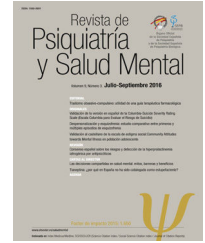




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Clozapina en pacientes con trastorno esquizoafectivo: una revisión sistemática



Diana Rey Souto^{a,*}, Justo Pinzón Espinosa^b, Eduard Vieta^{b,c,d}
y Antoni Benabarre Hernández^{b,c,d}

^a Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Santa María, Lleida, España

^b Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona, España

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

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

Recibido el 30 de junio de 2019; aceptado el 16 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 7 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Clozapina;
Esquizoafectivo;
Eficacia;
Antipsicóticos

Resumen El trastorno esquizoafectivo se define por la presentación de síntomas psicóticos y clínica afectiva, aun cuando se considera una entidad nosológica controvertida, con dificultad para consensuar definiciones o criterios diagnósticos. Dadas las dificultades conceptuales, ha sido un reto el estudio de medidas terapéuticas eficaces y su publicación en la literatura científica, extrapolándose generalmente las recomendaciones clínicas de aquellas generadas para poblaciones mixtas con esquizofrenia o trastorno bipolar. El presente estudio intentó buscar y resumir de forma sistemática la evidencia publicada hasta la fecha sobre el uso de clozapina en pacientes con trastorno esquizoafectivo. Se identificaron siete estudios en total, heterogéneos en cuanto a diseño y metodología, siendo las muestras siempre mezclas de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar. Se resumió la evidencia en una tabla y se realizó un resumen narrativo sobre los hallazgos, sugiriendo que la clozapina podría ser un tratamiento eficaz para los síntomas tanto afectivos como psicóticos, indistintamente de una fase aguda o de mantenimiento.

© 2020 SEP y SEPBB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Clozapine;
Schizoaffective;
Efficacy;
Antipsychotics

Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review

Abstract Schizoaffective disorder is defined by the appearance of positive psychotic symptomatology as well as affective features, even when it is considered a controversial nosologic entity, proving difficult to accord on its definition or diagnostic criteria. Due to these conceptual differences, it has been a challenge to study effective therapeutic measures and, consequently, the availability of data in the current literature, resulting in the extrapolation of clinical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drey@gss.cat (D. Rey Souto).

guidelines and recommendations initially established for patients with schizophrenia or bipolar disorder. The current study aimed to systematically search and summarize the published evidence to date about the use of clozapine in patients with schizoaffective disorder. Seven studies were identified, that are heterogeneous on their designs and methodology, including samples of patients mixed with bipolar or schizophrenic disorders. The evidence was summarized both in a table and a narrative fashion, suggesting that clozapine may be an effective treatment for both psychotic and affective symptoms, indistinctively of an acute or maintenance phase.

© 2020 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno esquizoafectivo se define por la presencia de síntomas psicóticos prototípicos de esquizofrenia y clínica afectiva en forma de episodios maníacos o depresivos. Su prevalencia se sitúa entre el 0,2 y el 1,1%^{1,2}, llegándose a estimar en algunas muestras poblacionales un porcentaje del 0,32% frente a un 0,87% para la esquizofrenia o 0,24% para el trastorno bipolar³. Entidad nosológica controvertida, frontera entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar, su delimitación categorial ha supuesto un constante reto desde la aparición del término «esquizoafectivo» en 1933⁴. La evolución que ha seguido, desde su consideración inicial como subtipo de esquizofrenia, hasta establecerse como categoría independiente en los últimos años, viene marcada por la falta de consenso y las variaciones en su definición a lo largo del tiempo^{5,6}. Su fiabilidad clínica ha sido frecuentemente cuestionada pese a permanecer como entidad diferenciada en posteriores clasificaciones⁷⁻⁹. Esta inestabilidad conceptual se traduce en un importante retraso en la evidencia sobre aspectos claves como la estrategia terapéutica a seguir con estos pacientes. Las recomendaciones clínicas actuales se basan en datos que provienen, en su mayoría, de estudios observacionales y análisis de subgrupos de grandes ensayos en esquizofrenia o extrapolaciones de muestras de pacientes bipolares o esquizofrénicos¹⁰.

En la práctica clínica habitual el abordaje farmacológico aceptado y más ampliamente utilizado en el trastorno esquizoafectivo se basa en la combinación de estabilizadores del ánimo y antipsicóticos, así como antidepresivos en algunos subtipos^{11,12}. De forma contraria a los estabilizadores del ánimo, los antipsicóticos de segunda generación son los fármacos más estudiados tanto en episodios agudos como a largo plazo en este diagnóstico^{13,14}. Risperidona y paliperidona presentan la evidencia más sólida hasta el momento¹⁵⁻²⁰. Es por este motivo por lo que se proponen como tratamiento de primera línea, aunque la evidencia continúa siendo muy limitada^{21,22}. La clozapina, considerado el primer antipsicótico atípico o de segunda generación en base a su antagonismo 5HT_{2A}, presenta un perfil farmacológico diferencial con una afinidad débil por los receptores D₂, D₁ y mayor por D₄, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇. Se conoce clásicamente por su superioridad frente a otros antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia²³⁻²⁶, especialmente en aquellos que presentan síntomas psicóticos

resistentes, siendo el estándar de eficacia en no respondedores a ensayos con otros tratamientos²⁷⁻³¹. Existe una evidencia clara sobre su papel en la disminución de conductas suicidas tanto en pacientes esquizofrénicos como esquizoafectivos³²⁻³⁴ así como en la reducción de conductas agresivas³⁵. Aunque con resultados más controvertidos parece tener una mayor ventaja en relación con síntomas negativos, rendimiento cognitivo y funcionamiento global que otras moléculas de su clase^{23,36}. Además, en los últimos años existe una creciente evidencia de su efecto sobre síntomas afectivos³⁷⁻³⁹, principalmente en episodios de manía^{40,41}, planteándose su utilidad en pacientes bipolares⁴²⁻⁴⁶; sin embargo, la evidencia para su uso no está bien establecida.

Pese a las múltiples indicaciones y un reconocido perfil de eficacia sabemos que la clozapina está, en general y en consonancia con los datos internacionales, infrautilizada en nuestro medio⁴⁷⁻⁴⁹. Existe además una dilación importante en el inicio de la prescripción utilizando como alternativa en muchos casos la polifarmacia antipsicótica^{48,49}. El riesgo de desarrollar efectos secundarios graves, principalmente agranulocitosis y miocarditis, así como otros que pueden impedir una adecuada tolerabilidad, como el aumento de peso o el síndrome metabólico, parecen explicar este uso relegado frente a otras opciones disponibles.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura y resumir la evidencia actual disponible sobre la eficacia de la clozapina en pacientes con trastorno esquizoafectivo.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA⁵⁰ para identificar publicaciones que evaluaran la eficacia de la clozapina en pacientes con trastorno esquizoafectivo.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Los estudios se identificaron mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas. Se emplearon tres bases: MEDLINE, EMBASE y PsycINFO. Se incluyeron todos los estudios publicados entre 1980 y 2017. Se realizó una búsqueda de actualización final hasta junio de 2018. La estrategia

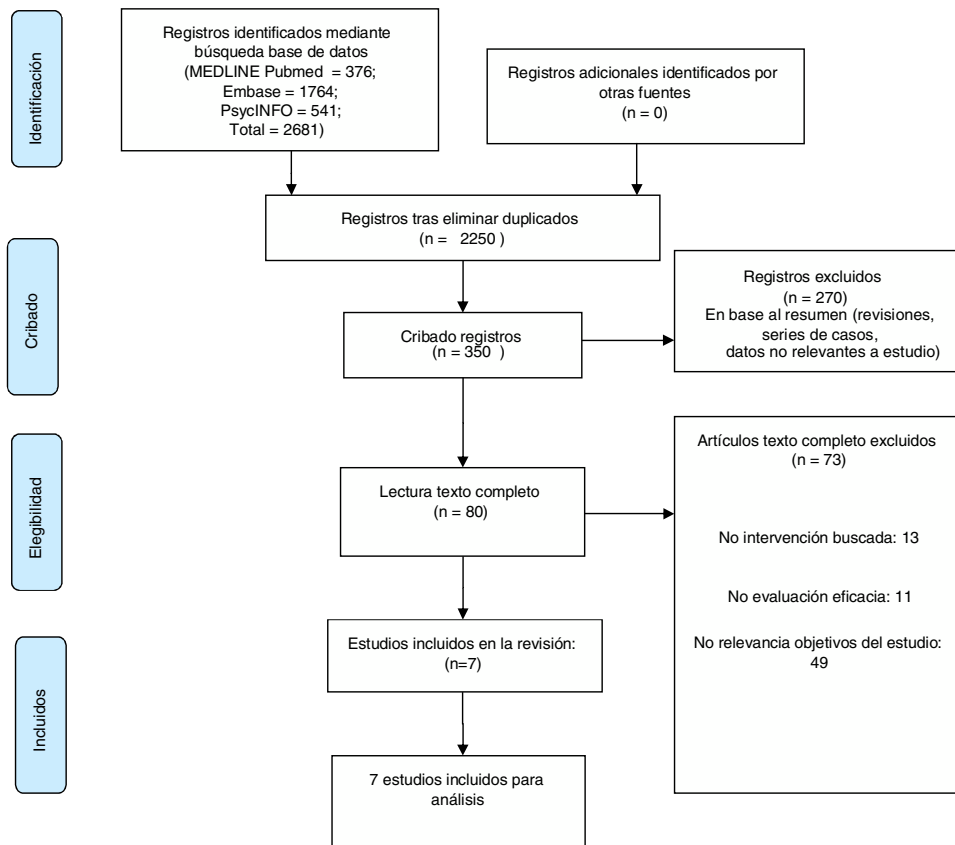


Figura 1 Diagrama de flujo de la revisión sistemática según los criterios PRISMA.

inicial incluía los siguientes términos, así: «Clozapine» AND «schizoaffective».

Criterios de selección de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados y ensayos prospectivos que evaluaran la eficacia del tratamiento con clozapina en pacientes con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. Dada la conocida escasez de evidencia, se incluyeron aquellos estudios en los que la muestra total incluía varios diagnósticos de trastornos psicóticos, como esquizofrenia o trastorno bipolar en fase de manía psicótica y los pacientes con trastorno esquizoafectivo fueran sólo un subgrupo de ésta. Se incluyeron estudios de cualquier duración temporal y no se llevó a cabo restricción alguna por idioma de publicación. Se excluyeron de la revisión estudios retrospectivos, revisiones narrativas, sistemáticas o metaanálisis, así como reportes de casos individuales.

Extracción de datos

La selección de estudios se realizó de forma independiente en un formulario establecido por dos revisores que revisaron las citas de la búsqueda e identificaron resúmenes relevantes. Los desacuerdos entre revisores se resolvieron por consenso o accediendo al informe completo para un análisis más detallado. Se registraron en detalle de cada estudio: nombre de autor principal y año de publicación, el tipo de

diseño, la población empleada y el número de pacientes esquizoafectivos, los criterios de inclusión/exclusión de los participantes, la duración del estudio, tipo de intervención y las medidas de resultados.

Resultados

Se identificaron en la búsqueda inicial un total de 2.681 referencias entre las tres bases (fig. 1). Después de eliminar los duplicados se obtuvieron 2.250 referencias, que tras la lectura de títulos se acotó a 350 estudios. Tras la evaluación de los resúmenes, la selección se redujo a un total de 80 artículos que cumplirían los criterios de inclusión. Se revisó el texto completo de esos artículos con detalle, siendo descartados 73 por no alinearse con los objetivos del estudio y fueron incluidos finalmente siete en la revisión sistemática.

Del total de los siete estudios elegidos para la revisión tres fueron ensayos controlados aleatorizados, uno abierto y dos doble ciego; cuatro fueron estudios longitudinales. El número total de pacientes fue 118 entre todos los estudios. Estos fueron seguidos durante un periodo entre 13 semanas y 48 meses.

No se encontraron estudios enfocados de forma exclusiva en pacientes con trastorno esquizoafectivo, siendo todas las muestras heterogéneas con pacientes con trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Los criterios diagnósticos que se utilizaron fueron los definidos en la clasificación DSM III-R y DSM IV. En todos los estudios se consideraron pacientes esquizoafectivos resistentes

Tabla 1 Diseño de cada estudio

Estudio	Diseño	Duración	Intervención	Tratamiento concomitante
Zárate, 1995	Estudio longitudinal abierto	16 meses	CLZ (dosis media: 304,4 mg/día)	No
Calabrese, 1996	Estudio longitudinal abierto	3,25 meses	CLZ (dosis media: 494 mg/día)	BZ por insomnio
Suppes, 1999	Ensayo controlado aleatorizado abierto	12 meses	CLZ + tratamiento habitual N = 19 (dosis media: 248 mg/día)	Sí
Ciapparelli, 2000	Estudio longitudinal abierto	24 meses	Tratamiento habitual N = 19 CLZ (dosis media: 237 mg/día)	Sí
Volavka, 2002	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	3,5 meses	CLZ 500 mg N = 40 OLZ 20 mg N = 39 RSP 8 mg N = 41 HAL 20 mg N = 37	No
Ciapparelli, 2003	Estudio longitudinal abierto	48 meses	CLZ (dosis media: 237 mg/día)	Sí
Meltzer, 2008	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	6 meses	OLZ (25-45 mg) N = 19 CLZ (300-900 mg) N = 21	Sí

CLZ: clozapina; BZ: benzodiacepinas; OLZ: olanzapina; RSP: risperidona; HAL: haloperidol.

al tratamiento, aunque los criterios de resistencia fueron variables entre ellos.

No se encontraron ensayos controlados con placebo. Las comparaciones fueron frecuentemente con otros antipsicóticos como olanzapina, a dosis habituales y altas, risperidona o haloperidol.

En el primer estudio incluido en la revisión⁵¹, se describe un análisis *post hoc* examinando un grupo de pacientes bipolares y esquizoafectivos tipo bipolar (seis pacientes) en monoterapia con clozapina. La mayoría de los pacientes eran resistentes o no habían tolerado tratamientos habituales con litio, ácido valproico, carbamazepina o neurolepticos, aunque esto no fue un criterio de inclusión en el estudio. Encontraron que, tras 16 meses de tratamiento con clozapina, el 65% de los pacientes no tuvo hospitalizaciones ni recaídas afectivas. Además, el 88% presentó una mejoría clínica estadísticamente significativa ($p = 0,02$) medida con la escala CGI-I.

Un estudio longitudinal posterior, de 13 semanas de duración⁵², incluyó 25 pacientes bipolares y esquizoafectivos (15 esquizoafectivos) con pobre respuesta o intolerancia al tratamiento con litio, y al menos dos neurolepticos, y carbamazepina o valproato con síntomas activos de manía. Los resultados tras la prueba con clozapina arrojaron que un 72% de los pacientes presentó una reducción marcada en la escala de Young y un 32% de ellos lo mostró en el BPRS (reducción superior o igual al 50%).

En el estudio de Suppes⁵³ se comparó la eficacia de clozapina asociada al tratamiento habitual en pacientes bipolares

tipo I y esquizoafectivos tipo bipolar (32% de la muestra) resistentes al tratamiento. La resistencia al tratamiento se definió como la persistencia de síntomas tras el uso de dos estabilizadores del ánimo y un antipsicótico. Los pacientes a los que se añadió clozapina a su tratamiento de base mostraron una mayor respuesta medida como una mejoría del 30% en la puntuación BPRS. Esta mejoría se produjo, a los seis meses, en el 82% de los pacientes del grupo de clozapina en comparación con el 57% del grupo con tratamiento habitual. Se encontraron también mejoras significativas en otras medidas de comparación entre ambos grupos (CGI, SAPS, SANS, Beck manía) excepto en la escala para depresión (HDRS). Además, se comprobó una reducción de la medicación total y los abandonos en el grupo de clozapina.

En otro estudio naturalístico⁵⁴ se siguió a un total de 91 pacientes (26 esquizoafectivos) resistentes (definido como tres ensayos con neurolepticos diferentes) a los que se añadió clozapina a su tratamiento habitual durante 24 meses. Al final del seguimiento se objetivó una mejoría clínica mantenida, estadísticamente significativa ($p < 0,001$), siendo la respuesta superior en pacientes bipolares y esquizoafectivos frente a esquizofrénicos. En concreto, el 75% de los esquizoafectivos respondieron al tratamiento con una reducción del 50% en la puntuación total de la BPRS.

El estudio de Volavka⁵⁵ se llevó a cabo un doble ciego, centrado en una muestra de pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos (14% de la muestra), con respuesta subóptima al tratamiento con antipsicóticos de primera generación y bajo nivel de funcionamiento. Se comparó la

Tabla 2 Criterios de inclusión y muestra de cada estudio

Estudio	Muestra	Criterios de inclusión	Criterios diagnósticos	Definición de resistencia
Zárate, 1995	TB (n = 11) TEA (n = 6)	TB/TEA bipolar	DSM-III-TR	No
Calabrese, 1996	TB (n = 10) TEA (n = 15)	TB tipo I/TEA bipolar Fase manía YMRS >25; CGI >4 Resistencia al tratamiento	DSM-III-TR	Mala respuesta o intolerancia a litio con al menos dos antipsicóticos típicos y carbamazepina o valproico
Suppes, 1999	TB (n = 26) TEA (n = 12)	TB tipo I /TEA bipolar Antecedentes de manía Episodio afectivo año anterior Síntomas de enfermedad en curso Resistencia al tratamiento	DSM-IV	Mala respuesta o intolerancia a dos estabilizadores (litio carbamazepina o valproico) con un antipsicótico típico
Ciapparelli, 2000	ESQ (n = 31) TB (n = 34) TEA (n = 26)	Esquizofrenia /TB /TEA Resistencia al tratamiento	DSM-III-TR	Síntomas psicóticos tras ensayos con 3 antipsicóticos durante 12 semanas
Volavka, 2002	ESQ (n = 135) TEA (n = 22)	Esquizofrenia /TEA Bajo funcionamiento (empleo y relaciones personales) PANSS $\geq$ 60	DSM-IV	Síntomas psicóticos tras ensayo con antipsicóticos típicos durante 6 semanas
Ciapparelli, 2003	ESQ (n = 34) TB (n = 37) TEA (n = 30)	Resistencia al tratamiento Esquizofrenia/TB/TEA Resistencia al tratamiento	DSM-III-TR	Síntomas psicóticos tras ensayos con 3 antipsicóticos durante 12 semanas
Meltzer, 2008	ESQ (n = 33) TEA (n = 7)	Esquizofrenia /TEA Síntomas positivos Resistencia al tratamiento	DSM-IV	Síntomas psicóticos tras ensayo con 2 antipsicóticos atípicos durante 6 semanas

TEA: trastorno esquizoafectivo; TB: trastorno bipolar; ESQ: esquizofrenia; YMRS: escala de Young para manía; CGI: escala impresión clínica global; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos.

eficacia de tres antipsicóticos atípicos entre ellos y frente al haloperidol. Tanto la clozapina como la olanzapina demostraron una mayor eficacia frente a risperidona y haloperidol, en monoterapia, en el control de síntomas con mejoras estadísticamente significativas en la puntuación total de la PANSS. La clozapina fue superior en la mejoría de síntomas negativos, aunque las diferencias fueron pequeñas.

En 2003 se realizó un estudio longitudinal de 48 meses⁵⁶ de un total de 101 pacientes (30 esquizoafectivos), resistentes a tres ensayos con neurolepticos diferentes, a los que se añadió clozapina a su tratamiento habitual. Al final del seguimiento se objetivó una reducción progresiva de la puntuación BPRS (superior o igual al 50%) en pacientes esquizoafectivos, con una tasa de finalización del seguimiento más alta en relación con los otros diagnósticos, así como

una mejoría en el funcionamiento psicosocial (disminución puntuaciones GAF por debajo de 51).

El último ensayo⁵⁷ incluido fue un estudio controlado y aleatorizado de seis meses de duración y grupos paralelos, que valoró la eficacia de clozapina en comparación con dosis altas de olanzapina en pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo (siete en la muestra) resistentes al tratamiento con antipsicóticos. Durante el ensayo en los pacientes con trastorno esquizoafectivo se combinaron también estabilizadores de ánimo y antidepresivos. Ambos grupos tuvieron mejorías en la puntuación total de la PANSS (disminución del 20% o más) así como en las subescalas de síntomas positivos y negativos, mostrando la clozapina superioridad en remisión de síntomas positivos [tablas 1-3](#).

Tabla 3 Resumen resultados de cada estudio

Estudio	Medida de eficacia	Resultados
Zárate, 1995	Nº de hospitalizaciones Nº de recaídas afectivas	65% respondedores de la muestra total 88% mejoría clínica (CGI-I ≤ 2)
Calabrese, 1996	$\geq 50\%$ reducción en BPRS/ YMRS	72% respondedores YMRS de la muestra total 32% respondedores BPRS de la muestra total TB > TEA en BPRS
Suppes, 1999	30% reducción en BPRS	65% pacientes CLZ > 48% pacientes BASAL (3 meses) 82% pacientes CLZ > 57% pacientes BASAL (6 meses) Reducción escala CGI Reducción escala Manía Beck Reducción escala SAPS y SANS
Ciapparelli, 2000	50% reducción en BPRS	75% respondedores en TEA Reducción CGI-S: TB y TEA > ESQ
Volavka, 2002	Reducción PANSS	CLZ = OLZ > RSP > HAL
Ciapparelli, 2003	50% reducción en BPRS	CLZ superior en síntomas negativos 90% respondedores TEA > 83% respondedores TB > 64% respondedores en ESQ
Meltzer, 2008	$\geq 20\%$ reducción en PANSS	Mejoría psicosocial (GAF < 51) TB > TEA > ESQ 60% respondedores CLZ > 50% respondedores OLZ CLZ > OLZ en síntomas positivos

TEA: trastorno esquizoafectivo; TB: trastorno bipolar; ESQ: esquizofrenia; CLZ: clozapina; OLZ: olanzapina; RSP: risperidona; HAL: haloperidol; BPRS: escala breve de evaluación psiquiátrica; YMRS: escala de Young para manía; CGI: escala impresión clínica global; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos; GAF: escala de evaluación de funcionamiento global.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue revisar la evidencia publicada sobre la eficacia de clozapina en población con trastorno esquizoafectivo.

La clozapina, con un perfil claro de uso y eficacia en pacientes psicóticos, parece tener progresivamente una mayor evidencia^{41,44,46} de su utilidad en sintomatología afectiva. Existe una tendencia a la baja prescripción y utilización de este antipsicótico que podría guardar relación con su asociación con efectos secundarios potencialmente graves^{58,59}. Sin embargo, y en relación con estos efectos, diferentes estudios demuestran que la aparición de la complicación más grave, como es la agranulocitosis, es infrecuente y su riesgo disminuye tras los primeros seis meses de tratamiento⁶⁰⁻⁶².

En general existe una escasez de ensayos dirigidos a evaluar el tratamiento farmacológico en el trastorno esquizoafectivo y estos son todavía más limitados en el caso de la clozapina. En revisiones anteriores^{21,22} ya se informó que el tratamiento del trastorno esquizoafectivo ha sido poco estudiado y que las pautas terapéuticas actuales se basan

en una limitada evidencia, siendo el abordaje predominantemente sintomático a la vez que poco específico. Esta falta de estudios podría guardar relación con la dificultad de establecer criterios diagnósticos estables y unificados, así como con la baja estabilidad diagnóstica informada para este trastorno^{63,64}, que puede limitar la elección de pacientes y la comparación de resultados.

En la revisión no se encontraron estudios enfocados de forma exclusiva en muestras de población esquizoafectiva. En todas las referencias localizadas aparecen como un subgrupo junto a pacientes bipolares o esquizofrénicos. Esto dificulta la interpretación de resultados, que en la mayoría de los estudios no se informan por categoría diagnóstica, así como la comparabilidad entre los mismos.

Los estudios analizados presentan, en general, una calidad baja. Se caracterizan por tamaños de muestra pequeños^{51,52} que dificultan un análisis correcto de eficacia; seguimientos cortos^{52,55} que no evalúan o lo hacen de forma limitada el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, o ausencia de aleatorización y grupo control^{51,52,54,56}. Además existe una importante heterogeneidad a la hora de utilizar

clozapina en monoterapia o combinada, permitiendo en la mitad de los estudios encontrados el uso asociado de estabilizadores del humor y antidepresivos frente a los que valoran la clozapina en monoterapia. Esto representa una dificultad nuevamente en la comparación de resultados.

Aunque la evidencia es reducida, los resultados encontrados apoyarían la utilidad de la clozapina en el control y reducción de sintomatología afectiva en pacientes esquizoafectivos. En concreto, un ensayo controlado⁵³ y otro de seguimiento longitudinal⁵² muestran su eficacia en la reducción de síntomas de manía, tanto en monoterapia⁵² como asociada al tratamiento habitual⁵³, en pacientes en los que han fracasado previamente otros estabilizadores del ánimo. En los estudios revisados la eficacia de la clozapina en los síntomas depresivos parece ser limitada, no mostrando mejoras significativas. Dado el conocido efecto de la clozapina en la reducción de conductas suicidas, este hecho podría apoyar la hipótesis de su efecto a través de un mecanismo independiente a la reducción de síntomas. Otro estudio longitudinal de monoterapia con clozapina muestra una reducción en las recaídas afectivas y en el número de hospitalizaciones⁵¹.

En consonancia con el efecto ya conocido en otros diagnósticos²⁹⁻³¹, la clozapina presentaría eficacia en el control de síntomas psicóticos en pacientes esquizoafectivos resistentes. Dos estudios controlados^{55,57} sugieren su eficacia en el control de síntomas psicóticos tanto positivos como negativos, en monoterapia y en combinación con otros tratamientos, con resultados similares o incluso superiores a los de la olanzapina.

En general, los estudios no controlados^{51,52,54} sugieren un efecto estabilizador de la clozapina a largo plazo. El seguimiento longitudinal, aunque con limitaciones metodológicas mayores, encuentra una mejoría clínica significativa que aumenta con el tiempo de tratamiento⁵⁶. Además, el uso de clozapina reduce los fármacos concomitantes incluyendo estabilizadores del ánimo en aquellos estudios que utilizaron tratamientos asociados. Aunque solo uno de los estudios midió este efecto, se sugiere una mejoría en el funcionamiento psicosocial con clozapina⁵⁶.

Señalar que los pacientes seleccionados para su inclusión en todos los estudios revisados, a excepción de uno⁵¹, son resistentes al tratamiento con litio, ácido valproico u otros estabilizadores del ánimo, así como antipsicóticos de primera o segunda generación. Esta elección de pacientes parece seguir la línea habitual de prescripción de clozapina en pacientes resistentes o que no toleran el tratamiento convencional. Aunque los criterios para medir dicha resistencia son heterogéneos entre los diferentes estudios, los resultados apoyarían el uso de clozapina en pacientes con trastorno esquizoafectivo refractario.

Conclusiones

Los resultados de los estudios sugieren que la clozapina parece tener una acción en síntomas afectivos de manía y psicóticos, tanto en fase aguda como a largo plazo, lo que podría ser indicativo de su utilidad en pacientes esquizoafectivos. Sin embargo, los datos en este diagnóstico son limitados, existen escasos estudios que examinen la eficacia de clozapina en pacientes con trastorno esquizoafectivo, por

lo que son necesarios más estudios con un adecuado diseño que evalúen esta indicación.

Conflicto de intereses

El Dr. Vieta ha recibido subvenciones y ha sido consultor, asesor u orador de CME para las siguientes entidades: AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Farminindustria, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, SAGE, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, la Fundación Cerebro y Comportamiento, la Generalitat de Catalunya (PERIS), el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (CIBERSAM), EU Horizon 2020 y el Stanley Medical Research Institute.

El Dr. Benabarre ha sido orador para: Lundbeck, Otsuka, Janssen.

Bibliografía

1. Marneros A. Schizoaffective Disorder: Clinical Aspects, Differential Diagnosis, and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2003;5:202-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-003-0043-z>.
2. Scully PJ, Owens JM, Kinsella A, Waddington JL. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr Res.* 2004;67:143-55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00194-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00194-4).
3. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:19-28, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>.
4. Kasanin J. The Acute Schizoaffective Psychoses. 1933. *Am J Psychiatry.* 1994;151:144-54, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.151.6.144>.
5. Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, Lessa JLM, Dias A, Duncan T, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord.* 2008;106:209-17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2007.07.009>.
6. Lermenda VS, Holmgren DG, Soto-Aguilar FB, Sapag FS. Trastorno esquizoafectivo ¿Cuánto de esquizofrenia? ¿Cuánto de bipolar? *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2013;51:46-60. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v51n1/art07.pdf>.
7. Maier W. Do schizoaffective disorders exist at all? *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:369-71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00763.x>.
8. Jäger M, Becker T, Weinmann S, Frasch K. Treatment of Schizoaffective Disorder - A Challenge for Evidence-Based Psychiatry. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:22-32, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01424.x>.
9. Wilson JE, Nian H, Heckers S. The Schizoaffective Disorder Diagnosis: A Conundrum in the Clinical Setting. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264:29-34, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-013-0410-7>.
10. Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AMA, Grande I, Colom F, Vieta E. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:680-90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.03.001>.
11. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. An Overview of the Treatment of Schizoaffective Disorder. *J Clin*

- Psychiatry. 1999;60:16–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192403>.
12. Vieta E. Developing an Individualized Treatment Plan for Patients With Schizoaffective Disorder: From Pharmacotherapy to Psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:14–9, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.9096su1cc.03>.
13. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1138–48, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.156.8.1138>.
14. Mensink GJR, Slooff CJ. Novel Antipsychotics in Bipolar and Schizoaffective Mania. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:405–19, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00295.x>.
15. Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM, Kaskow JW, Tugrul K, Dowd SM, et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:360–8, <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-200108000-00002>.
16. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Bossie CA, et al. Paliperidone Extended-Release in Schizoaffective Disorder: A Randomized, Controlled Study Comparing a Flexible Dose With Placebo in Patients Treated With and Without Antidepressants and/or Mood Stabilizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:487–95, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181eeb600>.
17. Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, Walling DP, Schooler NR, Lindenmayer JP, et al. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Reduces Risk of Relapse of Psychotic, Depressive, and Manic Symptoms and Maintains Functioning in a Double-Blind, Randomized Study of Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:253–62, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09416>.
18. Greenberg WM, Citrome L. Paliperidone Palmitate for Schizoaffective Disorder: A Review of the Clinical Evidence. *Neurol Ther*. 2015;4:81–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-015-0030-4>.
19. Lindenmayer JP, Kaur A. Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs*. 2016;76:589–604, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-016-0551-x>.
20. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting Injectable Antipsychotics (LAIs) for Maintenance Treatment of Bipolar and Schizoaffective Disorders: A Systematic Review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29:457–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.02.003>.
21. Baethge C. Long-term Treatment of Schizoaffective Disorder: Review and Recommendations. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36:45–56, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39045>.
22. Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder—an ongoing challenge for psychiatric nosology. *European Psychiatry*. 2011;26:159–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.010>.
23. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schawarz S, et al. Clozapine Versus Other Atypical Antipsychotics for Schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006633.pub2>.
24. Leucht S, Cipriani A, Spinelli 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).
25. 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>.
26. 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>.
27. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789–96, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of Suicidality During Clozapine Treatment of Neuroleptic-Resistant Schizophrenia: Impact on Risk-Benefit Assessment. *Am J Psychiatry*. 1995;152:183–90, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.152.2.183>.
33. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82–91, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>.
34. Ringbäck Weitöft G, Berglund M, Lindström EA, Nilsson M, Salmi P, Rosén M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden—a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:290–8, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3567>.
35. Krakowski MI, 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>.
36. 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>.
37. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:411–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1938976>.
38. Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M, Scialabba D, Wines JD Jr, Kolbrener M, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:295–300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8071290>.
39. Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, Matzner N, Amann B, Grunze H. Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series. *Neuropsychobiology*. 2002;45:37–42, <http://dx.doi.org/10.1159/000049260>.
40. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. Clozapine in the Treatment of Refractory Psychotic Mania. *Am J Psychiatry*. 2000;157:982–6, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.6.982>.

41. Arafat SMY, Rahman SMA, Haque MM, Shah MA, Algin S, Nahar JS. Clozapine Can Be the Good Option in Resistant Mania. *Case Rep Psychiatry*. 2016;2016:1–3, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3081704>.
42. 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>.
43. 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>.
44. Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for Treatment-Resistant Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Bipolar Disord*. 2015;17:235–47, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12272>.
45. Wu CS, Wang SC, Liu SK. Clozapine use reduced psychiatric hospitalization and emergency room visits in patients with bipolar disorder independent of improved treatment regularity in a three-year follow-up period. *Bipolar Disord*. 2015;17:415–23, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12261>.
46. Bastiampillai T, Gupta A, Allison S, Chan SKW. NICE guidance: why not clozapine for treatment-refractory bipolar disorder? *Lancet Psychiatry*. 2016;3:502–3, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30081-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30081-5).
47. 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>.
48. Sanz-Fuentenebro FJ, Uriarte JJ, Bonet Dalmau P, Molina Rodríguez V, Bernardo Arroyo M. Pattern of use of clozapine in Spain. Variability and under-prescription. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:151–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.02.005>.
49. 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>.
50. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
51. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is Clozapine a Mood Stabilizer? *J Clin Psychiatry*. 1995;56:108–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7883728>.
52. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for Treatment-Refractory Mania. *Am J Psychiatry*. 1996;153:759–64, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.153.6.759>.
53. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1164–9, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.156.8.1164>.
54. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Casano GB. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:329–34, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v61n0502>.
55. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, et al. Clozapine, Olanzapine Risperidone, and Haloperidol in the Treatment of Patients With Chronic Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:255–62, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.255>.
56. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:451–8, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v64n0416>.
57. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:274–85, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v69n0214>.
58. Hollingworth SA, Winckel K, Saiepour N, Wheeler AJ, Myles N, Siskind D. Clozapine-related neutropenia, myocarditis and cardiomyopathy adverse event reports in Australia 1993-2014. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235:1915–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-018-4881-0>.
59. Demelo-Rodríguez P, de Miguel-Yanes JM, Gómez-Vallejo S. Clozapine-Induced Eosinophilia and Serositis. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:130–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.001>.
60. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5:37–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.11.003>.
61. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jónsdóttir H, Sigurdsson E. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: An observational study in Iceland. *BMC Psychiatry*. 2016;16:441, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-1167-0>.
62. 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*. 2018;11:94–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.03.005>.
63. Rink L, Pagel T, Franklin J, Baethge C. Characteristics and heterogeneity of schizoaffective disorder compared with unipolar depression and schizophrenia - A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2016;191:8–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.045>.
64. Santelmann H, Franklin J, Bußhoff J, Baethge C. Interrater reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression - A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;176:357–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.012>.