

# **Identificación de variabilidad para seleccionar e implantar guías de buena práctica basadas en la evidencia: Esquizofrenia resistente al tratamiento**

## **Introducción**

El interés en el campo de la Salud Mental por la Gestión del Conocimiento y los estudios de variabilidad inapropiada de la práctica clínica está avalado por organismos internacionales que han expresado su oportunidad. Así lo recoge el II Plan Integral de Salud Mental de Andalucía que incluye la estrategia que llama “Evidencia en Salud Mental” con el objetivo general de poner a disposición de los profesionales la mejor evidencia científica y disminuir así la variabilidad no justificada.

De esta forma nuestra Unidad de Gestión Clínica (UGC) incluye un año más entre sus objetivos este, que intenta identificar algún área de variabilidad clínica inapropiada para, a continuación, apoyarse en las mejores evidencias existentes para hacer recomendaciones al respecto.

El concepto clásico de variación en la práctica clínica se refiere a las variaciones sistemáticas, no aleatorias, en las tasas ajustadas de un procedimiento clínico a un determinado nivel de agregación de la población.

## **Identificación área de variabilidad inapropiada**

Puestos a la tarea de identificar un área de variabilidad inapropiada pensamos en un procedimiento clínico en el que exista una sospecha suficiente de variabilidad no justificada, que fuera medible con facilidad y sobre la que existan evidencias científicas lo suficientemente sólidas como para contraponerlas a la variabilidad esperada y poder así hacer recomendaciones bien fundamentadas.

De esta forma, proponemos el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente. Se trata de un área en la que pensamos puede existir variabilidad inapropiada y en la que diversos autores así lo han puesto de manifiesto en otros entornos. El tratamiento con clozapina, cuyo uso equiparamos al fenómeno a estudio, está ya registrado en las Unidades de Salud Mental Comunitarias (USMC) de nuestra Unidad. Así mismo, como detallaremos más adelante, este es un área en el que existen certidumbres con rango suficiente para hacerlas aparecer en las guías de práctica clínica de esquizofrenia más prestigiosas (NICE, 2009) o en documentos como los procesos asistenciales por las que nuestra organización se rige (Consejería de Salud, 2006).

A través del referente de Gestión del Conocimiento de la UGC se toma contacto con los Coordinadores de las 8 USMC. A lo largo de 3 meses se accede a los registros de pacientes en tratamiento con clozapina y a las historias clínicas correspondientes. Se diseña un formulario (anexo 1) para registrar datos referentes al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente que se completa a partir de las fuentes anteriores. El formulario recoge datos de identificación y de la USMC; diagnóstico y años de evolución; así como del tratamiento previo a la instauración de la clozapina y del actual (en ambos casos: antipsicóticos utilizados, semanas de tratamiento, dosis máximas alcanzadas, tratamientos combinados y vía de administración).

Se recogen datos de 55 pacientes en tratamiento con clozapina, la práctica totalidad de los que figuran en los registros de las USMC de nuestra UGC. La siguiente tabla recoge los datos fundamentales:

Tiempo evolución medio	10.9 años	Nº medio Antipsicóticos previos	3.5
Diagnósticos F20	94.5%	Media Semanas máximas Tto previo	205
Diagnósticos Otros (F22 y 25)	5.5%	% Ttos previos sin atípicos	25%
Dosis media Clozapina	371 mgs/día	Clozapina + Típico	29.7%
% Ttos Combinados con Clozapina	63%	Clozapina + Risperidona	23.4%
Nº medio Antipsicóticos con Clozapina	1.5	Clozapina + Aripiprazol	17%
% Antidepresivos con Clozapina	12.7%	Clozapina + Quetiapina	17%
% Benzodiacepinas con Clozapina	21.8%	Clozapina + Amisulpride	6.3%
<b>n</b>	55	Clozapina + Otros	6.3%

## **Análisis de la evidencia**

La literatura científica acerca del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente es revisada hasta diciembre de 2009. Realizamos una estrategia de búsqueda en recursos electrónicos utilizando como palabras clave *“treatment-resistant schizophrenia”*, *“antipsychotic medication & treatment-resistant schizophrenia”* y *“treatment-resistant schizophrenia & clozapine”*. Utilizamos para ello el metabuscador *“TripDatabase”* inicialmente para, a continuación, buscar en el banco de Guías de Práctica Clínica *“NGC”*, en la *“Cochrane Collaboration”*, en *“Clinical Evidence”* y en *“Bandolier”*, en las fuentes primarias de *“PubMed”* y en la base de datos *“DARE”*.

### **Esquizofrenia resistente al tratamiento**

En una primera aproximación la llamada esquizofrenia “resistente al tratamiento” hace referencia a aquellas personas cuya enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento. No hacerlo significa el mantenimiento de síntomas psicóticos, negativos, afectivos, efectos secundarios de la medicación, trastornos cognitivos o trastornos conductuales. En resumen supone la presencia de un funcionamiento pobre a pesar de ensayos con medicación adecuados en términos de dosis, duración y adherencia.

Para definir el concepto de esquizofrenia “resistente al tratamiento” se han utilizado criterios rigurosos (Kane et al, 1998), mientras otros lo han entendido de forma mucho más amplia (Pantelis y Lambert, 2003). En cualquier caso hay acuerdo en que es un fenómeno frecuente, entre un quinto y un tercio de pacientes no responden adecuadamente (Lieberman et al, 1992), y en que, aunque se puede presentar en primeros episodios (Lambert et al, 2008), es más habitual en momentos avanzados de la enfermedad (Lieberman et al, 1993).

### **Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente**

Las estrategias más habituales en la práctica han sido estas:

- El uso de altas dosis de antipsicóticos sigue siendo una de las más usadas a pesar de no existir ninguna evidencia que la soporte (Royal College of Psychiatrists, 2006).
- El cambio a otro antipsicótico, de primera o segunda generación, es también habitual aún siendo muy poco consistentes las evidencias a su favor (Kinon et al, 1993).

- La combinación de varios fármacos antipsicóticos o de estos con otros (estabilizadores, benzodiacepinas o antidepresivos) es un recurso generalizado. Un estudio inglés encontró que casi la mitad de los pacientes analizados tomaban más de un antipsicótico (Harrington et al, 2002) a pesar de no existir datos que apoyen esta conducta y ser mala la percepción general de los psiquiatras al respecto (Chan & Sweeting, 2007).

### **Uso de Clozapina en esquizofrenia resistente**

En pacientes incluidos en este grupo parece clara la superioridad de la clozapina en lo que se refiere a mejoría clínica y prevención de recaídas respecto a antipsicóticos de primera generación, si bien esto no es tan claro si la comparamos con antipsicóticos de segunda generación (Chakos et al, 2001).

Debido a los potencialmente graves efectos secundarios de la clozapina y a los datos anteriores, existe consenso en el uso de este fármaco solo si se ha realizado previamente un ensayo adecuado con resultados insatisfactorios con al menos dos antipsicóticos siendo uno de ellos de segunda generación.

Para minimizar los riesgos y evaluar la adherencia es importante titular la dosis del fármaco hasta alcanzar unos niveles plasmáticos alrededor de 350 µg/l (Rostami-Hodjegan et al, 2004) que suele traducirse en entre 300 y 600 mg/día. El consumo de tabaco, la edad y el sexo juegan un papel a la hora de establecer los niveles plasmáticos óptimos (Rostami-Hodjegan et al, 2004).

La actitud cuando la respuesta a la clozapina no es la esperada incluye generalmente la adición de otro antipsicótico. Esto ocurre entre el 18 y el 44% de los casos según el entorno (Buckley et al, 2001; Potter et al, 1989; Taylor et al, 2000). Existen ensayos con clozapina más risperidona, aripiprazol o sulpiride y la combinación parece ser relativamente bien tolerada (Chong et al, 1996).

### **Uso de Clozapina en nuestro medio**

Aún teniendo presente las limitaciones del estudio, que tienen que ver fundamentalmente con errores en la recogida de la muestra, si damos por cierta la equivalencia entre tratamiento farmacológico de la esquizofrenia resistente y la indicación de clozapina, y analizamos este hábito, varios aspectos llaman poderosamente la atención.

El número de pacientes que toman clozapina es muy bajo si tomamos como referencia los datos de prevalencia publicados para la esquizofrenia resistente. Sin embargo, esto no es una práctica que desentone de lo habitual en otros lugares. Existe la sensación de que el uso de la clozapina es bastante más escaso de lo que debería esperarse de un uso más acorde con las evidencias que apoyan su uso.

Se espera mucho para indicar el tratamiento con clozapina. El tiempo que se mantiene el tratamiento previo a la instauración de este tratamiento se mide habitualmente en años y no en semanas, muy lejos de las recomendaciones que son claras en este punto. Se ensaya, además con demasiados fármacos antes de decidirse por la clozapina.

Parecen estrategias habituales de los psiquiatras de nuestra UGC frente a la esquizofrenia resistente las dosis altas de neurolépticos y las combinaciones de estos, ambas sin refrendo en la literatura.

Sin embargo, en demasiadas ocasiones (1 de cada 4 en nuestra muestra) no se ha ensayado con un antipsicótico de segunda generación antes de pautar la clozapina, algo también cuya recomendación tiene potencia suficiente como para figurar en todas las guías de práctica clínica.

En relación con los datos de estudios similares de otros entornos, cabría decir que las dosis que usamos de clozapina están en el margen inferior de lo recomendado, tienden a ser bajas. Por otro lado, y quizás en relación con lo anterior, el uso de otros antipsicóticos es bastante más usual que en otros estudios. Llama la atención que el grupo de antipsicóticos más prescrito con clozapina sea el de los de primera generación

## **Recomendaciones**

Se señalan de forma general una serie de recomendaciones cuando nos enfrentamos a una persona con esquizofrenia que no ha respondido adecuadamente al tratamiento farmacológico o psicológico (NICE, 2009; GPC Esquizofrenia, 2009; Consejería de Salud, 2006):

- Revisar el diagnóstico.
- Asegurar que la adherencia ha sido la correcta y proponer intervenciones al respecto.
- Asegurar el enganche terapéutico y considerar, si no han sido usadas previamente, la psicoterapia cognitivo-conductual y/o la intervención familiar.
- Considerar razones para la no respuesta como el consumo de tóxicos, el uso de otros fármacos o enfermedades físicas.

En cuanto al tratamiento farmacológico:

- Ofrecer clozapina a toda persona con un trastorno psicótico que no haya respondido de forma adecuada al ensayo secuencial, y adecuado en dosis y duración (6 a 8 semanas), con al menos dos antipsicóticos, siendo uno de ellos de segunda generación.
- Se consideran dosis eficaces entre 300 y 600 miligramos por día.
- A aquellos cuya respuesta a la clozapina no sea satisfactoria tras 8 a 10 semanas de tratamiento se revisará todo lo concerniente a los niveles plasmáticos del fármaco y se considerará añadir un antipsicótico de segunda generación.

## **Bibliografía**

- Buckley P, Miller A, Olsen J, et al. (2001). When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 615–628.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, et al. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Psychiatry*, 158, 518–526.
- Chan J & Sweeting M. (2007). Review: combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication a review of current evidence. *Journal of Psychopharmacology*, 21, 657 – 664.
- Chong SA, Tan CH & Lee HS. (1996). Hoarding and clozapine-risperidone combination. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41, 315–316.
- Consejería de Salud (2006). Proceso asistencial integrado: Trastorno Mental Grave: Sevilla: Junta de Andalucía.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente (2009). Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente: Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.
- Harrington M, Lelliot P, Paton C, et al.. (2002). Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin*, 26, 418–420.

- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al. (1988). Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 62–67.
- Kinon BJ, Kane JM, Johns C, et al. (1993). Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia relapse. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 309–314.
- Lambert M, Naber D, Schacht A, et al. (2008). Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 118(3), 220-229.
- Lieberman J, Jody D, Geisler S et al.(1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 369–376.
- Lieberman JA, Alvir JM, Woerner M, et al. (1992). Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 351–371.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). Guideline number 82: London: NICE.
- Pantelis C, & Lambert TJ. (2003). Managing patients with ‘treatment-resistant’ schizophrenia. *Medical Journal of Australia*, 178 (suppl), 62-66.
- Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, et al. (1989). Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology*, 99, S87-S91.
- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, et al. (2004). Influence of dose, cigarette+ smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 70–78.
- Royal College of Psychiatrists (2006). Consensus statement on high-dose antipsychotic medication, College Report 138: London: RCP.
- Taylor D, Mace S, Mir S, et al. (2000). A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital in-patients in the United

Kingdom. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 4, 1–46.

**Anexo 1: Formulario recogida datos**

## Tratamiento Farmacológico Esquizofrenia Resistente

<b>Número Registro:</b>				
<b>Diagnóstico CIE 10:</b>				
<b>USMC:</b>				
<b>Años evolución<sub>1</sub>:</b>				
	<b>Principio activo</b>	<b>Dosis máxima alcanzada</b>	<b>Semanas tratamiento</b>	<b>Vía administración</b>
<b>Tratamiento Farmacológico Previo<sub>2</sub></b>				
<b>1</b>				
<b>2</b>				
<b>3</b>				
<b>4</b>				
<b>5</b>				
<b>Si tratamiento antipsicótico combinado, especificar cuales de los anteriores<sub>3</sub></b>				
<b>Tratamiento Farmacológico Actual</b>				
<b>1</b>				
<b>2</b>				
<b>3</b>				
<b>4</b>				
<b>5</b>				

- 1 Años de evolución en el momento de la instauración de la clozapina
- 2 Tratamiento farmacológico previo a la instauración de la clozapina
- 3 Especificar que antipsicóticos de los previos se han tomado al mismo tiempo