

Ignacio Vera¹
Livia Rezende¹
Vicente Molina²
Javier Sanz-Fuentenebro³

Clozapina como tratamiento de primera elección en primeros episodios psicóticos ¿qué sabemos?

¹Hospital Universitario de Getafe

²Universidad de Valladolid
Departamento de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

³Centro de Salud Mental de Usera

La esquizofrenia se conceptualiza, en la actualidad, como una enfermedad del neurodesarrollo con un deterioro clínico, neurofisiológico y neuroestructural, especialmente notorio en las etapas iniciales de la enfermedad. En los últimos años, los programas de intervención precoz buscan tratar de modificar el curso natural de la enfermedad. La elección de un tratamiento antipsicótico ajustado a las necesidades específicas del paciente permitiría optimizar los resultados de los programas de intervención en primeros episodios psicóticos. La clozapina ha sido un fármaco clave en la historia del tratamiento de la psicosis y sus aportaciones en el tratamiento de la esquizofrenia han sido múltiples. Ha demostrado su superioridad sobre otros antipsicóticos en términos de eficacia y efectividad con un coste-efectividad comparable al aceptado para numerosas intervenciones médicas. Por otro lado, estudios recientes indican que la incidencia y mortalidad asociadas a la agranulocitosis por clozapina serían inferiores a las estimadas en estudios previos y la mortalidad global por clozapina inferior a la asociada a otros antipsicóticos. A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, la clozapina se emplea con mucha menor frecuencia y más tardíamente de lo recomendado y los ensayos clínicos comparando la eficacia y efectividad de la clozapina frente a otros antipsicóticos en primeros episodios psicóticos son prácticamente inexistentes. En el presente artículo de revisión selectiva pretendemos revisar la evidencia clínica existente acerca del empleo de clozapina en primeros episodios psicóticos que nunca han recibido tratamiento farmacológico.

Palabras clave: Clozapina. Esquizofrenia. Primeros episodios psicóticos

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(5):281-9

Correspondencia:
Ignacio Vera López
Glorieta de Quevedo, 5
escalera derecha 4º centro
28015. Madrid
Correo electrónico: ignacioveralopez@yahoo.es.

Clozapine as treatment of first choice in first psychotic episodes. What do we know?

Schizophrenia is currently conceptualized as a neurodevelopmental disorder with progressive clinical, neurophysiological and neurostructural deterioration mostly occurring at early stages of the disease. During the last years, several early intervention programs have tried to modify the natural history of the disease. The choice of antipsychotic treatment adapted to the specific needs of the patient would make it possible to optimize the results of the intervention programs in first psychotic episodes. Clozapine has become a keystone in the treatment of psychosis, with multiple contributions to the treatment of schizophrenia. Clozapine has been proven superior to other antipsychotics in efficacy and effectiveness with comparable cost-effectiveness to that accepted for many medical interventions. On the other hand, recent studies indicate that the incidence and mortality of clozapine-induced agranulocytosis could be lower than previously estimated and that all-cause mortality due to clozapine is less than that associated to other antipsychotic drugs. However, in spite of clinical guideline recommendations, clozapine is used less and later than recommended. There is a lack of studies comparing clozapine with other antipsychotics in first episode psychosis patients. The aim of our paper is to review the current medical evidence about the use of clozapine as a first-line treatment for naive first episode psychosis patients.

Key words: Clozapine. Schizophrenia. First episode psychosis

En el presente artículo de revisión selectiva pretendemos resumir la evidencia científica existente, en la actualidad, sobre la necesidad de intervención precoz en pacientes con un primer episodio psicótico con el objetivo de mejorar el pronóstico de la enfermedad, revisar las aportaciones de clozapina frente a otros antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia y repasar los estudios publicados, hasta la

fecha, sobre el empleo de clozapina como tratamiento de primera elección en primeros episodios de esquizofrenia.

LA INTERVENCIÓN PRECOZ EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

En los últimos años, el concepto de la esquizofrenia ha evolucionado notablemente entendiéndose, en la actualidad, como una enfermedad compleja del neurodesarrollo con un progresivo deterioro clínico, neuropsicológico, neurofisiológico y neuroestructural sustentando el concepto de psicosis temprana como una enfermedad dinámica y modificable¹⁻⁴. Este deterioro parece ser especialmente notorio en los primeros años de evolución de la enfermedad⁵. Por otro lado, el curso de la esquizofrenia presenta enormes variaciones individuales, lo que para algunos autores no haría más que indicar la heterogeneidad clínica de los pacientes englobados bajo esta categoría diagnóstica⁶ pero para otros apoyaría la posibilidad de mejorar el curso de la enfermedad a través de intervenciones que incidan sobre los factores pronósticos⁷.

En este sentido, existirían factores pronósticos inmodificables (tal es el caso de la edad, el género o el ajuste premórbido) y factores modificables (como la duración de la psicosis no tratada) susceptibles de intervenciones destinadas a mejorar el curso de la esquizofrenia^{8, 9}. En este contexto surgen, en los últimos años, numerosos programas de intervención precoz en psicosis basados en un abordaje psicofarmacológico, psicoterapéutico y psicosocial integral durante los estadios iniciales de la enfermedad¹⁰.

La asociación entre la duración de la psicosis no tratada y la evolución de la esquizofrenia es un tema controvertido existiendo discrepancias en cuanto a la pertinencia de los programas de detección e intervención temprana en psicosis. En las tres principales revisiones sistemáticas sobre el tema Norman et al.¹¹ encuentran que existe relación entre la duración de la psicosis no tratada y el curso de la esquizofrenia sólo en lo referente a los síntomas positivos, Marshall et al.¹² que existe relación, además, para los síntomas negativos, afectivos y cognitivos y Ho et al.¹³ encuentran que esta relación es, cuando menos, confusa. Un último grupo de autores defienden la existencia de una asociación entre la duración de la psicosis no tratada y la evolución de la esquizofrenia pero la atribuyen al ajuste premórbido que interferiría en la búsqueda de ayuda psiquiátrica actuando como potencial confusor¹⁴. Existen, por tanto, discrepancias acerca de si la duración de la psicosis no tratada sería modificable a través de los programas de detección e intervención precoz y, a su vez, acerca de si su modificación implicaría una mejoría en el pronóstico de la esquizofrenia¹⁵.

Los programas de detección e intervención precoz en primeros episodios psicóticos incluyen tanto el abordaje psicosocial como el psicofarmacológico. Las intervenciones psi-

cosociales han demostrado, claramente, ser uno de los pilares fundamentales en el abordaje temprano de la psicosis hasta el punto de que se ha definido un subgrupo de pacientes en los que las intervenciones psicosociales aisladas constituirían el tratamiento de elección¹⁶. En cuanto al abordaje psicofarmacológico, la mayoría de los autores contemporáneos coinciden en que la medicación antipsicótica es capaz de modificar el curso natural de la esquizofrenia, sobre todo, si se emplea en estadios iniciales de la enfermedad¹⁷⁻²², si bien, el mecanismo para prevenir la progresión de la enfermedad sigue siendo desconocido^{23, 24}. La respuesta al tratamiento neuroléptico en pacientes con un primer episodio psicótico oscilaría entre el 60% y el 87% de los casos^{21, 25-29}.

Por último, y ahondando en la posibilidad de que pueda modificarse el pronóstico de la esquizofrenia mediante la intervención precoz, algunos autores han sugerido que la optimización de los resultados dependería en gran medida de la elección de un tratamiento antipsicótico ajustado a las necesidades específicas del paciente prestando especial atención a los factores asociados con peor pronóstico (duración de la psicosis no tratada, falta de adherencia al tratamiento, recaída, síntomas cognitivos y negativos, abuso de sustancias y discapacidad psicosocial). En este sentido, si bien apenas existen diferencias en términos de eficacia entre los diferentes antipsicóticos³⁰⁻³³ sí que las hay en términos de tolerabilidad³⁴⁻³⁶. Cabe preguntarse ¿qué podría aportar la clozapina en el tratamiento de pacientes con un primer episodio psicótico y por qué apenas se ha considerado su empleo como tratamiento de elección en este grupo de pacientes?

APORTACIONES DE LA CLOZAPINA EN EL MANEJO DE LA ESQUIZOFRENIA

En los años 50, el descubrimiento de los primeros neurolépticos y antidepressivos despertó el interés por la investigación de los mecanismos de neurotransmisión cerebral y llevó a la especulación sobre la relación existente entre la estructura química y el efecto clínico de los psicofármacos. En este contexto, la empresa farmacéutica suiza Wander Laboratories descubre que algunos compuestos tricíclicos no sólo poseían actividad antidepressiva sino también neuroléptica identificando a la clozapina en este nuevo grupo de fármacos en 1959 y comercializándola en 1962. Hippus ha señalado el escepticismo que rodeó el descubrimiento de la clozapina al contradecir el "dogma neuroléptico". A pesar de las reticencias iniciales, rápidamente se observó con entusiasmo que la clozapina poseía un potente efecto antipsicótico a pesar de la práctica total ausencia de efectos extrapiramidales, lo que hizo que se lo clasificara como antipsicótico "atípico"³⁷⁻³⁹.

Sin embargo, en 1975, el entusiasmo respecto al perfil específico de la clozapina empezó a desaparecer debido su

asociación con varios casos de agranulocitosis⁴⁰⁻⁴². Esto dio lugar a una interrupción casi total de la investigación sobre clozapina y a su retirada del mercado en varios países del mundo. Sin embargo, la existencia, a nivel mundial, de una población importante de pacientes resistentes a cualquier intento de cambio a otro antipsicótico^{43, 44} junto a la confirmación de la habitual reversibilidad de la agranulocitosis inducida por clozapina^{44, 45} llevaron a su reintroducción en Estados Unidos en 1990 para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia-resistente a otros antipsicóticos. En España, en 1992, se crea en el Ministerio de Sanidad un grupo de trabajo para establecer un sistema de control de la posible agranulocitosis. Esto llevó a su reintroducción en España en 1993⁴⁶.

La clozapina ha sido un fármaco clave en la historia del tratamiento de la psicosis. Las aportaciones de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia han sido múltiples. A continuación detallamos las más importantes:

- 1) En términos de eficacia clínica: Kane et al. publican, en 1988, un ensayo clínico en una muestra de pacientes con esquizofrenia resistente en el que queda patente la superioridad de clozapina (30% de respuesta clínica) en términos de eficacia clínica en esquizofrenia resistente sobre clorpromazina (4% de respuesta clínica)⁴³. A partir de entonces, las principales revisiones sistemáticas sobre el tema han sostenido la superioridad de clozapina sobre los antipsicóticos típicos y atípicos en casos de esquizofrenia resistente⁴⁷⁻⁵⁵.

La mayor eficacia clínica de clozapina frente al resto de antipsicóticos es notable en lo referente a la sintomatología positiva (Asenjo Lobos C, 2010) y cognitiva⁵⁶⁻⁵⁹. Existen, sin embargo dudas, sobre si clozapina, en particular, y los antipsicóticos, en general, son capaces de mejorar la sintomatología negativa en pacientes esquizofrénicos⁶⁰⁻⁶³.

Las aportaciones de la clozapina en pacientes con esquizofrenia comórbida con abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias también han sido destacadas⁶⁴⁻⁶⁷. La clozapina sería, por último, capaz de reducir las tentativas de suicidio y los suicidios consumados⁶⁸⁻⁷² así como los comportamientos agresivos^{66, 73-74} en pacientes con esquizofrenia. La clozapina podría ser, además, superior a otros antipsicóticos en términos de rendimiento neuropsicológico^{58, 75} y funcionamiento sociolaboral⁷⁶.

- 2) En términos de efectividad clínica: Los estudios de efectividad clínica (mucho más cercanos a la realidad de la práctica diaria) también han demostrado la superioridad de clozapina frente a antipsicóticos de primera⁷⁷ y segunda generación tanto en términos de adherencia terapéutica⁷⁸⁻⁸¹ como de calidad de vida⁸². En el estudio CATIE, el tiempo medio hasta la discontinuación del tratamiento farmacológico para la clozapina fue de 10,5 meses frente a los 3,3 de quetiapina, los 2,8 de risperidona y los 2,7 de olanzapina. En este estudio se destaca

que el cambio de antipsicóticos en el caso de pacientes con esquizofrenia con respuesta parcial al tratamiento farmacológico no aporta ventajas excepto en el caso de clozapina^{83, 84} tal como confirman los estudios realizados por la Asociación Mundial de Psiquiatría⁸⁵. Así, tras el fracaso de un primer antipsicótico atípico, el 77% de los tratados con clozapina responden frente a tan solo el 23% de los tratados con el resto de antipsicóticos atípicos⁸⁶. En el estudio CUTLASS, se pone de manifiesto una mejor respuesta clínica –en términos de psicopatología global–, mejora en la calidad de vida y un mayor grado de satisfacción de los pacientes con clozapina frente a otros antipsicóticos atípicos⁸⁷.

- 3) En términos de costes: Para Wang PS et al. el empleo de clozapina como tratamiento de primera elección en primeros episodios psicóticos revertiría en una mejora en la calidad y esperanza de vida en este grupo de pacientes y opinan que el coste-efectividad de dicha intervención sería comparable al aceptado para numerosas intervenciones médicas⁸⁸. Duggan A et al. destacan el coste-efectividad de la clozapina, al estimar que su empleo correcto y precoz podría suponer un ahorro de 8,7 millones de libras y de 53 muertes al año en el Reino Unido⁸⁹. Gau SS et al. sin embargo, discrepan de los autores anteriores al estimar que el coste-efectividad de clozapina es inferior al del resto de antipsicóticos atípicos⁹⁰.

- 4) En términos de efectos secundarios: La clozapina presenta menor incidencia de sintomatología extrapiramidal, en general, y de discinesia tardía en particular, que la mayoría de antipsicóticos típicos y atípicos⁹¹⁻⁹⁴. No obstante, los beneficios en términos de reducción del síndrome neuroléptico maligno son menos claros⁹⁵. También la hiperprolactinemia es especialmente infrecuente con clozapina⁹⁶⁻⁹⁸. Sin embargo, efectos secundarios como la sedación, la hipotensión ortostática o la sialorrea pueden llegar a convertirse en efectos de primera magnitud que obliguen a la retirada del fármaco^{98, 99}. La clozapina es –junto a olanzapina– el antipsicótico con mayor riesgo de síndrome metabólico y ganancia de peso en el tratamiento de pacientes con un primer episodio psicótico¹⁰⁰⁻¹⁰². Otros efectos secundarios potencialmente letales incluyen el tromboembolismo pulmonar o la miocarditis¹⁰³. Las convulsiones inducidas por clozapina son dosis-dependientes habiéndose estimado el riesgo en 0,6% por debajo de 300 mg/día, 1,8% entre 300 y 600 mg/día y 14% por encima de 600 mg/día⁴⁶.

Sin embargo, la agranulocitosis ha sido y es, sin duda alguna, el efecto secundario más temido con el uso de clozapina. Las estimaciones iniciales sobre la incidencia acumulada de agranulocitosis asociada al uso de clozapina arrojaban cifras en torno al 1-2%⁴² pero en estudios posteriores la estiman en torno al 0,38-0,73%¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. En España, el análisis inicial de los datos de los primeros años de monitorización arroja

cifras del 0,2%¹⁰⁷. Es más, a partir del primer año de tratamiento, la tasa de agranulocitosis para clozapina ha sido estimada en un 0,08% frente al 0,13% para clorpromazina y el 0,15% para olanzapina^{108, 109}. Tanto es así que un reciente estudio de cohortes finlandés afirma que la mortalidad por clozapina es sustancialmente inferior a la asociada a otros antipsicóticos y recomienda que vuelvan a valorarse las restricciones al uso del fármaco¹¹⁰.

- 5) En términos de mortalidad: En un estudio epidemiológico finés se estima que la clozapina tenía la menor tasa de mortalidad global entre todos los antipsicóticos, recomendando la revisión de las restricciones al uso del fármaco¹¹⁰. La mortalidad asociada a la agranulocitosis por clozapina rondaría, en las estimaciones iniciales el 3-4% de los casos de agranulocitosis pero las estimaciones posteriores la sitúan entre el 0,01y el 0,016%¹¹¹⁻¹¹³. La reducción en la mortalidad global en usuarios de clozapina estaría en estrecha relación con la reducción del riesgo suicida^{69, 70, 72}. De hecho, la prevención del suicidio asociada al empleo de clozapina ha sido destacada por el *International Suicide Prevention Trial*⁷⁰⁻⁷¹ y se estima que podría multiplicar por 3 la reducción en el riesgo suicida en esquizofrénicos⁷².

A día de hoy, pocos estudios se han realizado en estos sentidos dados las restricciones vigentes para el empleo de clozapina con las consiguientes dificultades metodológicas que ello conlleva. Pero ¿qué sabemos al respecto?

EXPERIENCIAS DE EMPLEO DE CLOZAPINA EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

El concepto del uso de la clozapina en primeros episodios psicóticos surge desde su comercialización¹¹⁴. Sin embargo, los ensayos clínicos comparando la eficacia y efectividad de la clozapina frente a otros antipsicóticos en este grupo de pacientes son prácticamente inexistentes. A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas¹¹⁵⁻¹¹⁹ que recomiendan el empleo de clozapina tras dos ensayos farmacológicos a dosis y tiempos adecuados, en la práctica clínica actual, la clozapina se emplea con mucha menor frecuencia y más tardíamente de lo recomendado. Así, en el Reino Unido se estima que hay 63.000 pacientes con esquizofrenia resistente pero sólo 13.400 toman clozapina estimándose que la clozapina se emplea únicamente en el 14-50% de los casos recomendados^{120, 121}. La duración media de la enfermedad antes de la administración de clozapina es de entre 9,7 y 15,1 años de media^{122, 123}. Antes de la introducción de clozapina los pacientes han sido tratados hasta con 13 fármacos o combinaciones farmacéuticas diferentes¹²³.

A continuación repasaremos los estudios publicados hasta la fecha acerca de la utilización de clozapina en pri-

meros episodios psicóticos:

- 1) Estudios que emplean clozapina en primeros episodios psicóticos "resistentes":

En un estudio observacional¹²⁴ se ofreció un ensayo de 12 semanas de tratamiento con clozapina a 10 pacientes que, previamente, habían demostrado resistencia a 3 antipsicóticos. Ningún paciente tuvo una remisión completa tras el tratamiento con clozapina pero la tasa de respuesta rondaba el 30%, cifra similar a la obtenida por Kane et al.⁴³ en un ensayo clínico con pacientes con esquizofrenia resistente empleando los mismos criterios de respuesta terapéutica. El escaso tamaño muestral y el diseño del estudio limitan, no obstante, las conclusiones del estudio.

En otro estudio observacional, Agid O et al.⁸⁶ ofrecen a pacientes con un primer episodio psicótico la posibilidad de tratamiento con clozapina en el primer año de tratamiento de la enfermedad. Los pacientes se incluían en un algoritmo terapéutico en el que se les ofrecía tratamiento con un antipsicótico de segunda generación (risperidona, quetiapina u olanzapina) durante 12 semanas. Si a las 12 semanas no se alcanzaba la respuesta terapéutica se iniciaba un ensayo con un segundo antipsicótico de entre los tres mencionados. Si tras 2 ensayos no había respuesta se ofrecía la posibilidad de ser asignado a un tratamiento, bien con clozapina bien con el tercer antipsicótico aún no ensayado. De los 123 pacientes que iniciaron el algoritmo terapéutico, 93 (75,6%) respondieron al primer antipsicótico y sólo 7 (23%) respondieron al segundo. Entre los 23 pacientes refractarios sólo 13 aceptaron la entrada en el estudio. Los pacientes que tomaron clozapina mostraron igual resultado inicialmente pero mejores resultados a largo plazo que los que tomaron risperidona, olanzapina o quetiapina en diferentes escalas psicopatológicas (BPRS, BPRS positivo, BPRS negativo y CGI). Sin embargo, se trata de un estudio con muchas pérdidas en el seguimiento, escaso tamaño muestral y falta de aleatorización lo que limita la generalizabilidad de los resultados.

- 2) Estudios que emplean clozapina en primeros episodios psicóticos "no tratados":

En el único ensayo clínico aleatorizado, hasta la fecha, con clozapina en primeros episodios psicóticos sin tratamiento farmacológico previo Lieberman JA et al.¹²⁵ comparan la eficacia de clozapina y clorpromazina (más benztropina). Los pacientes se mantuvieron en tratamiento con el fármaco asignado en condiciones de doble ciego durante 2 años (o hasta que las condiciones clínicas llevaran al cambio de régimen terapéutico) completando un período total de seguimiento de 9 años en un estudio abierto sin enmascaramiento. De los 2708 pacientes cribados, 160 (80 en cada grupo) fueron incluidos en el ensayo. En total, no finalizaron el estudio el 15% de los pacientes asignados a clozapina ni el

22,5% de los asignados a clorpromazina. La tasa de remisión fue del 81% en el grupo de clozapina y del 79% en el de clorpromazina pero la remisión se alcanzó en un periodo de tiempo inferior en el grupo de clozapina (el 50% de los pacientes con clozapina habían remitido a las 8 semanas frente a las 12 semanas en los pacientes con clorpromazina). La velocidad de remisión era casi el doble en el grupo de clozapina que en el de clorpromazina y, una vez alcanzada la remisión, los pacientes asignados a clozapina permanecían en remisión casi el doble de tiempo que los asignados a clorpromazina. La probabilidad de permanecer en remisión se reducía en un 15% por cada año adicional de duración de la psicosis sin tratamiento. A las 12 semanas, los pacientes tratados con clozapina experimentaron mayores reducciones en diferentes escalas psicopatológicas (BPRS, SANS, CGI, GAF) que los tratados con clorpromazina. Sin embargo, estas diferencias no se sostuvieron a las 52 semanas. No obstante, los autores atribuyen este último dato a la pérdida de mayor número de pacientes graves en el grupo de clorpromazina (en probable relación con la falta de eficacia clínica). En cuanto a los efectos secundarios, los pacientes en tratamiento con clorpromazina y benztropina experimentaron más efectos extrapiramidales que los tratados con clozapina tanto a las 12 como a las 52 semanas.

En 2011, Lieberman et al.¹²⁶ publican los resultados de este mismo ensayo clínico a los 9 años de seguimiento. De los 160 participantes, 124 fueron seguidos durante 9 años: 63 (79%) en el grupo de clozapina y 61 (76%) en el de clorpromazina. De los 36 que no completaron los 9 años de seguimiento, 19 (clozapina 9 y clorpromazina 10) se perdieron durante el primer año. A los 9 años, 29 pacientes (18%) seguían tomando la medicación originalmente asignada: 21 (26%) en el grupo de clozapina y 8 (10%) en el de clorpromazina ($p=0,01$). La media de tiempo acumulado hasta la interrupción del tratamiento farmacológico original fue de 39 meses para clozapina y 23 para clorpromazina ($p=0,01$). A los 9 años, el porcentaje de tiempo en remisión (78%) o recaída (14%) fue similar en ambos grupos de tratamiento. Las medidas en las diferentes escalas psicopatológicas (BPRS, SANS, CGI, GAF) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes periodos de seguimiento. Sin embargo, sí hubo diferencias a favor de clozapina en la continuación y permanencia en el tratamiento asignado lo que parece estar más en relación con la tolerancia al fármaco. Entre los pacientes del grupo de clorpromazina, 24 (30%) necesitaron tomar clozapina en algún momento del estudio. Lo contrario sólo ocurrió en 3 (3,8%) pacientes ($p<0,01$). Dos pacientes de cada grupo (2,5%) desarrollaron agranulocitosis que se solucionó al retirar el tratamiento correspondiente. Un paciente del grupo de clozapina (4,8%) y 2 del de clorpromazina (25%) desarrollaron discinesia tardía ($p=0,18$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en otros efectos secunda-

rios. En cuanto a las limitaciones del estudio, a lo largo de los 9 años los pacientes de ambos grupos de tratamiento estuvieron el 79% del tiempo total de seguimiento en remisión, una cifra anormalmente alta incluso en la época de los nuevos tratamientos antipsicóticos probablemente en relación con la alta tasa de adherencia al tratamiento antipsicótico. Esto pudo ser debido al estrecho seguimiento de esta muestra de pacientes por parte del personal del estudio siendo difícil medir el beneficio adicional de dichas medidas psicosociales.

En un estudio longitudinal¹²⁷ se ofreció tratamiento con clozapina a 34 pacientes con un primer episodio psicótico nunca tratados. El 56% de los pacientes cumplieron criterios de remisión durante el tratamiento con clozapina con un tiempo medio hasta la remisión de 11 semanas y una tasa de respuesta acumulada a las 13 semanas del 66,4%. Ningún paciente respondió a partir de la semana 13. Sin embargo, el 42 y el 53% de los respondedores abandonaron el tratamiento con clozapina antes de los 6 y 12 meses respectivamente. La elevada proporción de pérdidas en el seguimiento, el escaso tamaño muestral y la ausencia de grupo control dificultan la generalizabilidad de los resultados.

DISCUSIÓN

La clozapina representaría el "*gold standard*" entre los antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia. La clozapina aportaría ventajas respecto a otros antipsicóticos típicos y atípicos a nivel clínico, neuropsicológico y de funcionamiento sociolaboral y en términos de eficacia, efectividad y eficiencia. En términos de eficacia clínica, podría contribuir a la mejora de la sintomatología positiva, negativa, afectiva y cognitiva además de permitir reducir los comportamientos adictivos, auto y heteroagresivos en pacientes esquizofrénicos. En términos de efectividad clínica ha demostrado su superioridad en términos de adherencia terapéutica, calidad de vida y grado de satisfacción de los pacientes con el tratamiento. Y todo ello con un coste-efectividad comparable al aceptado para numerosas intervenciones médicas.

Sin embargo, la preocupación ante la aparición de su efecto secundario más temido (la agranulocitosis) obligó a su retirada del mercado y a la realización de rigurosos controles hematológicos para su empleo tras su reintroducción. Este hecho ha relegado el uso del fármaco a los casos de esquizofrenia más graves y con resistencias probadas a otros antipsicóticos. Tanto es así que los estudios epidemiológicos confirman que su empleo tiene lugar mucho más tarde, incluso, que lo recomendado por las guías clínicas. En este sentido, aunque no exenta de efectos secundarios, estudios epidemiológicos recientes recomiendan firmemente reevaluar las restricciones al uso del fármaco situando la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de clozapina entre las más favorables de entre todos los antipsicóticos.

Paralelamente, durante los últimos años, se ha hecho especial hincapié en la necesidad de frenar el deterioro clínico, neuropsicológico, neurofisiológico y neuroestructural en pacientes esquizofrénicos. La intervención psicofarmacológica, psicoterapéutica y psicosocial precoz en este grupo de pacientes durante los primeros años de evolución de la enfermedad podría mejorar el curso de la esquizofrenia. En este sentido, pronto surgieron dudas de hasta qué punto el tratamiento electivo con clozapina –frente a otros neurolépticos– en primeros episodios psicóticos pudiera aportar sustanciales ventajas. De hecho, hace años que diversos autores vienen proponiendo la necesidad de emplear clozapina desde el debut de la enfermedad con el fin de mejorar el curso de la misma.

Sin embargo, a día de hoy, pocos estudios se han realizado en este sentido dadas las dificultades metodológicas para realizar ensayos clínicos con clozapina en primeros episodios psicóticos. Los resultados del estudio de Woerner et al.¹²⁷ deben ser interpretados con cautela dadas sus limitaciones metodológicas (elevada proporción de pérdidas en el seguimiento, escaso tamaño muestral y ausencia de grupo control). El estudio de Lieberman et al.^{125, 126} ha sido, sin duda, el principal ensayo clínico sobre el empleo de clozapina en este grupo de pacientes realizado hasta la fecha. Los autores concluyen que clozapina sería superior a clorpromazina en lo referente a la continuación y permanencia con el tratamiento asignado (lo que parece estar en relación con la tolerancia al fármaco) pero no en el resto de parámetros clínicos evaluados. Si bien el rigor metodológico de este ensayo confiere gran validez interna a sus resultados, la tasa de adherencia terapéutica de los pacientes del ensayo es anormalmente elevada para este tipo de población. Así, por ejemplo, un 95,9% de pacientes con un primer episodio psicótico consienten en ser incluidos en un ensayo clínico, lo que hace dudar de la replicabilidad del estudio en nuestro entorno poniendo nuevamente de manifiesto la discrepancia existente, en ocasiones, entre los estudios de eficacia y efectividad clínica de cara a la aplicabilidad de los resultados.

Por todas estas razones, estimamos necesario la realización de nuevos estudios experimentales en nuestro medio que aporten luz sobre las potenciales ventajas pronósticas que el empleo de clozapina podría tener en pacientes esquizofrénicos en estadios incipientes. Proponemos la realización de un ensayo clínico en pacientes con un primer episodio psicótico (de características esquizofreniformes) en el que se comparará la eficacia de clozapina y risperidona para una serie de variables clínicas, neuropsicológicas y neurofisiológicas con un período de seguimiento de 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:145-52.
- McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988;14:515-42.
- Sheitman B, Lieberman JA. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998;32:143-50.
- Jarskog LF, Gilmore JH. Neuroprogressive theories: In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. *Textbook of schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2006; pp 137-50.
- Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISOs) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry*. 1996;169:580-6.
- Keshavan HS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia "Just the Facts 6". Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3): 3-13.
- Wiersma D, Nienhuis F, Sloof CJ, et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incident cohort. *Schizophr Bull*. 1998;24:75-85.
- Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H, et al. Does treatment delay in first episode psychosis really matter? *Psychol Med*. 2003;33:97-110.
- Wyatt R. Early intervention with neuroleptics may decrease the long-term morbidity of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991;5:69-76.
- McGorry PD, Killackey E, Yung AR. Early intervention in psychotic disorders: detection and treatment of the first episode and the critical early stages. *Med J Aust*. 2007;187(7):S8-10
- Norman R, Malla AK. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychol Med*. 2001;3:381-400
- Marshall M, Harrigan S, Lewis S. Duration of untreated psychosis: definition, measurement and association with outcome. In McGorry PD, Jackson HJ, eds. *The Recognition and Management of Early Psychosis: A Preventive Approach*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University, 2009; pp 125-45.
- Ho B, Andreasen NC. Long delays in seeking treatment for schizophrenia. *Lancet*. 2001;357:898-9.
- Verdoux H, Liraud F, Bergey C, et al. Is the association between the duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res*. 2001;49:231-41.
- Marshall M, Lockwood A. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD004718.
- Francey SM, Nelson B, Thompson A, et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res*. 2010;199:1-10.
- McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull*. 1996;22:201-22.
- Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;22:201-22.
- Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1707-12.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:975-83.
- Perkins DO, Lieberman J, Gu H, et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry*. 2004;185:18-24.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and metaanalysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1785-804.

23. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:361-70.
24. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, et al. Antipsychotic drugs: comparison in models of efficacy, neurotransmitter regulation and neuroprotection. *Pharmacol Rev*. 2008;60:358-403.
25. Lieberman JA, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):369-76.
26. Kopala LC, Fredrikson D, Good KP, et al. Symptoms in neuroleptic-naïve, first-episode schizophrenia: response to risperidone. *Biol Psychiatry*. 1996;39(4):296-8.
27. McCreadie RG. Managing the first episode of schizophrenia: the role of new therapies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996;6(suppl 2):S3-S5.
28. Flyckt L, Mattson M, Edgan G. Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis construction of a prognostic rating scale. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:916-24.
29. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:241-7.
30. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. Double-blind comparison of first and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1420-31.
31. Salimi K, Jarskog LF, Lieberman JA. Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia: a comparative review. *CNS Drugs*. 2009 1;23(10):837-55.
32. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71-93.
33. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al. Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine. *J Psychiatry Res*. 2011;45(6):763-9.
34. Tohen M, Strakowski SM, Zarate Jr C, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry*. 2000 Sep 15;48(6):467-76.
35. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar;161(3):473-9.
36. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D. Neuropsychology of first episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):549-59.
37. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*. 1991;324(11):746-54.
38. Hippus H. The history of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99(Suppl):S3-S5.
39. Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 12):22-3.
40. Indapaan HJ, Alhave E, Olkinnonora M, et al. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;11:94-8.
41. Lieberman JA, Johns C, Kane JM. Clozapine induced agranulocytosis: non-cross reactivity with other psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry*. 1988;49:271-7.
42. Fitton A, Heel RC. Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs*. 1990;40:722-47.
43. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al., and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789-96.
44. Claghorn J, Honigfield G, Abuzzahab FS. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7:377-84.
45. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience of the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 3):3-7.
46. Ruiz-Doblado S, Baena-Baldemoro A, Espárrago-Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. *Psiquiatr Biol*. 2010;17(3):96-101.
47. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000059.
48. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
49. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotic in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166(2):152-63.
50. Davis JM, Chen N, Click ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553-64.
51. Pickard D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:345-53.
52. Lindenmayer JP, Grochowsky S, Mabusagat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six month trial in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14:201-4.
53. Farooq S, Taylor M. Clozapine: dangerous orphan or neglected friend? *Br J Psychiatry*. 2011;198:247-9.
54. Agid O, Arenovich T, Sajjeev G. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011. [Epub ahead of print]
55. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:135-49.
56. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10(11):CD006633.
57. Mc Gurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 12):24-9.
58. Manschreck TC, Redmond DA, Candela SF. Effects of clozapine on psychiatric symptoms, cognition and functional outcome in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(4):481-9.
59. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, et al. improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry*. 1993;34:702-12.
60. Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115:93-100.
61. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):995-

- 1003.
62. Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1396-404.
 63. Ranian R, Meltzer HY. Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. *Biol Psychiatry*. 1996;40:253-8.
 64. Brunette MF, Drake RE, Xie H, et al. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):637-43.
 65. Green AI, Burgess ES, Dawson R, et al. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects on clozapine vs. Risperidone. *Schizophr Res*. 2003;60(1):81-5.
 66. Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(Suppl 12):43-6.
 67. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, et al. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):94-8.
 68. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1997;8:671-7.
 69. Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Drugs*. 2003;17(4):273-80.
 70. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia, clozapine and adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:530-3.
 71. Meltzer HY, Alphas L, Green AL, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82-91.
 72. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73:139-45.
 73. Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, et al. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1995;23:607-11.
 74. Glazer WM, Dickson RA. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 3):8-14.
 75. Galletly CA, Clark CR, McFarlane AC, Weber DL. Relationships between changes in symptom ratings, neurophysiological test performance and quality of life in schizophrenic patients treated with clozapine. *Psychiatry Res*. 1997;72:161-6.
 76. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20(4):293-301.
 77. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006;333:224-7.
 78. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv*. 2008;59:500-6.
 79. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine and risperidone in patients with schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163:600-10.
 80. Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, et al. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacol*. 2001;155:230-3.
 81. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS I). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1079-87.
 82. Essock SM, Covell NH, Davis SM, et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;16:2090-5.
 83. Rosenheck RA, Davis S, Novell N, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? *Schizophr Res*. 2009;107(1):22-9.
 84. Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association pharmacopsychiatry section statement on comparative effectiveness of antipsychotic in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;100:20-38.
 85. Agid O, Remington G, Kapur S, et al. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:369-73.
 86. Foussias G, Remington G. Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):117-24.
 87. Wang PS, Ganz DA, Benner JS, et al. Should clozapine continue to be restricted to third-line status for schizophrenia? A decision-analytic model. *J Ment Health Policy Econ*. 2004;7:77-85.
 88. Duggan A, Warner J, Knapp M, et al. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry*. 2003;182:505-8.
 89. Gau SS, Cheng CH, Gau CS. A pharmacoeconomic analysis of atypical antipsychotics and haloperidol in first-episode schizophrenic patients in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):271-8.
 90. Casey DE. Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Res*. 1989;99:S47-S53.
 91. Gerlach J, Lublin H, Peacock L. Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics: special focus on clozapine D1 and D2 dopamine antagonists. *Neuropsychopharmacol*. 1996;1 (Suppl 3):355-395.
 92. Millar CH, Mohr F, Umbricht D, et al. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:69-75.
 93. Tarsey D, Baldessarini KJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*. 2003;1(3):20-2.
 94. Khalid S, Kornreich C, Choubani Z, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale*. 2008;34(6):618-24.
 95. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*. 1999;35:S67-73.
 96. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-314.
 97. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(1):143-64.
 98. Flanagan RJ. Side effects of clozapine and some other psychoactive drugs. *Curr Drug Saf*. 2008;3(2):115-22.
 99. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4): 8-13.
 100. De Hert M, Smeets V, Sweers K, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):295-303.
 101. Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*. 2003;37:193-220.

103. Kortepeter C, Chen M, Knudsen JF, et al. Clozapine and venous thromboembolism. *Am J Psychiatry*. 2002;158(3):499-500.
104. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 3):3-7.
105. Munro J, O'Sullivan D, Arana A, et al. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland: beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*. 1999;175:576-80.
106. Atkin K, Kendall F, Gould D, et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996;169:483-8.
107. Álvarez E. Experiencia en España con los antipsicóticos atípicos. En: García-Ribera C, ed. *Nuevos antipsicóticos atípicos*. Barcelona: Masson, 1996; pp 83-101.
108. Steinwachs A, Grohmann R, Pedrosa F, et al. Two cases of olanzapine-induced reversible neutropenia. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:154-6.
109. Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, et al. Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:411 - 14 .
110. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, et al. 1 year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374:620-7.
111. Munro J, O'Sullivan D, Arana A, et al. Active monitoring in 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland: beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*. 1999;175:576-80.
112. Atkin K, Kendall F, Gould D, et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996;169:483-8.
113. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1998;8:671-7.
114. Angst J, Bente D, Berner P. Das klinische Wirkungsbild von clozapine. *Pharmako-Psychiatrie*. 1971;4:200-11.
115. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. Washington DC: APA, 2004.
116. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines; treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50:S7-S57.
117. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guidelines for schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care [Internet]. London (GB): NICE: 2006 [date cited unknown]. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CGI/NiceGuidance/pdf/English>
118. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust n Z J Psychiatry*. 2005;39:1-30.
119. Texas Implementation of medication Algorithms. Schizophrenia and other psychotic Disorders Clinical Practice Guideline. [Internet]. Dallas (USA): TIMA: 2007 [date cited unknown]. Available from: <http://www.mamsiunitedhealthcare.com/s/p/glines/schizophrenia.pdf>
120. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17:247-61.
121. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res*. 2009;107:1-12.
122. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapina: a case note review. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:30-4.
123. Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapina prescribing in patients currently receiving clozapina: a case note review. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:30-4.
124. Szymanski S, Mansiar S, Mayerhoff D, et al. Clozapine response in treatment-refractory first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;35(4):278-80.
125. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapina vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):995-1003.
126. Girgis RR, Philips MR, Li X, et al. Clozapine versus chlorpromazine in treatment-naïve, first episode schizophrenia: 9 year outcomes of a randomised clinical trial. *BJP*. 2011.
127. Woerner MG, Robinson DG, Alvir JM, et al. Clozapine as a first treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1514-6.