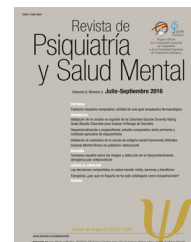




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Patrón de uso de clozapina en España. Variabilidad e infraprescripción



Francisco Javier Sanz-Fuentenebro^{a,b,*}, Jose Juan Uriarte Uriarte^c,
Pere Bonet Dalmau^d, Vicente Molina Rodríguez^e y Miquel Bernardo Arroyo^{b,f,g}

^a Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), España

^c Unidad de Gestión Clínica, Servicios Asistenciales de Adultos, Red de Salud Mental de Bizkaia, Osakidetza, Bilbao, España

^d Salud Mental Fundación Althaia, Departament de Salut, Catalunya

^e Facultad de Medicina, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España

^f Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU), Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^g Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 13 de septiembre de 2017; aceptado el 14 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 7 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Clozapina;
Esquizofrenia;
Prescripción;
Variabilidad

Resumen

Introducción: Los datos internacionales disponibles sobre uso de clozapina recogen en general una baja prescripción, infradosificación y retraso en el inicio del tratamiento, y han originado diversas iniciativas para mejorar su uso y disminuir la llamativa variabilidad. No disponemos de estudios que valoren estos aspectos en población española, por lo que nos hemos planteado una primera y modesta aproximación a través de 4 muestras territoriales. Nuestra hipótesis es que, al igual que las referencias comentadas, en nuestro país el consumo de clozapina podría ser bajo y variable. Nuestro objetivo, en caso de confirmarse la hipótesis, sería iniciar una reflexión sobre posibles estrategias a plantear.

Material y métodos: Los autores han accedido a datos de consumo de clozapina en Cataluña, Castilla y León, País Vasco y un Área de Madrid (el Área de Gestión Clínica PSM del Hospital 12 de Octubre).

Resultados: Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento en los territorios estudiados oscilan en torno al 0,3%; los tratamientos con clozapina/10.000 habitantes entre el 33% y 57%; y los pacientes diagnosticados como esquizofrenia en tratamiento con clozapina suponen entre el 13,7% y 18,6% de los tratados. El coeficiente de variación entre centros y prescriptores es frecuentemente superior al 50%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjavisanzf@gmail.com (F.J. Sanz-Fuentenebro).

KEYWORDS

Clozapine;
Schizophrenia;
Prescription;
Variability

Conclusiones: Aunque por debajo de las cifras indicadas por la literatura, los datos globales de prescripción de clozapina en los territorios que hemos estudiado no son tan bajos como los recogidos en otros trabajos internacionales, y se sitúan en el rango de países de nuestro entorno. Sin embargo, la variabilidad en la prescripción es muy importante, aparentemente no justificada; y aumenta a medida que analizamos zonas menores, hasta una gran heterogeneidad de la prescripción individual.

© 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pattern of use of clozapine in Spain. Variability and under-prescription**Abstract**

Introduction: International studies on clozapine use usually show lower than expected prescription proportions, under-dosing and delayed initiation of treatment, which has led to a number of initiatives aimed at improving its use and reducing the striking variability observed among practitioners. There are no similar studies on the Spanish population. Therefore we planned initial data collection from 4 territorial samples. We hypothesized that clozapine prescription would also be low and variable in our country. If this hypothesis were confirmed, a reflection on possible strategies would be necessary.

Material and methods: We accessed data on clozapine prescription in Catalonia, Castile and Leon, the Basque Country and the Clinical Management Area of the Hospital 12 de Octubre (Madrid).

Results: Patients diagnosed with schizophrenia under treatment in these territories comprise around .3% of their total population; treatment with clozapine ranges between 33.0 and 57.0 per 10000 inhabitants; patients diagnosed with schizophrenia on current treatment with clozapine range between 13.7% and 18.6% of the total number of patients with this diagnosis. The coefficient of variation between centres and prescribers is often higher than 50%.

Conclusions: Although below the figures suggested as desirable in the literature, global prescribing data for clozapine in the areas we studied are not as low as the data collected in other international studies, and are in the range of countries in our environment. However, the variability in prescription is large and apparently not justified; this heterogeneity increases as we focus on smaller areas, and there is great heterogeneity at the level of individual prescription.

© 2018 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Aunque conceptualmente cuestionado¹ el síndrome psicótico que desde hace un siglo hemos venido llamando esquizofrenia sigue siendo el paradigma de la enfermedad mental². El tratamiento con fármacos antipsicóticos (AP) atenúa en parte algunas de sus manifestaciones, y se considera un ingrediente necesario de actuaciones más complejas³; aunque también se encuentra sometido a una intensa y rica reflexión⁴⁻⁷. La primera generación de AP ha sido desplazada por los denominados «antipsicóticos atípicos» (AA)⁸. A pesar de que el concepto de «atipicidad» es confuso, la diferencia de eficacia no está demostrada⁹⁻¹³, y la homogeneidad del grupo de los AA resulta insostenible¹⁴⁻¹⁸; los nuevos AP han incrementado el consumo de modo exponencial, al aceptarse nuevas indicaciones, o por su uso fuera de indicación^{19,20}.

La clozapina fue el primer AP calificado como «atípico», en base a su mecanismo de acción, no provocador de catalepsia en modelos animales, ni de efectos extrapiramidales en pacientes. Estos elementos fueron imitados en su diseño,

o al menos en su comercialización, por los AA que surgieron en su estela

Los datos de eficacia global en esquizofrenia muestran superioridad de la clozapina frente a otros AP^{13,15,21-27}; específicamente frente a la primera generación de estos fármacos^{21,14} y, en general, sobre el resto de los denominados «atípicos»^{10,18,25,28-30}. Las tasas de rehospitalización con clozapina son menores³¹⁻³⁴ y la adherencia superior a otros AP^{32,35,36}, así como el rendimiento cognitivo, nivel de actividad laboral, vida independiente y tratamiento voluntario^{37,25}. La clozapina muestra especial eficacia en ciertas situaciones diferenciadas, como el riesgo suicida en esquizofrenia³⁸⁻⁴², agresividad en psicosis⁴³ y disminución del consumo de tóxicos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia⁴⁴⁻⁴⁶. Muestra además eficacia en trastorno bipolar^{47,48} y en psicosis en pacientes parkinsonianos⁴⁹.

La ausencia de la respuesta esperable a fármacos adecuadamente administrados en tiempo y dosis es denominada actualmente «esquizofrenia resistente», y se recoge en el 18-30% de los casos⁵⁰⁻⁵⁴. Se trata de un concepto muy cuestionable por su simplificación, que se centra en los

denominados «síntomas positivos», y no considera la gradación en los niveles de respuesta⁵⁵, ni la funcionalidad^{36,56,57}. La variabilidad de criterios empleados se traduce en estimaciones de prevalencia muy distintas^{5,58}, de forma que trabajos muy recientes nos recuerdan la necesidad de estudios independientes de la industria y, por fin, con criterios de inclusión y herramientas de evaluación homogéneos⁵⁹, especialmente respecto al seguimiento^{14,60}. En este tipo de situaciones, la clozapina se muestra claramente superior a otras sustancias^{10,24,28,51,54,61-64}, con tasas de respuesta sintomática en torno al 60-70%⁶⁵ siendo la única sustancia aprobada en esta indicación⁵³.

En el actual marco de abierto cuestionamiento al uso masivo, indiscriminado e indefinido de AP^{6,5} y más allá de la simplista perspectiva descriptiva de «resistencia», cuyo sustrato neurobiológico seguimos sin conocer⁶⁶; la clozapina se propone como alternativa⁴ en los pacientes que no responden al tradicional bloqueo D2 de los AP^{67,68}, o que parecen perder eficacia con el tiempo y uso masivo, tal vez en relación con una situación de hipersensibilidad secundaria a un proceso de sobre-regulación receptoral^{69,70}.

La clozapina no está libre de riesgo, pero ha de dimensionarse adecuadamente. La rigurosa monitorización hematológica ha permitido que, con una prevalencia de agranulocitosis estimada de 1,3%^{71,72,73}, la tasa de mortalidad sea del 0,1-0,3%. La incidencia de cetoacidosis diabética oscila entre el 1,2-3,1%, y la de hipomotilidad gastrointestinal es del 4%. El interés por la miocarditis es creciente, las tasas de incidencia entre países son dispares, con una media mundial de 0,02-1%; un 7% en Australia, probablemente por el mayor rigor en la monitorización^{71,74,75}. En conjunto, la clozapina podría estar asociada con menor mortalidad global comparada con cualquier otro AP^{76,77,78}, siempre menor al riesgo de muerte por esquizofrenia³⁸.

El consumo de clozapina es menor del previsible considerando sus indicaciones⁷⁹⁻⁸¹. En concreto, la proporción de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que reciben clozapina es habitualmente inferior a los aludidos porcentajes esperables de resistencia^{79,82-88}: un 6,7% en Québec⁸⁰, un 10,2% en Dinamarca⁸⁹, un 12,7% en India, o un 11% en Hong Kong⁹⁰ como ejemplos, llegando al 23% en Inglaterra y Gales^{91,92}. En general las tasas de uso de clozapina han ido en aumento a lo largo de la pasada década^{90,93}, solo se encuentra descenso de prescripción en Colombia y en población con seguros públicos de EE. UU.⁹⁴ donde, en 1999⁸⁶ el 6,1% de los pacientes con este diagnóstico recibían clozapina, el 5,7% en 2006; el 4,9% en 2007; el 4,6% en 2008; y el 4,3% en 2009⁹⁵. En 2014 la población de EE. UU. con seguros privados era, junto con Japón, la que menores tasas de prescripción recogía (14/100.000 habitantes. y 0,6/100.000 respectivamente). La distancia con el extremo opuesto en el que se sitúan Finlandia (189,2/100.000) y Nueva Zelanda (116,3/100.000) es abrumadora⁹⁴.

La prescripción de clozapina oscila entre el 1 y el 2% del total de AP en numerosos países⁹⁶, pero la variabilidad geográfica es muy importante; así, en EE. UU. las diferencias entre estados van del 2% de Luisiana al 15,6% de Dakota del Sur^{88,97}; en Quebec, las variaciones entre regiones oscilan entre el 3,9 y el 9%⁸⁰; y en Gran Bretaña, la elevada variabilidad entre territorios del Sistema Nacional de Salud se redujo entre 2000 y 2006 drásticamente, tras la definición de guías al respecto⁹⁸ y el descenso de precio de la sustancia⁹⁹. En

un muy reciente análisis internacional, las diferencias entre los países estudiados llegan a un factor de 315 veces⁹⁴.

Las indicaciones de protocolos y guías respecto a dosis y criterios de indicación^{3,100-102} se incumplen sistemáticamente, retrasándose el inicio una media de 5 años^{84,89,103-106}, 8,9 años en varones^{35,107}. Durante ese tiempo la mayor parte de los pacientes (68%³⁵) reciben numerosos AP y combinaciones a pesar de la escasa evidencia que sostiene esta práctica^{86,103}, empeorando el pronóstico y elevando los riesgos¹⁰⁸. La prescripción no solo es escasa y tardía, también parece en ocasiones arbitraria o condicionada por factores raciales¹⁰⁹⁻¹¹¹; así, Manuel et al. encuentran en Nueva York que, sorprendentemente, el consumo de drogas se asocia a menor prescripción de clozapina, y negros e hispanos la reciben menos que blancos¹¹², tendencias exactamente replicadas en todo EE. UU.⁸⁸. La edad y el sexo también condicionan el acceso a la sustancia: jóvenes y mujeres reciben globalmente menos prescripciones de clozapina que los varones entre 40 y 59 años⁹⁴. Finalmente, la infradosificación es frecuente⁵³, y no solo en la asistencia habitual, donde raramente se individualizan las dosis mediante niveles plasmáticos, sino en los ensayos en que se compara clozapina con otros fármacos^{12,113}. A diferencia de la sucesión de aprobaciones de nuevas indicaciones para los demás AA, las indicaciones específicas de clozapina señaladas, como riesgo suicida, consumo de sustancias o agresividad, no son oficialmente aceptadas.

En conjunto los datos internacionales disponibles indican en general una baja prescripción, infradosificación y retraso en el inicio del tratamiento. No disponemos de estudios que valoren estos aspectos en población española, por lo que nos hemos planteado una primera aproximación a través de 4 muestras territoriales. Nuestra hipótesis es que, al igual que las referencias comentadas, también en nuestro país el consumo de clozapina podría ser bajo y variable. Nuestro objetivo, en caso de confirmarse la hipótesis, sería iniciar una reflexión sobre posibles estrategias a plantear.

Material y métodos

Los autores han accedido a datos de consumo de clozapina en Cataluña, Castilla y León, País Vasco y un Área de Madrid (el Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital 12 de Octubre, AGCPSM H120), con un nivel de detalle mayor en País Vasco y Madrid, donde, además del consumo en pacientes diagnosticados como esquizofrenia en un periodo temporal, se pudieron diferenciar subterritorios (provincias del País Vasco, centros de salud mental de Usera, Villaverde y Carabanchel) e incluso profesionales en el último caso. La fuente fue, en el caso de Cataluña «Salut Mental i Addiccions Resum executiu 2015, Xarxa de Salut Mental de Catalunya»; en el País Vasco «Proyecto Uso de clozapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia en la CAV», en Castilla y León y en Madrid los datos del AGCPSM H120 y servicio de Farmacia de dichos territorios.

Resultados

En la [tabla 1](#) se presentan los resultados globales.

Tabla 1 Resultados globales

		Población de referencia 2015	Pac.Dx.Esquz. atendidos	Pac.Dx.Esquz. en tto/100 hab	Ttos cloza	Ttos cloza/100.000 hab	% Pac.Dx.Esquz. con clozapina
2015 Cataluña	(ver gráf. CSMA)	6.109.571	22142	0,36	3033	49,6	13,7
2017 País Vasco	Vizcaya	1.138.852	3.122	0,27	776	68,1	16,17
	Guipúzcoa	710.699	1.910	0,26	317	44,6	12,25
	Álava	322.335	503	0,15	213	66,08	17,30
	Total	2.171.886	5.535	0,22	1306	59,59	15,24
2015 Área del H12O	Usera	132.744	512	0,38	104	78,3	20,31
	Villaverde	140.599	378	0,26	82	58,3	21,69
	Carabanchel	240.230	386	0,16	46	19,1	11,91
	Total	491.129	1.276	0,25	232	47	17,9
2016 Castilla y León	Valladolid	523.679			104	19,8	
	Segovia	155.652			33	21,2	
	León	473.604			153	32,3	
	Salamanca	335.985			114	33,9	
	Zamora	180.406			63	34,9	
	Ávila	162.514			65	39,9	
	Burgos	360.995			160	44,3	
	Palencia	164.644			75	45,5	
	Soria	90.040			42	46,6	
	Total	2.447.519			809	33	

CSMA: centros de salud mental de adultos, Cataluña; Pac.Dx.Esquz.: pacientes diagnosticados como esquizofrenia atendidos; Ttos cloza: tratamientos con clozapina.



Figura 1 Porcentaje de pacientes diagnosticados como esquizofrenia en tratamiento con clozapina en los centros de salud mental de adultos de la Red de Salud Mental de Cataluña 2015.

Cataluña

Considerando la población de referencia en Cataluña en 2015 (6.109.571 habitantes), habitantes, la tasa de diagnósticos de esquizofrenia supondría un 0,36%; y la tasa de tratamiento con clozapina un 4,9 por 10.000 habitantes.

Un 13,7% de los pacientes en tratamiento por diagnóstico de esquizofrenia en Cataluña en 2015 recibieron tratamiento con clozapina (el 11,6% mujeres, el 15% hombres), con un coeficiente de variación entre centros prescriptores superior al 50%, como se recoge en el gráfico. Se trata de un objetivo de calidad de prescripción farmacéutica de la Red de Salud Mental de Cataluña (fig. 1).

País Vasco

Considerando la población del País Vasco en 2017 (2.171.886 habitantes), las personas en tratamiento diagnosticadas como esquizofrenia fueron 5.535, lo que supone un 0,22% de la población (un 0,26% en Guipúzcoa; un 0,27% en Vizcaya y un 0,15% en Álava).

En julio de 2017 se recogían 1.306 pacientes en tratamiento con clozapina en el conjunto del País Vasco, sin especificarse diagnósticos. En conjunto, la tasa de tratamientos con clozapina en la comunidad autónoma del País Vasco sería de 59,59/100.000 habitantes, aunque su distribución no resulta homogénea, pues la tasa en Vizcaya es de 68,1 tratamientos/100.000 habitantes, en Guipúzcoa de 44,6 y en Álava de 66,08.

Si se consideran los pacientes en tratamiento por diagnósticos de esquizofrenia y el número de tratamientos con clozapina, las tasas oscilarían entre el 12,25% de pacientes en tratamiento con la sustancia en Guipúzcoa, y el 17,30% en Álava, con un 16,17% para Vizcaya, con una media de 15,24%.

Castilla y León

Hemos obtenido únicamente el número de pacientes en tratamiento con clozapina en cada provincia en 2016, deduciendo la tasa de tratamientos en función de la población que, globalmente, se sitúa en 3,30/10000 habitantes, con diferencias entre provincias (del 1,98 de Valladolid al 4,66 Soria).

Área del Hospital 12 de Octubre de Madrid

La población atendida en el conjunto del Área del H120 de Madrid era en 2015 de 491.129 habitantes, de 137.914 en

Usera, de 156.527 en Villaverde, y de 196.688 en Carabanchel; las tasas de diagnóstico de esquizofrenia supondrían el 0,25% (0,37% en Usera; 0,24% en Villaverde; 0,19% en Carabanchel) y las de tratamiento con clozapina serían de 4,7/10.000 (5,9/10.000 en Usera; 5,2/10.000 en Villaverde; 2,3/10.000 en Carabanchel)

Un 17,97% de los pacientes en tratamiento por diagnóstico de esquizofrenia en el conjunto del Área recibieron tratamiento con clozapina en 2015 (un 20,31% en Usera, un 21,69% en Villaverde, y un 11,91% en Carabanchel), como se recoge en la tabla 1.

Las dosis diaria definidas (según la norma del Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) prescritas en 2015 en el Área del H120 por parte de especialistas psiquiatras en los centros de salud mental (unidades de tratamiento extrahospitalario que asumen la práctica totalidad de los seguimientos especializados, pero no incluye por lo tanto la prescripción asumida por atención primaria), oscilaron entre las 10.239 y 20.963 en los distritos aludidos, representando entre el 11,36% y el 18,26% del total de AP indicados, como se recoge en la tabla 2.

Dentro de un mismo centro la diferencia en las prescripciones entre facultativos que atienden perfiles de pacientes similares fueron también notables (fig. 2):

Discusión

Los datos globales de prescripción de clozapina en los territorios estudiados no son tan bajos como los recogidos en otros trabajos internacionales, y se sitúan en el rango de países de nuestro entorno. Sin embargo, la variabilidad en la prescripción es muy importante y aumenta a medida que analizamos zonas menores, hasta llegar a una gran heterogeneidad de la prescripción individual.

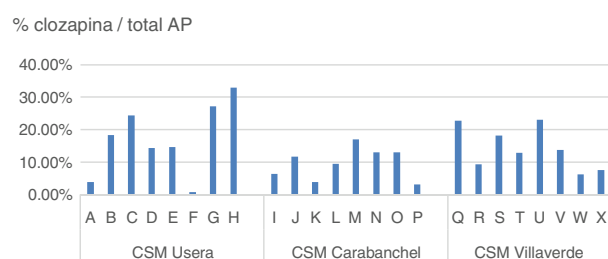
Como señalábamos, entre el 18 y el 30% de los pacientes diagnosticados como esquizofrenia cumplirían los criterios de resistencia habitualmente empleados, y serían candidatos a recibir clozapina. De ellos el 60-70% respondería a al fármaco, por lo que deberíamos encontrar unas tasas mínimas del 20% de los pacientes en tratamiento por ese diagnóstico, recibiendo clozapina ¹⁴.

Sin llegar a ese mínimo, los datos globales se aproximan en el H120 (17,9%); en menor medida en País Vasco (15,24%) y Cataluña (13,7%). Se trata de niveles por encima de buen número de países aludidos, aunque alejados de los datos británicos o neocelandeses. Pero estas cifras varían notablemente cuando observamos territorios menores: las 3 provincias vascas oscilan entre el 17,30% y 16,17% de Álava y Vizcaya y el 12,25% de Guipúzcoa; variaciones

Tabla 2 Dosis diarias definidas de antipsicóticos prescritas en los centros de salud mental del AGCPSM H120

Unidad funcional	DDD clozapina	DDD AP	% Clozapina/Total AP
CSM-Usera	20.963	114.779	18,26
CSM-Villaverde	17.223	95.158	18,10
CSM-Carabanchel	11.598	109.572	10,58
Suma actividad no hospitalaria	49.794	319.5010	15,64

AGCPSM H120: Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital 12 de Octubre, AP: antipsicóticos; CSM: centro de salud mental; DDD: dosis diarias definidas.

**Figura 2** Prescripciones por facultativos en los centros de salud mental (CSM) de Usera, Carabanchel y Villaverde.

muy similares a los 3 distritos del H120: del 21,69% de Villaverde o el 20,31% de Usera, al 11,91% de Carabanchel. En Cataluña las diferencias entre centros de salud mental de adultos llegan a oscilar entre un 0,0% y un 33,5%.

La llamativa variabilidad entre nuestros territorios, sin grandes diferencias sociodemográficas, con una normativa en uso de clozapina común, y con una proporción de pacientes en tratamiento por diagnóstico de esquizofrenia no muy diferentes (entre el 0,22% y el 0,36%; menores de la prevalencia esperable teórica de 0,5-0,7%¹¹⁵) se confirma si, en lugar de pacientes en tratamiento, estudiamos las prescripciones. Globalmente, nuestras tasas de tratamientos con clozapina/100.000 habitantes oscilan entre 33 y 59/100.000 habitantes, en el rango de países como Francia (43,1), Italia (41,8), Dinamarca (58,3) o Noruega (50,1); pero lejos de Nueva Zelanda (116,3) u Holanda (103,1); y muy lejos de los estándares teóricos (200/100.000 habitantes)⁹⁴.

Pero, a medida que analizamos las prescripciones en territorios menores, la variabilidad aumenta. Así, en Castilla y León las diferencias entre provincias van del 19,8 al 46,6/100.000 habitantes; en el País Vasco, del 44,6 al 68,1/100.000 habitantes. La proporción de tratamientos de clozapina (dosis diaria definidas) frente al total de AP que encontramos en los distritos del H120 pasa del 18,26% o el 18,10% de Usera y Villaverde al 10,58% de Carabanchel; y cuando analizamos la prescripción por facultativos diferentes, contando con perfiles de consulta similares y población homogénea en número y calidad, las diferencias entre ellos llegan a oscilar entre el 0,88% y el 33,03% en un mismo centro.

La variabilidad en la práctica no es una situación exclusiva de la psiquiatría^{116,117}, ni afecta solo a la prescripción farmacológica¹¹⁸. En ocasiones, las circunstancias económicas, sociales y culturales pueden condicionar esa variabilidad; así encontramos el importante cambio en la prescripción de clozapina en Inglaterra tras disponer de genéricos más económicos⁹⁹, o el descenso de uso en China

que, aunque sigue siendo elevado por su menor precio y diferente regulación de uso¹¹⁹, está disminuyendo en las provincias más desarrolladas y en familias con mayor nivel económico^{120,121}. En EE. UU. el uso de clozapina en pacientes con seguros privados es escaso frente al sistema público; probablemente por la escasa proporción de pacientes susceptibles de ser tratados con clozapina, que trabajan y por lo tanto que disfruten de seguros privados⁹⁴. Consideramos que, en nuestro caso, aunque hemos estudiado territorios con indudables diferencias socioculturales y económicas, el peso de estos factores no explica la variabilidad; especialmente si observamos que las diferencias mayores se encuentran en los menores territorios, como los centros de salud mental de adultos de Cataluña; e incluso entre prescriptores de un mismo distrito en el caso del H120.

Aunque tampoco explica nuestros datos, la heterogeneidad es también llamativa en las normas que regulan el uso de la sustancia en distintos países, y se propone como causa de las diferencias. Es variable la autorización al médico general para prescribirla, la disponibilidad de formulaciones no orales, su suministro en farmacias normales, la dosis máxima permitida, la definición de «esquizofrenia resistente» que autoriza su empleo, o las indicaciones aceptadas fuera de esquizofrenia resistente, entre otros muchos aspectos. La mayor parte de estas diferencias no tienen una clara justificación clínica y suponen una notable inequidad en el acceso al fármaco. Pero, aunque parece probable que las normas restrictivas disuadan a clínicos y pacientes de utilizar el tratamiento, al menos con regulaciones tan extremas como Japón (que presenta 0,6 tratamientos/100.000 habitantes)⁹⁴, no hay datos objetivos sobre el efecto de las distintas regulaciones en el consumo¹²², y no puede considerarse el factor esencial, como ilustra el caso de Colombia, sin restricción de uso por indicaciones y sin exigencia de control hematológico, pero con prescripciones modestas⁹⁴.

Como marco general de nuestra prescripción, el mercado de los AP cambia radicalmente a partir de los 90, con la irrupción de nuevas sustancias diseñadas bajo su influencia⁵⁵ sin sus riesgos¹²³, y que se ofrecen de entrada tan eficaces como clozapina. Los nuevos AP han desplazado del mercado a sus antecesores a pesar de su mayor precio¹²⁴⁻¹²⁷, con campañas de comercialización agresivas frente al escaso interés económico de clozapina⁸⁸, aspectos que podrían complementar la explicación de esta variabilidad de prescripción¹¹¹.

Pero, aunque menos definidos que los anteriores, los factores más frecuentemente relacionados con la variabilidad de uso son tan groseros como la tradición en el uso de un tratamiento en determinado territorio, y las diferencias en criterio y conocimientos de los prescriptores^{88,95}. En nuestro

caso, la relativa homogeneidad social de los territorios estudiados, la identidad de marco normativo, y el aumento de las diferencias a medida que nos acercamos al nivel individual de prescriptor, nos hacen pensar que estos son los ingredientes que más influyen en los hallazgos.

Hasta la fecha, se han realizado pocas investigaciones empíricas sobre las razones de la infraprescripción de clozapina por los psiquiatras¹²⁸. Los argumentos habitualmente esgrimidos son las complicaciones que las normas imponen, la falta de capacitación para su manejo, y el temor a los efectos secundarios de médicos y pacientes o familias¹²⁹. La percepción de riesgo en los médicos es desmesurada¹¹⁴, y paralela a la falta de conocimiento sobre su uso^{130,131}.

En los últimos años se han puesto en marcha diversas iniciativas de las administraciones de algunos países, que proponen un uso de clozapina ajustado al volumen de pacientes que, con un balance riesgo-beneficio apropiado, podrían beneficiarse del tratamiento⁹⁵. Estas acciones parecen influir decisivamente en la prescripción: así, en Holanda se puso en marcha en 2004 el Dutch Clozapine Collaboration Group (DCCG), promoviendo una guía y otras acciones entre profesionales y pacientes; en 2014 se había logrado un incremento del 56% de tratamientos con clozapina¹¹⁴. En Nueva Zelanda entre 2000 y 2004 el uso de clozapina en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se incrementó del 21% al 32,8%^{10,15,31}. En 2010 se puso en marcha en el estado de Nueva York la «Best Practices Initiative—Clozapine», que desarrolló acciones facilitadoras para los prescriptores, y herramientas de ayuda en la elección para los pacientes, en el marco de un modelo de decisión compartida. Las nuevas prescripciones se incrementaron en un 40% entre 2009 y 2013¹³².

La definición de un marco de conocimiento claro es la base necesaria pero no suficiente; los enfoques puramente didácticos tienen poco impacto en el comportamiento del médico¹³³, e incluso se plantea el riesgo de que las guías actúen como un freno más¹²². Es preciso plantear acciones en todos los niveles de la atención, implicando a los equipos de salud mental y de salud en general, responsables políticos y pacientes y familiares^{28,134} con apoyo administrativo^{135–137}; en modelos de cuidados integrados con sistemas definidos de coordinación de cuidados y apoyo a la implementación del tratamiento. La creación de dispositivos específicos¹³¹ es controvertida. Respecto a la normativa, a pesar de ser extraordinariamente restrictiva no llega a cumplirse, y varía sin fundamento sólido en distintos países. Es preciso generar una iniciativa que dé coherencia a las regulaciones¹²² y asegurar su cumplimiento.

Parece pues de interés establecer programas educativos para los profesionales, pero también para pacientes y familiares; siempre en el marco de modelos cuidados integrados, decisión compartida, coordinación de cuidados y apoyo a la decisión e implementación^{131,138}. En esta línea se ha desarrollado en el AGCPM H120 a lo largo de 2016, una iniciativa que pretende un uso apropiado de clozapina. La primera etapa ha consistido, en paralelo al presente análisis de la situación de prescripción, en el desarrollo de una guía práctica de uso de clozapina ajustada a nuestro medio, difundida en varias acciones entre todos los profesionales del Área. Se ha organizado asimismo un sistema centralizado y homogéneo de recogida de protocolos hematológicos accesibles desde cualquier punto de la red, incluido urgencias.

En una segunda fase se plantea la difusión en atención primaria y de modo individualizado entre pacientes y familiares mediante material específico. Se estudiarán los efectos de estas acciones sobre la prescripción.

Limitaciones

Como hemos señalado, este trabajo únicamente pretende ser una primera acción movilizadora de otros estudios cuantitativos más amplios y homogéneos; y de acciones para una correcta prescripción en su caso. Aunque consideramos que las conclusiones principales sobre uso global y variabilidad son válidas, las fuentes de datos son heterogéneas en algunos aspectos: las fechas de recogida son diferentes; Cataluña y País Vasco recogen datos de prescripción en pacientes diagnosticados de esquizofrenia mientras que, aunque probablemente el grueso de las prescripciones sean en ese diagnóstico, el H120 no lo especifica. Asimismo, los datos de prescripción de País Vasco y H120 se refieren a actividad no hospitalaria; Cataluña nos ofrece datos globales. A diferencia del País Vasco, los datos de prescripción de Cataluña y H120 se refieren atención especializada, sin contar con las prescripciones asumidas por los médicos de familia en cada territorio. Los datos de Castilla y León se refieren únicamente a prescripciones, sin considerar diagnóstico. Nos proponemos resolver estas diferencias en próximos y más amplios trabajos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación pública o privada.

Conflicto de intereses

El Dr. Bernardo ha sido consultor o ha recibido honorarios o fondos de investigación de ABBiotics, Adamed, Eli Lilly, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lundbeck, CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio Economía y Competitividad, Ministerio de Educación Cultura y Deporte, 7th Framework Program of the European Union, Foundation Group for Research in Schizophrenia (EGRIS).

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jiménez Arriero y Dr. Francisco Rivas sus facilidades e impulso en la coordinación de intereses; al Dr. Oscar Pinar del Servicio de Farmacia del H 12 de Octubre, y los Dres. Luis Agüera y Javier Rodríguez su esfuerzo en la obtención de datos.

Bibliografía

1. Van Os J. "Schizophrenia" does not exist. *BMJ*. 2016;352:i375. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i375>.
2. Berrios GE, Fuentenebro de Diego F. *Delirio : historia. Clínica. Metateoría*. Madrid: Trotta; 1996.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline [publicado 12 Feb 2014];

- consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: nice.org.uk/guidance/cg178.
4. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, Van Os J, Nardentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 2016;209:361–5, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.116182683>.
 5. Inchauste JA, Eizaguirre AV. Uso de antipsicóticos en la psicosis. Alcance, limitaciones y alternativas. *Rev la Asoc Española Neuropsiquiatría*. 2017. Cuaderno T:1-63.
 6. McGorry P, Alvarez-jimenez M, Killackey E, Alvarez-Jiménez M. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: Less is more. *JAMA Psychiatry*. 2013;8–10, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4024.3>.
 7. Wunderink L, Nieboer R, Nienhuis F, Sytema S, Wiersma D. Long-term outcome following early dose-reduction of antipsychotics in remitted first episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2015.
 8. Prah P, Petersen I, Nazareth I, Walters K, Osborn D. National changes in oral antipsychotic treatment for people with schizophrenia in primary care between 1998 and 2007 in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:161–9, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2213>.
 9. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321:1371–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7273.1371>.
 10. Jones PB, Barnes E, Davies TR, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1079–89, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>.
 11. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: An open randomised clinical trial. *Lancet* (London, England). 2008;371:1085–97, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60486-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9).
 12. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553–64, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.553>.
 13. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X).
 14. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:199–210, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>.
 15. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166:152–63, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030368>.
 16. Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: Can we resolve the conflict? *Psychol Med*. 2009;39:1591–602, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291709005455>.
 17. Naber D, Lambert M. The F CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia: Results and implications for clinicians. *CNS Drugs*. 2009;23:649–59, <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200923080-00002>.
 18. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
 19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN ESPAÑA (1992-2006) [consultado 28 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antipsicoticos.pdf>
 20. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv*. 2009;60:1175–81, <http://dx.doi.org/10.1176/ps.2009.60.9.1175>.
 21. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 1999;156:990–9, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.156.7.990>.
 22. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;CD000966, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000966>.
 23. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* [Internet]. 2002;56:1–10.
 24. 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, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.600>.
 25. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;CD006633, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006633.pub2>.
 26. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: Evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013;18:82–9, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852912000806>.
 27. Kane JM, Correll CU. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:187–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2966>.
 28. Davis D, Evans M, Jadad A, Perrier L, Rath D, Ryan D, et al. The case for knowledge translation: Shortening the journey from evidence to effect. *Br Med J*. 2003;327:33–5, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7405.33>.
 29. Murray RM, Kerwin R, Taylor D, et al. SW Lewis, L Davies, PB Jones, TRE Barnes, RM Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii-iv, ix-xi, 1-165.
 30. Lobos CA, Komossa K, Rummel-kluge C, Hunger H, Europe PMC. Funders Group Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. 2014:1–281, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006633.pub2.Clozapine>.
 31. Rose D, Fleischmann P, Wykes T. Consumers' views of electroconvulsive therapy: A qualitative analysis. *J Ment Heal*. 2004;13:285–93, <http://dx.doi.org/10.1080/09638230410001700916>.
 32. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after

- first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: Observational follow-up study. *BMJ*. 2006;333:224, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38881.382755.2F>.
33. 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, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081224>.
34. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA psychiatry*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>.
35. Alessi-Severini S, le Dorze JA, Nguyen D, Honcharik P, Eleff M. Clozapine prescribing in a Canadian outpatient population. *PLoS One*. 2013;8:8–11, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083539>.
36. Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T, et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: Results after one year. *Schizophr Res*. 2013;149:156–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.003>.
37. Wheeler a, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: How good does it get? *J Psychopharmacol*. 2009;23:957–65, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108093588>.
38. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* [Internet]. 1997;8:671–7.
39. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2003;182:505–8.
40. Meltzer HY, Baldessarini RJ. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003;64:1122–9.
41. Alphas L, Anand R, Islam MZ, Meltzer HY, Kane JM, Krishnan R, et al. The international suicide prevention trial (interSePT): rationale and design of a trial comparing the relative ability of clozapine and olanzapine to reduce suicidal behavior in schizophrenia and schizoaffective patients. *Schizophr Bull* [Internet]. 2004;30:577–86.
42. FDA. "Clozaril" Prescribing information [consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019758s062lbl.pdf.
43. Krakowski M, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:622–9, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.622>.
44. Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 1999;6:287–96.
45. San L, Arranz B, Martínez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res*. 2007;13:230–43, <http://dx.doi.org/10.1159/000104886>.
46. Marín-Mayor M, López-Álvarez J, Francisco López-Muñoz GR. Clozapine use in dual diagnosis patients. *J Clin Med Res Updat*. 2014;1:11–20.
47. Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, Burtea V, Kane JM, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:168–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.020>.
48. Nielsen J, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: Results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord*. 2012;14:863–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12018>.
49. Fernandez HH, Donnelly EM, Friedman JH. Long-term outcome of clozapine use for psychosis in parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2004;19:831–3, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20051>.
50. Lieberman JA. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1999;60 Suppl 1:9–12.
51. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158:518–26, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.518>.
52. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2001;50:898–911.
53. Farooq S, Taylor M. Clozapine: Dangerous orphan or neglected friend? *Br J Psychiatry*. 2011;198:247–9, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.110.088690>.
54. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2016;173:166–73, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030332>.
55. Weiden PJ. How many treatments before clozapine? Medication choices across the spectrum of treatment resistance in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e594–6, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16com10797>.
56. Sanz Fuentenebro FJ, Artaloytia Usobiaga JF, Molina Rodríguez V, Palomo Álvarez T. Esquizofrenia "resistente". Conceptos confusos y tratamientos esperanzadores. *Psiquiatr Biol*. 2001;8:11–8.
57. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res*. 2012;197:1–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.013>.
58. Schooler NR, Marder SR, Chengappa KNR, Petrides G, Ames D, Wirshing WC, et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: A 6-month randomized double-blind comparison. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:628–34, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13m08351>.
59. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174:216–29, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>.
60. 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;209:385–92, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>.
61. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ, Okasha A, Singh B, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;100:20–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.033>.
62. Wehmeier PM, Kluge M, Schneider E, Schacht A, Wagner T, Schreiber W. Quality of life and subjective well-being during treatment with antipsychotics in out-patients

- with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007;31:703–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.01.004>.
63. Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2014;29:1–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.08.001>.
 64. Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, et al. Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: A real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134:374–84, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12621>.
 65. Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1439–44, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.09m05785yel>.
 66. Gillespie AL, Samanait R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2017;17:12, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>.
 67. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:1203–10, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>.
 68. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry*. 2014;75:e11–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.011>.
 69. Oda Y, Kanahara N, Iyo M. Alterations of dopamine D2 receptors and related receptor-interacting proteins in schizophrenia: The pivotal position of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2015;16:30144–63, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms161226228>.
 70. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, Takase M, Kimura H, Watanabe H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Res*. 2015;227:278–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.021>.
 71. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. A guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016, <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.SACI.070816>.
 72. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.11.003>.
 73. Capllonch A, de Pablo S, de la Torre A, Morales I. Increase in white cell and neutrophil counts during the first eighteen weeks of treatment with clozapine in patients admitted to a long-term psychiatric care inpatient unit. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.03.005>.
 74. Cohen D, Bogers JPAM, van Dijk D, Bakker B, Schulte PFJ. Beyond white blood cell monitoring: Screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1307–12, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.11r06977>.
 75. Bak M. Monitoring clozapine adverse effects calls for the integration of protocol and good clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1313–4, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12com07964>.
 76. Tiihonen J, Lönqvist 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X).
 77. Crump C, Ioannidis JPA, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Mortality in persons with mental disorders is substantially overestimated using inpatient psychiatric diagnoses. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1298–303, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.034>.
 78. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, et al. The effect of clozapine on premature mortality: An assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull*. 2015;41:644–55, <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu120>.
 79. Kelly DL, Wehring HJ, Vyas G. Current status of clozapine in the United States. *Shanghai Arch psychiatry*. 2012;24:110–3, <http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2012.02.007>.
 80. Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, et al. Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Québec. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013;7:33–41, <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.LAWY.012513>.
 81. Gören JL, Meterko M, Williams S, Young GJ, Baker E, Chou CH, et al. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2013;64:527–33, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.002022012>.
 82. Fayek M, Flowers C, Signorelli D, Simpson G. Underuse of evidence-based treatments in psychiatry. *Psychiatr Serv*. 2003;54:1453–4, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.54.11.1453>.
 83. Conley RR, Kelly DL, Lambert TJ, Love RC. Comparison of clozapine use in Maryland and in Victoria, Australia. *Psychiatr Serv*. 2005;56:320–3, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.56.3.320>.
 84. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: A case note review. *J Clin Psychiatry [Internet]*. 2003;64:30–4.
 85. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration-New York metropolitan region. *Schizophr Bull*. 2002;28:31–42.
 86. Moore TA, Covell NH, Essock SM, Miller AL. Real-world antipsychotic treatment practices. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30:401–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.008>.
 87. Joobar R, Boksa P. Clozapine: A distinct, poorly understood and under-used molecule. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35:147–9, <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.100055>.
 88. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatr Serv*. 2014;65:186–92, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201300180>.
 89. Nielsen J, Røge R, Schjerning O, Sørensen HJ, Taylor D. Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:818–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.003>.
 90. Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EHM, He YL, Ungvari GS, et al. Clozapine use in schizophrenia: Findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies from 2001 to 2009. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:968–75, <http://dx.doi.org/10.3109/00048674.2011.607426>.
 91. Mortimer AM, Singh P, Shepherd CJ, Puthirayackal J. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4:49–55, <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.4.1.4>.
 92. Patel MX, Bishara D, Jayakumar S, Zalewska K, Shiers D, Crawford MJ, et al. Quality of prescribing for schizophrenia: evidence from a national audit in England

- and Wales. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:499–509, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.014>.
93. Grover S, Balachander S, Chakrabarti S, Avasthi A. Prescription practices and attitude of psychiatrists towards clozapine: A survey of psychiatrists from India. *Asian J Psychiatr*. 2015;18:57–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2015.09.013>.
94. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: A study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;1–15, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12742>.
95. Ölfson M, Gerhard T, Crystal S, Stroup TS. Clozapine for schizophrenia: State variation in evidence-based practice. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2016;67:152. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522679>
96. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: A review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry*. 2014;14:102, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-14-102>.
97. Ölfson M, Gerhard T, Crystal S, Stroup TS. Clozapine for schizophrenia: State variation in evidence-based practice. *Psychiatr Serv*. 2016;67:152, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201500324>.
98. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Schizophrenia Clinical guideline [CG1] Published date: December 2002 [consultado 29 Mar 2018]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg1>.
99. Downs J, Zinkler M. Clozapine: National review of postcode prescribing. *Psychiatr Bull*. 2007;31:384–7, <http://dx.doi.org/10.1192/pb.bp.106.013144>.
100. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp130>.
101. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:135–49, <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S12769>.
102. Stahl SM. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:97–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2013.01.001>.
103. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. *Ann Pharmacother*. 2008;42:852–60, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1K662>.
104. 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. *Br J Psychiatry*. 2012;201:481–5, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105833>.
105. Royal College of Psychiatrists. Report of the Second Round of the National Audit of Schizophrenia (NAS). 2014 [consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/FINAL_report_for_the_second_round_of_the_National_Audit_of_Schizophrenia_-_8.10.14v2.pdf.
106. Tang C, Subramaniam M, Tat Ng B, Abidin E, Yin Poon L, Verma SK. Clozapine use in first-episode psychosis: The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP) perspective. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e1447–53, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.15m10063>.
107. Trinczek E, Heinzl-Gutenbrunner M, Haberhausen M, Bachmann CJ. Time to initiation of clozapine treatment in children and adolescents with early-onset schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49:254–9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-116947>.
108. Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30:290–5, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000086>.
109. Mallinger JB, Fisher SG, Brown T, Lambert J. Racial disparities in the use of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2006;57:133–6, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.57.1.133>.
110. Copeland LA, Zeber JE, Valenstein M, Blow FC. Racial disparity in the use of atypical antipsychotic medications among veterans. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1817–22, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1817>.
111. Kelly DL, Dixon LB, Kreyenbuhl JA, Medoff D, Lehman AF, Love RC, et al. Clozapine utilization and outcomes by race in a public mental health system: 1994–2000. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1404–11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17017827>.
112. Manuel JL, Essock SM, Wu Y, Pangilinan M, Stroup S. Factors associated with initiation on clozapine and on other antipsychotics among Medicaid enrollees. *Psychiatr Serv*. 2012;63:1146–9, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201100435>.
113. Iglesias García C, Iglesias Alonso A, Bobes J. Concentrations in plasma clozapine levels in schizophrenic and schizoaffective patients. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:192–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.002>.
114. Bogers JPAM, Schulte PFJ, van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Clozapine underutilization in the treatment of schizophrenia. How can clozapine prescription rates be improved? *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36:109–11, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000478>.
115. Simeone JC, Ward AJ, Rotella P, Collins J, Windisch R. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: A systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 2015;15:193, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-015-0578-7>.
116. Chen B, Fan VY, Chou Y-J, Kuo C-C. Costs of care at the end of life among elderly patients with chronic kidney disease: Patterns and predictors in a nationwide cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18:36, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0456-2>.
117. Roberts RM, Bartoces M, Thompson SE, Hicks LA. Antibiotic prescribing by general dentists in the United States, 2013. *J Am Dent Assoc*. 2017;148:172–8.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2016.11.020>.
118. Sanz-Fuentenebro J, Vera I, Verdura E, Urretavizcaya M, Martínez-Amorós E, Soria V, et al. Pattern of electroconvulsive therapy use in Spain: Proposals for an optimal practice and equitable access. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.12.003>.
119. Xiang Y-T, Weng Y-Z, Leung C-M, Tang W-K, Ungvari GS. Clinical correlates of clozapine prescription for schizophrenia in China. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:17–25, <http://dx.doi.org/10.1002/hup.821>.
120. Si TM, Zhang YS, Shu L, Li QK, Liu XH, Mei QY, et al. Use of clozapine for the treatment of schizophrenia: Findings of the 2006 research on the China psychotropic prescription studies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10:99–104, <http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2012.10.2.99>.
121. Li Q, Xiang YT, Su YA, et al. Clozapine in schizophrenia and its association with treatment satisfaction and quality of life: Findings of the three national surveys on use of psychotropic medications in China (2002–2012). *Schizophr Res*. 2015;168:523–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.048>.
122. Nielsen J, Young C, Ifteni P, Kishimoto T, Xiang YT, Schulte PFJ, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs*. 2016;30:149–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-016-0311-1>.
123. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: An overview. *J Clin Psychiatry*. 2011;72 Suppl 1:4–8, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.10075su1.01>.

124. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Kozyrskyj A, Sareen J, Enns MW. Utilization and costs of antipsychotic agents: a Canadian population-based study, 1996-2006. *Psychiatr Serv.* 2008;59:547-53, <http://dx.doi.org/10.1176/ps.2008.59.5.547>.
125. Pringsheim T, Lam D, Tano DS, Patten SB. The pharmacoepidemiology of antipsychotics for adults with schizophrenia in Canada, 2005 to 2009. *Can J Psychiatry.* 2011;56:630-4, <http://dx.doi.org/10.1177/070674371105601009>.
126. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:177-84, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2082>.
127. Trifirò G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: A population-based study during the years 1999-2002. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:47-53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-004-0868-3>.
128. O'Brien A. Starting clozapine in the community: A UK perspective. *CNS Drugs* [Internet]. 2004;18:845-52.
129. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol.* 2010;24:965-71, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108100320>.
130. Patel MX. Clinician hesitation prior to clozapine initiation: Is it justifiable? *Br J Psychiatry.* 2012;201:425-7, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.112.114777>.
131. Tungaraza TE, Farooq S. Clozapine prescribing in the UK: Views and experience of consultant psychiatrists. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015;5:88-96, <http://dx.doi.org/10.1177/2045125314566808>.
132. Carruthers J, Radigan M, Erlich MD, Gu G, Wang R, Frimpong EY, et al. An initiative to improve clozapine prescribing in New York State. *Psychiatr Serv.* 2016;67:369-71, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201500493>.
133. Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* [Internet]. 1999;282:867-74.
134. Moreno EM, Moriana JA. Estrategias para la implementación de guías clínicas de trastornos comunes de salud mental. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016;9:51-62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.09.001>.
135. Phanthunane P, Vos T, Whiteford H, Bertram M. Cost-effectiveness of pharmacological and psychosocial interventions for schizophrenia. *Cost Eff Resour Alloc.* 2011;9:6, <http://dx.doi.org/10.1186/1478-7547-9-6>.
136. Attard A, Taylor DM. Comparative effectiveness of atypical antipsychotics in schizophrenia: What have real-world trials taught us? *CNS Drugs.* 2012;26:491-508, <http://dx.doi.org/10.2165/11632020-000000000-00000>.
137. Williams T, Purvis TL. Development of an outpatient pharmacist-managed clozapine clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:1192-5, <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp110461>.
138. Freudenreich O, Henderson DC, Sanders KM, Goff DC. Training in a clozapine clinic for psychiatry residents: a plea and suggestions for implementation. *Acad Psychiatry.* 2013;37:27-30, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ap.11090159>.