

## CONSENSO POR EL COLECTIVO DE PSIQUIATRAS POR LA ACTUALIZACIÓN DE CLOZAPINA

Miquel Bernardo<sup>1,2</sup>  
Emilio Fernández-Egea<sup>3,4</sup>  
Club NEMEA

- <sup>1</sup>. Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona (UB), Institute of Neurosciences (UBNeuro), Barcelona Clínic Schizophrenia Unit (BCSU), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.
- <sup>2</sup>. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
- <sup>3</sup>. Cambridge Psychosis Centre. Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust. Cambridge, UK
- <sup>4</sup>. Department of Psychiatry, University of Cambridge, UK,

Estimado editor,

La esquizofrenia resistente al tratamiento afecta a uno de cada tres pacientes con esquizofrenia, constituyendo el grupo con mayor gravedad del espectro de la enfermedad<sup>1</sup>. Se define por la ausencia de respuesta satisfactoria después del uso adecuado, en dosis y duración, de dos antipsicóticos<sup>2</sup>. Solo un medicamento, la clozapina, ha demostrado eficacia durante el estado de resistencia<sup>3</sup>. Pese a la buena respuesta terapéutica, la clozapina no está exenta de efectos secundarios, algunos potencialmente letales<sup>4</sup>. Los requerimientos de monitorización hematológica mensual<sup>5</sup>, los efectos metabólicos<sup>6</sup> y los relacionados con la sedación<sup>7</sup> y la sialorrea, entre otros, son frecuentemente citados como barreras al inicio de la clozapina<sup>8</sup>.

De hecho, la prescripción de clozapina es notoriamente inferior a lo que sería deseable. Se calcula que alrededor de 200/100.000 personas deberían recibir clozapina<sup>9</sup>. Ningún país occidental se acerca a esa cifra, siendo Finlandia el más cercano con 173 por cada 100.000 habitantes. España se mantiene en alrededor de 44 prescripciones por cada 100.000, por debajo de la media Europea, y con una distribución heterogénea entre las comunidades autónomas<sup>10</sup>.

Con el ánimo de entender las barreras al uso de clozapina y proponer áreas de mejora, 35 expertos en el uso de la clozapina de las diferentes comunidades autónomas españolas se dividieron en cuatro grupos de trabajo centrados en las preguntas clínicas de especial relevancia con el objetivo de actualizar la situación en el 2022:

- ¿Cómo podemos mejorar la eficiencia en el uso de la clozapina?
- ¿Qué significa resistencia al tratamiento en la esquizofrenia?
- ¿Cómo podemos mejorar el manejo de los efectos secundario de la clozapina?
- ¿Cuáles son las prioridades para innovar en el uso de la clozapina?

Finalmente, todos los asistentes participaron en la elaboración de este consenso de conclusiones y propuestas que se exponen a continuación.

## ¿CÓMO PODEMOS MEJORAR LA EFICIENCIA EN EL USO DE LA CLOZAPINA?

La clozapina continúa siendo el único medicamento con licencia para tratar la esquizofrenia refractaria y no hay duda sobre su eficacia. A pesar de ello, su uso es aún limitado en la práctica clínica y con un patrón de prescripción muy heterogéneo en el territorio nacional<sup>9</sup>. El escaso uso es aún más sorprendente si se añade el factor económico o de eficiencia: el uso de clozapina resulta ser un ahorro económico significativo, tanto directo como indirecto, a través de la reducción de hospitalizaciones y ahorro económico derivado. El coste directo del fármaco se estima en un céntimo de euro (€0,1) por paciente y día, muy por debajo de cualquier otro antipsicótico atípico. Incluso añadiendo la monitorización de los niveles plasmáticos (alrededor de €20-30 por determinación), el coste global está por debajo de otros fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia o muy por debajo de fármacos en otras áreas de la salud (por ejemplo, cáncer) para patología resistente.

Las barreras que limitan el uso son posiblemente inmediatas, pero permanecen inamovibles: 1) la consideración histórica de fármaco peligroso, incluso desde las lecciones en la universidad, que aleja a los clínicos y a los residentes (el futuro de la profesión), 2) el miedo a las altas dosis, que se mejoraría con un correcto uso de la monitorización de los niveles plasmáticos<sup>11</sup>, y 3) el estigma con el que las medicaciones en psiquiatría en general y la clozapina en particular ha sido etiquetado. Se sugiere una mayor promoción académica y clínica de su uso, en particular entre los residentes, y desmitificar los riesgos. Se sugiere también una mayor implicación de la administración y de las autoridades sanitarias en aquellas áreas donde el uso es más reducido.

También se reconoció un uso de clozapina fuera de indicación, incluyendo pacientes diagnosticados con trastorno bipo-

lar o esquizoafectivo, o casos de trastornos de personalidad o cuadros psicorgánicos donde su empleo es amplio, aunque no cubierto por la ficha técnica. Sería conveniente que esta práctica clínica fuese validada por estudios clínicos bien controlados y aleatorizados cuando sea posible o por datos epidemiológicos usando bases de datos con un número suficiente de pacientes.

### ¿QUÉ SIGNIFICA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN LA ESQUIZOFRENIA?

La clozapina es un medicamento principalmente indicado para los pacientes que no respondan a dos antipsicóticos. Se añaden además el uso para aquellos que no toleren otros antipsicóticos o para la psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson.

Siguiendo la estela de otros consensos recientes, los expertos debatieron la necesidad de una definición más precisa en la práctica clínica sobre resistencia<sup>12</sup>. Por un lado, descartar la pseudoresistencia, aquella que se debe al pobre cumplimiento con el régimen antipsicótico, al diagnóstico erróneo o al uso de dosis sub-terapéuticas de antipsicóticos<sup>2</sup>. Monitorizar los niveles plasmáticos de antipsicóticos antes de clozapina y el perfil farmacogenético de la metabolización de antipsicóticos se sugirió como una revolución necesaria y pendiente en la práctica clínica en psiquiatría, aunque se reconoció su difícil implementación<sup>11,13</sup>.

El concepto de resistencia debería precisarse de forma explícita en las notas clínicas, y extender el uso de las especificaciones: resistencia a los síntomas positivos, negativos, cognitivos, afectivos o a una combinación. El uso de escalas psicométricas y de gravedad de síntomas es muy heterogéneo y limitado, aunque debería ayudar en la evaluación objetiva de respuesta y a perfilar el tipo de respuesta sintomática. También se sugiere que los criterios de resistencia (por ejemplo, TRRIP) incluyan criterios de funcionalidad. Quizás en algunos casos no hay una disminución estadísticamente significativa de la gravedad de los síntomas, pero sí un cambio en conflictividad o reingresos que es significativa y que no recoge la TRRIP.

La potenciación en clozapina se vería beneficiada de una valoración sistemática de los síntomas<sup>14</sup>. Más allá de las clásicas combinaciones con amisulpiride o aripiprazol, se subraya el uso limitado de la terapia electroconvulsiva. Se ha detectado un mayor uso de los antipsicóticos inyectables de larga duración como potenciación de la clozapina y sería conveniente validar esta práctica clínica con estudios científicos. Las estrategias no farmacológicas, como promover la actividad física, rehabilitación cognitiva, la neuromodulación o de nuevos productos como el cannabidiol está aún lejos de la práctica clínica habitual.

### ¿CÓMO PODEMOS MEJORAR EL MANEJO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CLOZAPINA?

Lo primero es la enorme variabilidad en el registro de los efectos secundarios de la clozapina. Estamos lejos en la unanimidad es saber que se registra en términos de efectos secundarios y la necesidad de unificar los criterios. Se destaca también la dificultad de compartir las historias clínicas entre diferentes centros, ya que los sistemas son estancos, lo que entorpece el cuidado de los pacientes. Un adecuado sistema de farmacovigilancia permitiría recoger y compartir aquellos efectos secundarios más graves entre los clínicos.

El desarrollo de una escala unificada de efectos secundarios, que incluyera criterios de gravedad, sería un avance significativo para la mejora del tratamiento, quizás enmarcado en un protocolo unificado de seguimiento de clozapina. El uso sistemático de los niveles plasmáticos permitiría también prevenir el desarrollo de los efectos secundarios y, una vez más, se insiste en promocionar su uso<sup>15</sup>.

Se dedicó tiempo a considerar quién debe liderar el manejo de estos síntomas secundarios y en el papel fundamental de enfermería. Se subraya la conveniencia de expandir las actividades de actualización de conocimientos al colectivo de enfermería y a todos aquellos que se dediquen el cuidado del paciente en tratamiento con clozapina.

### ¿CUÁLES SON LAS PRIORIDADES PARA INNOVAR EN EL USO DE LA CLOZAPINA?

Existe una gran variabilidad en el uso de clozapina no solo entre las diferentes comunidades autónomas del estado español sino entre los diferentes centros. Se sugieren una serie de prioridades en la innovación, que van desde las más factibles a aquellas que se anticipan más difícil de implementar.

Sin duda alguna, se debe generalizar y protocolizar el uso de los niveles plasmáticos<sup>15</sup>, que debería incluir no solo clozapina sino también norclozapina. La valoración debería pasar de ser ad-hoc a una parte más de la rutina asistencial.

Flexibilizar o reconocer las indicaciones para aquellos pacientes en los que se prescribe fuera de indicación. No se pueden realizar ensayos clínicos aleatorizados para todas las patologías y los clínicos se encuentran muchas veces antes la disyuntiva de utilizar fármacos como la clozapina fuera de indicación en pacientes con daño cerebral adquirido, discapacidad intelectual o incluso en demencia, trastorno bipolar o trastorno límite de personalidad. Quizás un documento de expertos o una guía por parte de las sociedades científicas ofrecería una mayor cobertura a los clínicos.

Las mayores innovaciones vendrían de la implementación de programas de farmacogenética, para los citocromos, o de la determinación del hemograma o los niveles plasmáticos in-situ<sup>16</sup>, aunque se reconoce la dificultad para homogeneizar estas propuestas.

## CONCLUSIONES

Clozapina continúa siendo la última esperanza de mejorar la calidad de vida en muchos pacientes diagnosticados con esquizofrenia o psicosis refractaria. Aun así, el uso de clozapina permanece estancado, lo que causa un sufrimiento innecesario a los pacientes y un malgasto de recursos económicos.

Los expertos aquí reunidos subrayan la necesidad de incrementar la actividad formadora y académica entre los médicos psiquiatras, especialmente entre los residentes, para aumentar el uso de clozapina. Se insiste también en extender el uso de la monitorización de los niveles plasmáticos en la práctica clínica. Finalmente, se debería priorizar la implementación, o creación, de escalas para la evaluación de los síntomas y los efectos secundarios.

## Miembros del CLUB NEMEA (5ª Reunión, Madrid, 22 octubre 2022)

José Ángel Alcalá Partera, María Pilar Andrés Olivera, Antonio Arévalo Sánchez, Graciela Cabo Escribano, Ricardo Campos Rodenas, Ana Isabel Cano Bena, Fernando Contreras Fernández, María José Durán Maseda, Alberto Fuentes Garrido, Juan Antonio García Mellado, Cristina García Núñez, Carlos Gómez Sanchezlafunete, José Manuel González Moreno, Andrés Matías Jansoon, Joan Latorre Soto, Joaquina Lloreda Morillo, María López Cervero, Manuel López Pérez, Francisco Javier Manzanera López, Pablo Moreno Flores, Esther Moyano Ramírez, María del Carmen Núñez Sande, José Ildefonso Pérez Revuelta, Rodrigo Romero Jiménez, Laura Rubio Rodríguez, Javier Sánchez González, María Enriqueta Sánchez Martínez, Francisco Javier Sanz Fuentenebro, Eugenio Suárez Gisbert, Patricia Vaquero Cadado, Miguel Ángel Vila Heredero, Marta Zubia Martín.

## Financiación

Este proyecto ha contado con la financiación de Adamed Laboratorios para la realización de la reunión.

## Conflicto de interés

MB ha sido consultor, ha recibido becas/apoyo de investigación y/u honorarios de, y/o ha sido speaker/advisor de ABBiotics, Adamed, Angelini, Casen Recordati, Janssen-Cilag, Menarini, Rovi y Takeda.

EFE ha recibido honorarios de consultoría de Boehringer-Ingelheim (2022), Atheneum (2022) y Rovi (2022), honorarios por conferencias de Adamed (2022) y Otsuka (2023) y material de formación e investigación de Merz (2020).

## Referencias

1. National Institute of Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. The NICE Guidelines on Treatment and Management. 2014:74–80.
2. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174.
3. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789–796.
4. Yusufi BZ, Mukherjee S, Flanagan RJ, Dunn G, Page E, Barnes TR. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with medication variables. *Schizophr Res*. 2003;60:371.
5. Andres-Olivera P, Turrion C, Fernandez-Egea E, Perez J. A clozapine's uncharted voyage: Five years and a pandemic after the end of mandatory haematological notifications to the Spanish medicines agency. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2022;15:293–294.
6. Garriga M, Mallorquí A, Bernad S, Ruiz-Cortes V, Oliveira C, Amoretti S, et al. Antipsychotic-Associated Weight Gain and Clinical Improvement Under Clozapine Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42:75–80.
7. Fernandez-Egea E, Chen S, Jenkins C, Turrion C, Mitchell SP, Dodwell DJF, et al. The Effect of Clozapine on Self-reported Duration of Sleep and Its Interaction With 23 Other Medications. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41:534–539.
8. 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. *British Journal of Psychiatry*. 2012;201:481–485.
9. Sanz-Fuentenebro FJ, Uriarte JJU, Bonet Dalmau P, Molina Rodriguez V, Bernardo Arroyo M. Pattern of use of clozapine in Spain. Variability and under-prescription. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12.

10. 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;136:37–51.
11. Wagner E, Siskind D, Falkai P, Howes O, Correll C, Lee J, et al. Clozapine Optimization: A Delphi Consensus Guideline From the Treatment Response and Resistance in Psychosis Working Group. *Schizophr Bull.* 2023. 21 March 2023. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad030>.
12. Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, et al. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia – Recommendations from an International Expert Survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull.* 2020;46:1459–1470.
13. Turrion MC, Perez J, Bernardo M, Fernandez-Egea E. Intra-individual variation of clozapine and noreclozapine plasma levels in clinical practice. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2020;13:31–35.
14. Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, et al. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia – Recommendations from an International Expert Survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull.* 2020;46:1459–1470.
15. Fernández-Egea E. Waiting for Godot or the use of biomarkers in clinical practice. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition).* 2021;14.
16. Bernardo M, Mezquida G, Ferré P, Cabrera B, Torra M, Lizana AM, et al. Dried Blood Spot (DBS) as a useful tool to improve clozapine, aripiprazole and paliperidone treatment: From adherence to efficiency. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2022;15:230–237.