En esta situación, ¿cómo se compara la clozapina con la polifarmacia antipsicótica y los antidepresivos coadyuvantes, el litio, los antiepilépticos o las benzodiacepinas en términos de riesgos y beneficios?

Además, existe un número considerable de personas que no responden bien a la clozapina. Para las personas que se enfrentan esta situación, las recomendaciones de tratamiento actuales se basan principalmente en la opinión de expertos. Por ejemplo, el proyecto *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP), basado en el consenso de expertos, recomienda combinar antipsicóticos, añadir estabilizadores del ánimo o iniciar terapia electroconvulsiva si clozapina por sí sola no resulta efectiva[27].

La investigación con estudios controlados y de distribución aleatoria, considerados el patrón de oro para establecer pruebas y requisito mínimo para la inclusión en revisiones de *Cochrane Collaboration*, es muy escasa en lo que se refiere a los tratamientos coadyuvantes en la esquizofrenia y la esquizofrenia resistente al tratamiento. A pesar de la elevada prevalencia de uso de los tratamientos coadyuvantes, no existe apenas investigación basada en la evidencia que apoye su uso. La frase más utilizada por parte del Grupo Cochrane de Esquizofrenia en las revisiones de tratamientos coadyuvantes es que se necesitan más pruebas procedentes de estudios prácticos y de distribución aleatoria para evaluar dichos tratamientos. Lamentablemente, solo algunas cuestiones podrán acumular pruebas suficientes a partir de estos estudios.

¿Qué se necesita?

En primer lugar, se necesita con urgencia una comparación rigurosa de eficacia entre las combinaciones de antipsicóticos (o polifarmacia antipsicótica) y clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento. El diseño y realización de un estudio controlado y de distribución aleatoria es extremadamente difícil debido a la gran cantidad de combinaciones de antipsicóticos posibles, y a que pueden combinarse por muchas razones diferentes. Los análisis de datos observacionales son una forma prometedora de avanzar. Por ejemplo, estudios retrospectivos a partir de los datos del registro de Finlandia indican que la clozapina se asocia con una mayor duración del tratamiento, menos hospitalizaciones, y una menor mortalidad que las combinaciones de antipsicóticos u otros antipsicóticos individuales[28,29]. El hallazgo reciente de una disminución de la mortalidad con clozapina, en comparación con otros antipsicóticos en Finlandia, es sorprendente y controvertido[28,30]. Es necesario replicar estos resultados en otros contextos.

Los pacientes y los médicos también necesitan saber cuál es la estrategia farmacológica que mejor funciona cuando no basta un solo antipsicótico para reducir los síntomas. ¿Cómo se comparan los antidepresivos, el litio, los antiepilépticos y las benzodiacepinas a los tratamientos coadyuvantes? ¿Son algunos de ellos tan eficaces como el cambio a clozapina? Los estudios bien diseñados y realizados con bases de datos de grandes dimensiones constituyen una esperanza para obtener respuestas adecuadas a estas preguntas. Cuando los resultados de tales estudios sean ambiguos, serán necesarios estudios prácticos y de distribución aleatoria para obtener resultados orientados al paciente.

Aunque este comentario se ha centrado en las estrategias farmacológicas, también es necesario investigar los tratamientos psicosociales, ya que es muy probable que, para una gran proporción de individuos con esquizofrenia que «no responde», este tipo de intervenciones sean decisivas a la hora de favorecer su recuperación.

Bibliografía

1. Lloyd K, White J. Democratizing clinical research. Nature. 2011;474:277–8.
2. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. Psychopharmacol Bull. 1988;24:62–7.
3. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database Syst Rev. 2002:CD002305. Review.

4. Barnes TR, Paton C. Do antidepressants improve negative symptoms in schizophrenia? Bmj. 2011;342:d3371. Research Support, Non-U. S. Gov't.
5. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2010;197:174–9. Meta-Analysis. Research Support, Non-U. S. Gov't. Review.
6. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD005581. Meta-Analysis Review.
7. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull. 2010;36:94–103. Consensus Development Conference Practice Guideline. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.
8. Glick ID, Bosch J, Casey DE. A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. J Clin Psychopharmacol. 2009;29:267–71. Comparative Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U. S. Gov't.
9. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD004028. Meta-Analysis. Review.
10. Citrome L, Shope CB, Nolan KA, Czobor P, Volavka J. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22:356–62. Comparative Study. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't.
11. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD001258. Review.
12. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006:CD005962. Meta-Analysis. Research Support, Non-U.S. Gov't. Review.
13. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryynanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. Biol Psychiatry. 2003;54:1241–8. Clinical Trial. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't.
14. Goff DC. Review: lamotrigine may be an effective treatment for clozapine resistant schizophrenia. Evid Based Ment Health. 2009;12:111. Comment.
15. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, Golchin S, Toghianifar N, Sadeghi M, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Psychopharmacol. 2009;23:157–62. Randomized Controlled Trial.
16. Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A, Rafee E. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. Arch Iran Med. 2011;14:270–5. Randomized Controlled Trial.
17. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Mico U, Bellinghieri PM, Scimeca G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. J Psychopharmacol. 2011;25:667–74. Randomized Controlled Trial.
18. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD003834. Review.
19. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD006391. Meta-Analysis. Review.
20. Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. Am J Psychiatry. 1991;148:714–26. Research Support, Non-U.S. Gov't. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review.
21. Gibson RC, Walcott G. Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2008:CD006570. Review.
22. McEvoy JP, Lohr JB. Diazepam for catatonia. Am J Psychiatry. 1984;141:284–5.
23. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:476–83.
24. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14:269–84. Review.
25. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Bull. 2009;35:443–57. Meta-Analysis Multicenter Study. Research Support, N. I. H., Extramural Research Support, Non-U. S. Gov't.
26. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry. 2006;163:600–10.
27. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. J Clin Psychiatry. 2007;68:1751–62.
28. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet. 2009;374:620–7. Research Support, Non-U. S. Gov't.
29. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry. 2011;168:603–9.
30. De Hert M, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. Schizophr Res. 2010;117:68–74.