

S. Cervera Enguix
A. Seva Fernández

Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico

Clinica Universitaria de Navarra
Universidad de Navarra
Pamplona

En la práctica clínica son tres los términos para caracterizar a los pacientes esquizofrénicos que no mejoran con medicación antipsicótica: resistencia al tratamiento, tratamiento refractario y no respondedores.

La resistencia al tratamiento no es sinónima de cronicidad ni de severidad o gravedad, de tal manera que para que un paciente sea considerado resistente deben tenerse en cuenta varios puntos: *a)* si la esquizofrenia es primaria o secundaria; *b)* la naturaleza de la misma; *c)* si hubo o no historia de abuso de sustancias; *d)* cumplimiento y tolerancia de los tratamientos, y *e)* presencia de signos neurológicos menores.

Los criterios mayoritariamente aceptados para definir la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia fueron desarrollados inicialmente por Kane en 1988. Actualmente para la evaluación de los niveles de falta de respuesta o resistencia al tratamiento se utiliza la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y la *Independent Living Skills Survey* (ILSS).

Para alcanzar una evolución terapéutica favorable en ensayos con fármacos antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento se deben seguir las siguientes directrices:

- Identificar claramente los síntomas y utilizar fármacos en dosificación adecuada y tiempo suficiente.
- Tener en cuenta que la resistencia al tratamiento puede confundirse bien con intolerancia a la medicación, no adherencia al tratamiento, un inadecuado apoyo social o bien un tratamiento psicosocial inapropiado.
- Agotar la utilización de fármacos solos antes que tratamientos farmacológicos combinados.
- Prevenir los efectos extrapiramidales mediante una apropiada elección del tratamiento primario.
- Mantener una actitud terapéutica positiva.

Palabras clave:
Tratamiento farmacológico. Resistencia. Esquizofrenia.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(1):48-54

Correspondencia:
Salvador Cervera Enguix
Universidad de Navarra
Pío XII, s/n
Pamplona
Correo electrónico: s.cervera@unav.es

Pharmacological treatment resistant schizophrenia

In the clinical practice, there are three different terms to designate schizophrenic patients who do not improve with antipsychotic medication: treatment-resistant, treatment-refractory and non-respondent patients.

Treatment resistance is neither a synonym of chronicity nor of severity nor seriousness. Therefore, for a patient to be considered resistant, several points must be taken into account. These points are: *a)* whether the schizophrenia is primary or secondary; *b)* its nature; *c)* presence of previous substance abuse; *d)* treatment compliance and tolerance, and *e)* presence of minor neurological signs.

The most widely accepted criteria to define pharmacological treatment resistance in schizophrenia were initially developed around 1988 by Kane. Nowadays, the BPRS and Independent Living Skills Survey (ILSS) are the scales used to assess the levels of lack or response or of treatment resistance.

To attain a suitable therapeutic evolution in schizophrenics resistant to treatment in antipsychotic medication assays, the following guidelines must be considered:

- Identifying the symptoms clearly and using medication with a suitable dose and duration.
- Taking into account that treatment resistance can be mistaken for treatment intolerance, non-compliance to treatment, inappropriate social support or inappropriate psychosocial treatment.
- Using up all single therapeutic agents before applying multiple agents.
- Preventing extrapyramidal effects by means of an adequate choice of the primary treatment.
- Maintaining a positive therapeutic attitude.

Key words:
Treatment pharmacological. Resistant. Schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

En esta revisión nos centraremos en el concepto de la resistencia al tratamiento única y exclusivamente desde el punto de vista farmacológico, aun a sabiendas de que el tratamiento debe ser multifactorial y que se deben tener en cuenta otra serie de terapias como los abordajes psicosociales que, aunque son muy eficaces, sobre todo en las psicosis crónicas, resultan difíciles de cuantificar porque todavía carecen de una metodología unívoca.

Si bien la esquizofrenia se considera una enfermedad crónica en la cual el tratamiento nunca proporciona una curación, desde la introducción de la clorpromazina y otros fármacos antipsicóticos se ha podido alcanzar una notable mejoría clínica. Al no haber una remisión total de síntomas podemos considerar la existencia de distintos niveles de respuesta al tratamiento y, por consiguiente, probablemente la presencia de resistencia al tratamiento. Teniendo en cuenta que entre un 5-25 % de los pacientes con esquizofrenia no responden parcialmente o totalmente a los antipsicóticos, sin incluir al 15 % de ellos que mejoran sólo con placebo.

En la práctica clínica son tres los términos que se han usado para caracterizar a los pacientes con esquizofrenia con síntomas prominentes que no mejoran con medicación antipsicótica: resistencia al tratamiento, tratamiento refractario y no respondedores al tratamiento. En general dichos términos se utilizan indistintamente.

Se han propuesto tres tipos diferentes de definición, según el objetivo que se pretende alcanzar:

- *Definición muy restringida* para fines de investigación con el propósito de ofrecer una caracterización clínica y paraclínica bien establecida de una muestra de pacientes esquizofrénicos particularmente resistentes al tratamiento¹⁻³.
- *Definición menos estricta* con fines de investigación de un nuevo fármaco antipsicótico cuya indicación puede ser la esquizofrenia refractaria al tratamiento.
- *Definición amplia* de interés clínico práctico en relación con estrategias a desarrollar en pacientes que responden poco al tratamiento.

DIFERENCIACIÓN DEL CONCEPTO DE RESISTENCIA

La resistencia al tratamiento no es sinónimo de cronicidad. Si bien la esquizofrenia es una enfermedad crónica, algunos pacientes esquizofrénicos pueden permanecer hospitalizados durante largo tiempo por otras razones que la de ser resistentes al tratamiento, como, por ejemplo, por motivos sociales o familiares. Collins et al. (1992) encuentran que un 50 % de los pacientes esquizofrénicos de larga es-

tancia no cumplen criterios de esquizofrenia resistente al tratamiento⁴.

Resistencia no siempre es sinónimo de severidad o gravedad. Algunos pacientes cuya esquizofrenia no es particularmente severa no muestran ningún tipo de mejoría con el tratamiento. Porque su condición no es grave, a menudo no se tratan y a veces no se les estudia.

Si un paciente esquizofrénico se considera resistente al tratamiento, el médico debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- *Resistencia primaria o secundaria*. Conocer el periodo de la enfermedad en la que la resistencia se hace presente, diferenciando si es desde los primeros tratamientos (primaria) o en los posteriores (secundaria).
- *Carácter de la resistencia*. Afecta a todos los síntomas (resistencia global) o sólo a los síntomas nucleares (resistencia parcial).
- *Historia clínica o personal anterior al inicio de la esquizofrenia*. Interesa conocer si el paciente tiene una historia de abuso de sustancias anterior o durante la enfermedad.
- *Exploración somática*. Presencia de signos neurológicos menores.
- *Cumplimiento y tolerancia* de los tratamientos farmacológicos recibidos.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Al menos cuatro son los aspectos históricos que pueden ser considerados en la esquizofrenia resistente al tratamiento: límites de la eficacia del tratamiento, tentativas para definir estrategias terapéuticas, primeros intentos por definir el término y primeros propósitos para distinguir los factores de resistencia.

Límites de la eficacia del tratamiento

El primer caso señalado en la literatura de esquizofrenia resistente fue descrito por Bardenat y Sutter en 1938⁵ en un paciente que recibió tratamiento con insulina. A partir de 1952, con el desarrollo de los antipsicóticos clásicos, se obtuvo una notable mejoría en muchos pacientes esquizofrénicos, pero en algunos no se obtuvo tanto beneficio. En 1976, por ejemplo, Davis⁶ describe el caso de un paciente «fenotiazina-resistente».

Tentativas para definir estrategias terapéuticas

Varias tentativas terapéuticas se establecieron desde el principio. La terapia electroconvulsiva fue una de ellas, sola o asociada con neurolépticos. Algunos psiquiatras continuaron

hasta 1970 con las curas con insulina. Pero especialmente tras la aparición de nuevos fármacos como la clozapina, la amisulpride, etc., se establecieron nuevas estrategias terapéuticas^{7,8}.

Primeros intentos por definir el término

Itil et al. proponen una definición de pacientes esquizofrénicos resistentes como aquellos que mantenían síntomas psicóticos activos a pesar de 2 años de tratamiento (o que estaban 6 meses con fenotiazinas) y a una dosis superior a 6.600 mg de clorpromazina y 80 mg de trifluoperazina. Deniker et al.⁹, al ensayar un nuevo neuroléptico, la loxapina, definen la «esquizofrenia refractaria» como aquella que ha sido tratada con neurolépticos durante al menos 2 años a dosis estándar durante 6 meses y no menos de tres neurolépticos en diferentes momentos sin beneficio apreciable.

Primeros propósitos para distinguir factores de resistencia

Jus et al.¹⁰ formulan que la resistencia a los neurolépticos en pacientes esquizofrénicos podía ser debida a pobre historia premórbida, carencia de factores precipitantes, inicio insidioso y subtipo de esquizofrenia hebefrénico o simple.

CRITERIO ACTUAL

La esquizofrenia, por definición, abarca un amplio periodo con sintomatología asociada a discapacidad social que constituye un deterioro desde el comienzo de la enfermedad¹¹. La evolución a largo plazo de este tipo de pacientes confirma que el 80-90 % de estos enfermos presentan discapacidad social y laboral en distintos grados. Por consiguiente, dado que la remisión completa de un episodio esquizofrénico no es lo habitual y la mayor parte de los pacientes son respondedores parciales en el mejor de los casos, una definición de esquizofrenia resistente al tratamiento que dicotomice a los pacientes en aquéllos, cuyos síntomas han remitido por completo frente a aquellos otros con síntomas persistentes que no mejoran con la medicación antipsicótica, puede no ser adecuada.

El criterio mayoritariamente aceptado para definir la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia fue utilizado inicialmente por Kane¹² et al. en 1988 con motivo de un ensayo clínico multicéntrico con clozapina (MCT). Originalmente estos criterios incluían los que se detallan a continuación.

Síntomas positivos persistentes

Valor igual o superior a 4 (moderado) en al menos dos de cuatro síntomas positivos de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) de Overall y Gorham¹³: conducta alucinatoria, contenido inusual del pensamiento, suspicacia y desorganización conceptual.

Grado moderadamente grave de la enfermedad

Valorado según la BPRS (puntuación total igual o superior a 45 en la escala de 18 ítems) y un valor igual o superior a 4 en la escala de Impresión Clínica Global (ICG) de Guy¹⁴.

Persistencia de la enfermedad

Ningún período estable de buen funcionamiento social y/o ocupacional en los últimos 5 años: incapacidad para mantenerse en un trabajo y establecer adecuadas relaciones personales.

Condición refractaria al tratamiento

En los últimos 5 años anteriores al menos tres períodos de tratamiento con antipsicóticos convencionales (de al menos dos variedades químicas) a dosis igual o superior a 1.000 mg diarios de clorpromazina durante 6 semanas, cada uno de ellos sin significativa mejoría de los síntomas, y fracaso de la mejoría al menos en un 20 % del valor total de la BPRS o intolerancia a un ensayo clínico prospectivo de haloperidol durante 6 semanas a una dosis de 10-60 mg/día.

El cuarto criterio, condición refractaria al tratamiento, fue modificado desde el momento de ser propuesto porque se comprobó que el fracaso de dos ensayos con fármacos era suficiente para ser aceptado como criterio de resistencia al tratamiento¹⁵, especialmente si dicho fracaso a la respuesta se daba tras utilizar antipsicóticos de segunda generación¹⁶. Es importante resaltar que durante las últimas tres décadas se han documentado interacciones entre los respondedores al tratamiento y el medio en el que viven. Así, los pacientes que se encontraban en unidades de larga estancia con menor supervisión precisaban dosis superiores de neurolépticos para obtener la misma respuesta.

Junto a esta definición de Kane et al.¹² existen otras no menos interesantes. La propuesta de May et al.¹⁷ y defendida por Dencker y Kulhanek⁴ tiene tres ventajas (tabla 1).

Brenner et al.¹⁸ definen el término refractario al tratamiento en la esquizofrenia como «síntomas psicóticos presentes en personas con adecuado diagnóstico de esquizofrenia, importante discapacidad de las funciones psíquicas y/o comportamiento anómalo, que persisten a pesar un tratamiento farmacológico y psicosocial razonable y habitual durante un periodo de tiempo al menos de 2 años». Desde entonces se establecen siete niveles o grados de respuesta que van desde la remisión total hasta severidad con respecto a la refractariedad.

Para la evaluación de los niveles de falta de respuesta o resistencia al tratamiento utilizan la BPRS y la *Independent Living Skills Survey* (ILSS). La evaluación global de cada paciente contempla los aspectos de la tabla 2.

Tabla 1 Grados de resistencia al tratamiento de May et al.¹⁷

Existen diferentes niveles de respuesta, desde una respuesta excelente (nivel 1) a resistencia severa al tratamiento (nivel 6)
Se incluyen las consecuencias sociales de la enfermedad
Se toma en consideración no sólo el tratamiento farmacológico, sino el tipo de intervención psicosocial que se realiza

Pero también ha habido otros cambios relativos a la definición de un ensayo clínico adecuado. Las distintas estrategias en el tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia han ido dirigidas a conocer la ventana terapéutica de los neurolepticos, que depende de sus niveles en sangre, en los que participan tanto la absorción, el transporte como el propio metabolismo. Además otros autores sugieren que la suma de otros fármacos, como el litio, propranolol, carbamazepina, y benzodiazepinas, pueden mejorar la respuesta terapéutica. Generalmente se acepta que un período de 4 a 6 semanas (más que el período estricto de 6 semanas) es adecuado para un tratamiento en ensayo clínico con medicación antipsicótica¹⁹. Los rangos de dosis recomendadas también han sido revisados. Inicialmente, al menos 1.000 mg de clorpromazina o sus equivalentes fue la dosis propuesta para ser utilizada en un ensayo con antipsicótico convencional; sin embargo, dosis alrededor de los 400 mg/día de clorpromazina son suficientes para bloquear entre el 80 y 90 % de los receptores de dopamina²⁰ y dosis más elevadas no producen beneficio terapéutico directo incluso en pacientes no respondedores al tratamiento²¹. Por tanto, un ensayo de 4 a 6 semanas de duración con 400 a 600 mg de clorpromazina es actualmente aceptado como la dosis estándar adecuada para el tratamiento en un ensayo clínico¹⁵.

Todas estas modificaciones de criterios se vienen utilizando en la actualidad a la hora de definir la resistencia al

tratamiento en los ensayos clínicos²¹ y también constituyen las bases de una propuesta relativamente reciente respecto a la estrategia terapéutica a seguir con un paciente esquizofrénico al que se quiere optimizar con precisión su respuesta clínica en el curso de un determinado tratamiento farmacológico (tabla 3).

SÍNTOMAS NEGATIVOS Y DETERIORO COGNITIVO

Si bien la mayor parte de las definiciones sobre resistencia al tratamiento centran su atención en la persistencia de síntomas positivos en las psicosis, cada vez se toma más conciencia del problema de la presencia de síntomas negativos y deterioro cognitivo²². La clozapina y otros antipsicóticos de segunda generación han mostrado ser muy eficaces en la reducción de síntomas negativos en ensayos clínicos doble ciego, por lo que existe controversia si no resulta oportuno que también formen parte de la definición de resistencia al tratamiento los síntomas negativos. Adicionalmente, el deterioro de las funciones cognitivas incide especialmente en una desfavorable evolución a largo plazo de los pacientes esquizofrénicos, especialmente en lo relacionado con los aspectos laborales, y como resulta también evidente que los antipsicóticos de segunda generación pueden mejorar la actuación en esos dominios, se refuerza también cada vez más el criterio de la inclusión de las funciones cognitivas como parte integrante del concepto de resistencia al tratamiento, ya que son de gran importancia para un óptimo funcionamiento clínico.

PREVALENCIA

Son escasos los trabajos relacionados con la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia. Dos grupos independientes han considerado en los últimos años este factor en Estados Unidos.

Juarez-Reyes et al.²³, utilizando una interpretación amplia del concepto con ocasión de un estudio con clozapina

Tabla 2 Grados de respuesta y resistencia al tratamiento¹⁸

Identificación de hasta nueve dominios en los que el paciente se valora según una escala que agrupa desde «autónomamente» hasta «solamente» con constante asistencia o supervisión
Presencia de siete niveles o grados de respuesta que gradualmente incluyen: «remisión clínica» (dos niveles), «resistencia» (tres niveles) y «refractario» (dos niveles)
Incluye una escala de calidad de vida

Tabla 3 Directrices propuestas para determinar la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia

Condición refractaria al tratamiento: al menos dos ensayos previos de 4 a 6 semanas de duración y 400 a 600 mg de clorpromazina (o equivalente) sin mejoría clínica
Persistencia de la enfermedad: más de 5 años sin período de buen funcionamiento social u ocupacional
Síntomas psicóticos persistentes: puntuación total de la BPRS mayor de 45 (en la escala de 18 ítems) y valor superior a 4 (moderado) en al menos 2 de 4 ítems de síntomas positivos

aprobado por la FDA en el condado de California estudian una muestra de 293 pacientes que fueron considerados resistentes al tratamiento si cumplían los siguientes criterios: ser mayores de 16 años, tener un diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, sin mejoría tras dos ensayos clínicos con psicofármacos de 4 semanas de duración y dosis de 600 mg/día o superior o presentar discinesia tardía y un índice en la evaluación del funcionamiento global inferior a 61 puntos. La frecuencia estimada de resistencia al tratamiento basada en este criterio amplio fue del 42,9 %; no obstante, este valor descendía al 12,9 % si se utilizaba el criterio establecido por Kane¹², probablemente por la incapacidad primaria de encontrar casos con tres ensayos clínicos sin resultados beneficiosos.

Essock et al.²⁴ utilizaron los siguientes criterios para medir la prevalencia de resistencia al tratamiento: fracaso de dos ensayos clínicos de 6 semanas de duración y 1.000 mg/día de clorpromazina o equivalente, hospitalización de al menos 4 meses y un total de hospitalizaciones de al menos 24 meses en los últimos 5 años. De un total de la muestra de 803 pacientes ingresados en el hospital estatal de Connecticut con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo la frecuencia obtenida fue del 48 %.

Con estas y similares estimaciones²⁵ se puede extrapolar que en Estados Unidos viven actualmente un total de entre 200.000 y 500.000 pacientes resistentes al tratamiento en esquizofrenia. Desconocemos las cifras en España.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Actualmente es casi universalmente aceptado que la fisiopatología de la esquizofrenia conlleva alteraciones de los procesos tempranos del neurodesarrollo y que eventualmente dan origen a la sintomatología esquizofrénica durante la adolescencia o los años de la edad adulta temprana. La hipótesis del neurodesarrollo está respaldada por evidencias neuropatológicas (Akbarian et al., 1993, 1995),

estudios en gemelos dicigóticos (Bracha et al., 1991; Torrey, 1994) y observaciones del nivel premórbido de pacientes que desarrollan una esquizofrenia (Done et al., 1994; Walker y Levine, 1990). La presencia de anomalías estructurales cerebrales en un amplio número de pacientes esquizofrénicos incluye el sistema ventricular y las cortezas frontal, temporal y límbica.

Desde que se estandarizaron los criterios para resistencia al tratamiento ha ido creciendo la investigación sobre la naturaleza neurobiológica del problema⁴, y aunque los datos no son muy numerosos, recientemente se han encontrado evidencias de factores del neurodesarrollo asociados a una pobre respuesta al tratamiento en la esquizofrenia (Murray, 1994; Bloom, 1993; Sham et al., 1996). Lieberman et al. (1996) señalan que entre los pacientes clasificados como resistentes existe un aumento del tamaño ventricular y una disminución del volumen cortical cuando se los compara con sujetos control y con pacientes respondedores. Bilder et al.²⁶ y Stern et al.²⁷, han confirmado también que los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento poseen mayor índice de atrofia cortical en estudios de resonancia magnética (RM) al compararlos con pacientes que tienen buena respuesta al tratamiento. Esto es particularmente cierto si el paciente tiene predominio de síntomas negativos²⁸. Los pacientes con síntomas negativos persistentes tienen también una tendencia a migración celular anómala en la corteza prefrontal²⁹.

Recientes evidencias preclínicas (Li et al., 1995; Giron et al., 1996) y clínicas (Breier et al., 1997; Laruelle et al., 1996) respaldan la importancia de la regulación sináptica de dopamina (o sus neurotransmisores reguladores glutamato y GABA) como mediadora de la patología esquizofrénica. Este modelo explicaría la mala evolución de la enfermedad, la mayor probabilidad de recaídas y un tiempo prolongado de respuesta farmacológica al tratamiento (Lieberman et al., en prensa).

Los estadios de la enfermedad³⁰ y los correspondientes procesos fisiopatológicos comprenden las siguientes etapas (fig. 1).

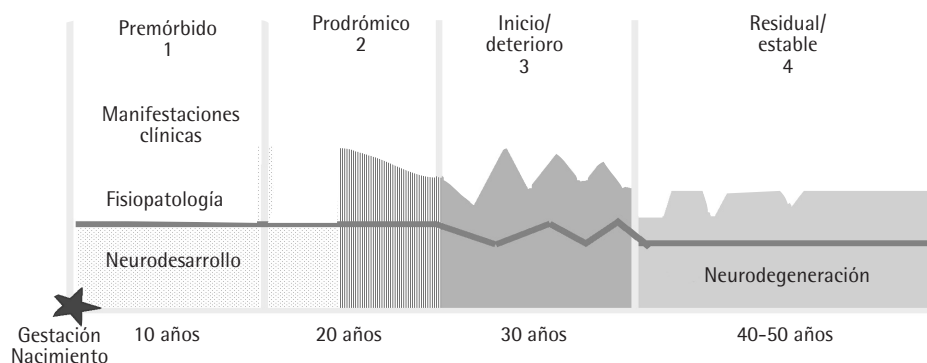


Figura 1 Estadios de la enfermedad. De Sheitman y Lieberman³⁰.

Estadio 1: neuropatología cortical y deficiente capacidad neuromoduladora

El primer estadio de la esquizofrenia es el resultado de causas genéticas o epigenéticas durante el embarazo o en los primeros momentos del desarrollo perinatal, que determinan un fallo de los procesos de desarrollo neuronal y de la sinaptogénesis y el consiguiente déficit de la capacidad inhibitoria de la corteza cerebral sobre las estructuras subcorticales. Si estas anomalías del desarrollo son muy numerosas o severas, los pacientes pueden tener un inicio temprano de la enfermedad, ser la enfermedad más severa y presentar resistencia al tratamiento en su primer episodio de la enfermedad.

Estadio 2: activación neuroquímica

La deficiencia en la capacidad moduladora neuronal conduce al segundo estadio fisiopatológico que se da en la adolescencia y edad adulta temprana. En el curso de experiencias estresantes (p. ej., conflictos familiares, situaciones escolares, servicio militar, abuso de sustancias) las alteraciones de la actividad neuronal en vez de verse compensadas, con lo que se restablecería el equilibrio progresivamente, tienen como resultado una activación neuroquímica. Este proceso conduce a las fases prodrómica e inicial de la esquizofrenia.

Estadio 3: neurotoxicidad

Implica el desarrollo de cambios estructurales neuronales como consecuencia de la activación neuronal prolongada o de los efectos que producen. El resultado es una morbilidad persistente y una resistencia al tratamiento.

DIRECTRICES

Estas evidencias y el modelo interpretativo expuesto sugieren dos grandes vías de deterioro clínico en la esquizofrenia. La primera es una consecuencia relacionada con la resistencia al tratamiento que puede ser debida directamente a factores patológicos del neurodesarrollo. La segunda abarca períodos prolongados de psicosis no tratadas durante el período inicial y/o múltiples episodios a lo largo de los primeros años de la enfermedad, con bajos niveles de recuperación.

Esta activación neuroquímica endógena consecuencia de la incapacidad para regular la liberación de dopamina presináptica en el sistema límbico puede ser una vía útil para comprender el fenómeno de la respuesta refractaria que se da en el paciente esquizofrénico

Las siguientes prácticas clínicas debían ser adoptadas si se quiere alcanzar una evolución terapéutica favorable en ensayos con fármacos antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento (tabla 4):

Tabla 4

Directrices para una evolución terapéutica favorable de ensayos con fármacos antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento

Identificación clara de los síntomas
Utilización de fármacos en dosificación adecuada y tiempo suficiente
Considerar que la intolerancia a la medicación, la no adherencia al tratamiento, un inadecuado apoyo social y un tratamiento psicosocial inapropiado pueden crear la apariencia de resistencia al tratamiento
Agotar la utilización de agentes terapéuticos únicos antes que múltiples agentes
Prevención de los efectos extrapiramidales mediante una apropiada elección del tratamiento primario
Mantenimiento una actitud terapéutica positiva

- *Identificación clara de los síntomas.* Los antipsicóticos son de gran utilidad para el tratamiento de síntomas positivos en las psicosis, incluyendo alucinaciones, delirios y otros trastornos. Los nuevos medicamentos pueden ser también beneficiosos para los síntomas negativos, tales como escasa socialización, retraimiento y aplanamiento afectivo, particularmente si éstos son secundarios a los síntomas extrapiramidales por efecto de la medicación convencional. También hay que considerar que algunos fármacos, como la clozapina, se han mostrado efectivos en pacientes psicóticos hostiles, agresivos. Por todo ello, teniendo claro hacia qué síntomas concretos va dirigido un fármaco determinado que se está ensayando conoceremos con certeza qué parámetros se han beneficiado y cuáles no. Además, el manejo global de la esquizofrenia resistente es difícil y en la mayoría de los casos se debería abordar por el síntoma. Si se conocieran éstos y la fisiopatología de los mismos podríamos resolver parte de la problemática de esta entidad.
- *Uso sistemático de fármacos en dosis adecuada y al menos durante 4-6 semanas.*
- *Consideración de que la intolerancia a la medicación, la no adherencia, un inadecuado soporte social y un tratamiento psicosocial inapropiado pueden crear la apariencia de resistencia al tratamiento.* La valoración de estos factores debe preceder a la afirmación de que un determinado fármaco fracasa en el tratamiento. Por ello es recomendable la obtención de niveles sanguíneos del fármaco para monitorizar la adherencia y descartar la escasa absorción del medicamento.
- *Agotar la utilización de agentes terapéuticos únicos antes que múltiples agentes.* Existe una presión tremenda por parte de los clínicos en encontrar un fármaco que remedie de forma rápida cada uno de los

problemas que presenta el paciente. Por ejemplo, hostilidad, irritabilidad e insomnio podrían considerarse secundarios a la psicosis y únicamente se solucionarían cuando se alcanzase un buen efecto terapéutico del fármaco.

- *Prevención de los efectos extrapiramidales mediante una apropiada elección de tratamiento.* Con la aparición de agentes antipsicóticos que son claramente efectivos a dosis que no producen efectos extrapiramidales en la gran mayoría de los pacientes, la persistencia de efectos adversos puede ser eliminada como un argumento de fracaso terapéutico.
- *Mantenimiento de una actitud terapéutica positiva.* En la actualidad existen múltiples elecciones terapéuticas con fármacos antipsicóticos, y continuamente cada año están apareciendo nuevos fármacos. Por ello los pacientes y sus familiares deben considerar que existen buenas razones para la existencia de tratamientos beneficiosos, pese a que tengan una historia de severa enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keefe RSE, Mohs RC, Losonczy MF, Davidson M, Silverman JM, Kendler KS, et al. Characteristics of very poor outcome schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:889-95.
2. Keefe RSE, Mohs RC, Davidson M, Losonczy MF, Silverman JM, Lesser JC, et al. Kraepelinian schizophrenia: a subgroup of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:56-61.
3. Keefe RSE, Frescka E, Apter SH, Davidson M, Macaluso JM, Hirschowitz J, et al. Clinical characteristics of Kraepelinian schizophrenia: a replication and extension of previous findings. *Am J Psychiatry* 1996;153:806-11.
4. Dencker SJ, Kulhanek F. Treatment resistance in schizophrenia. Braunschweig. Wiesbaden: Vieweg, 1988. En: Dencker SJ, Kulhanek F, editores. Treatment resistance in schizophrenia: an approach for research and clinical routine together with a reconnaissance paper. New York: Informatica International, 1988.
5. Bardenat C, Sutter J. Un cas de résistance à l'insuline dans le traitement de la schizophrénie. *Alger: Congrès des Aliénistes*, 1938; p. 346-9.
6. Davis JM. Recent development in the drug treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1976;133:208-14.
7. Christison GW, Kirch DG, Wyatt J. When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;17:217-45.
8. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992;18:515-42.
9. Deniker P, Loo H, Cottureau MJ. Parenteral loxapine in severely disturbed schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1980;41:23-6.
10. Jus A, Villeneuve A, Jus K. Therapeutic dilemma in neuroleptic-resistant psychotic disorders. En: Deniker P, et al., editors. *Neuropsychopharmacology. Proceedings of the Tenth Congress of CINP, Québec 1976*. Oxford: Pergamon Press, 1978:331-8.
11. Vanelle JM. Refractory schizophrenia: historical and currently prevailing criteria and definitions. *Eur Psychiatry* 1997;12(Suppl. 5): 321s-6s.
12. 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.
13. Overall JE, Gorham DE. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1961;10:799-812.
14. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Dept of Health and Human Services publication (ADM) 1976; 76:534-5.
15. Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(Suppl. 2):67-71.
16. Smith TE, Docherty JP. Standards of care and clinical algorithms for treating schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:203-20.
17. May PR, Tuma AH, Dixon WJ. Schizophrenia: a follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:776-84.
18. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:551-61.
19. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:287-302.
20. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Haldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
21. Kinon B, Kane JM, Perovich R, Ismi M, Koren A. Influence of neuroleptic dose and class in treatment-resistant schizophrenia relapse. Presented at the 32nd Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Key Biscayne, FL. 1992.
22. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:898-911.
23. Juárez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv* 1995;46:801-6.
24. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Karver L, Hipsman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 1996;22:15-25.
25. Terkelsen KG, Grosser RC. Estimating clozapine's cost to the nation. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:863-9.
26. Bilder RM, Wu H, Chakos MH, Bogerts B, Pollack S, Aronowitz J, et al. Cerebral morphometry and clozapine treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl. B):53-6.
27. Stern RG, Kahn RS, Davidson M. Predictors of response to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16:313-38.
28. Ota P, Maeshiro H, Ishido H, Shimizu Y, Uchida R, Toyoshima R, et al. Treatment resistant chronic psychopathology and CT scans in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:415-27.
29. Kirkpatrick B, Conley RC, Kakoyannis A, Reep RL, Roberts RC. Interstitial cells of the white matter in the inferior parietal cortex in schizophrenia: an unbiased cell-counting study. *Synapse* 1999;34:95-102.
30. Sheitman BB, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998;32:143-50.