

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2640

Esquizofrenia resistente: artículo de revisión

Daniela Castillo Meza

dcastillo208@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-5618-1491>

Médico general, Universidad Autónoma de Bucaramanga

Ziara Elizabeth Nassiff Kamenoff

znassiff@uninorte.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-1704-8647>

Médico general, Universidad del Norte

Daniel Jesús Villanueva Navarro

Danielvillanueva3564@hotmail.com

Médico general, Universidad del Sinú

Andrea Carolina Cruz García

Andrecruz94@hotmail.com

Médico general, Universidad del Sinú

María Candy Miranda David

bmariacandy@hotmail.com

Médico, Universidad del Sinú, Cartagena

Jairo Jesús Martínez Romero

jjmr-16@hotmail.com

Médico general, Universidad del Sinú.

Estefany Johana Quintero Rueda

estefagr@gmail.com

Médico general, Universidad Autónoma de Bucaramanga

Victor Ramon Mendoza Henriquez

viramehen@gmail.com

Médico general, Universidad del Magdalena

Correspondencia: dcastillo208@unab.edu.co

Artículo recibido: 23 junio 2022. Aceptado para publicación: 10 julio 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Castillo Meza, D., Nassiff kamenoff, Z. E., Villanueva Navarro, D. J., Cruz García, A. C., Miranda David, M. C., Martínez Romero, J. J., Quintero Rueda, E. J., & Mendoza Henriquez, V. R. (2022) Esquizofrenia resistente: artículo de revisión. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4) 974-989. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2640

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica de alto impacto que afecta la calidad de vida de aquella que lo padece con signos y síntomas que producen excitación, alteración de la percepción, conductas delirantes, alucinaciones y habla desorganizada, también presentan síntomas negativos que ocasionan desconexión del entorno, si bien la mayoría de los pacientes con esquizofrenia responden al tratamiento con neurolépticos de primera o segunda generación, hasta un tercio de ellos no responden y son resistentes al tratamiento en el rango de 13 a 43 %, se han propuesto varias hipótesis con respecto al mecanismo neurobiológico subyacente de la esquizofrenia refractaria, incluida la hipersensibilidad a la dopamina, los subtipos hiperdopaminérgicos y normodopaminérgicos, la desregulación del glutamato, la inflamación y el estrés oxidativo, y la desregulación de la serotonina, produciendo resistencia a medicamentos para tratar esta enfermedad.

Palabras clave: *esquizofrenia; esquizofrenia resistente; trastorno esquizofrénico.*

Resistant schizophrenia: review article

ABSTRACT

Schizophrenia is a high-impact psychiatric disease that affects the quality of life of those who suffer from it with signs and symptoms that produce excitement, altered perception, delusional behavior, hallucinations and disorganized speech, they also present negative symptoms that cause disconnection from the environment, although the majority of patients with schizophrenia respond to treatment with first or second generation neuroleptics, up to a third of them do not respond and are resistant to treatment in the range of 13 to 43%, several hypotheses have been proposed regarding the underlying neurobiological mechanism of refractory schizophrenia, including dopamine hypersensitivity, hyperdopaminergic and normodopaminergic subtypes, glutamate dysregulation, inflammation and oxidative stress, and serotonin dysregulation, leading to resistance to drugs used to treat this disease.

Keywords: *schizophrenia; resistant schizophrenia; schizophrenic disorder.*

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas de mayor impacto, es considerada uno de los principales problemas médicos a nivel mundial, a pesar de su relativamente baja incidencia. Esta es una patología que puede llegar a ser incapacitante, afectando a pacientes jóvenes y a sus familiares además esta patología persiste durante muchos años, requiriendo por lo general, costosos y prolongados tratamientos farmacológicas y no farmacológicas. Esta es una enfermedad mental compleja que tiene un impacto significativo en el individuo y su familia; este trastorno es característico por que presenta síntomas positivos que son aquellos signos y síntomas que provocan en el paciente situaciones de excitación, alteraciones de la percepción, conductas delirantes como ideas delirantes, alucinaciones y habla desorganizada; también presenta síntomas negativos, que son aquellos que ocasionan en el esquizofrénico una situación de aplanamiento emocional, escasa o nula comunicación, desconexión del entorno; la esquizofrenia además es característica por también presentar deterioro cognitivo y alteraciones del humor (1.2).

El riesgo de padecer esquizofrenia es relativamente bajo, con una incidencia media de 15.2 cada 100.000 personas por año. aunque, los datos de incidencia de la enfermedad son muy variables y se considera, en general, que su prevalencia de por vida es del 0,7%. Además, tenemos que tener en cuenta que se observan variaciones regionales en la frecuencia de presentación como en el caso de Estados Unidos, cuyas estimaciones varían desde un 0.33% y un 0.75%; En cuanto a los porcentajes de pacientes que presentan esquizofrenia resistente al tratamiento, son muy variables, ya que los criterios aplicados para definirla son muchos y muy variados. Según Libermann solo una pequeña proporción de pacientes son resistentes al tratamiento al inicio de la enfermedad, entre 10% y 15%; sin embargo, entre el 30% y el 60% de los pacientes pueden volverse, eventualmente, resistentes al tratamiento o solo responder parcialmente. Posteriormente, se planteó que, si bien los pacientes presentan durante el primer episodio una elevada tasa de respuesta que es cercana al 70%, en aquellos individuos que requieren incorporar un nuevo tratamiento, la tasa de respuesta cae hasta aproximadamente un 20%. Sin embargo, es común que se describa la resistencia al tratamiento en un tercio de los pacientes diagnosticados (2).

Las técnicas de neuroimagen más recientes han sido capaces de avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la esquizofrenia, implicando el sistema dopaminérgico y glutamatérgico de diversas áreas del circuito que une la corteza con los ganglios de la base. La evidencia que se encuentra mayormente establecida habla acerca del núcleo estriado como principal encargado de la desregulación de los sistemas de neurotransmisión, que, por sus conexiones con el córtex y el tronco del encéfalo, producen una alteración de los diversos circuitos cortico-estriatales que podrían justificar los síntomas positivos, negativos y cognitivos en la esquizofrenia (3).

Su diagnóstico implica una serie de manifestaciones muy variadas a nivel del pensamiento, afectividad y comportamiento entre otros y a pesar de que existen muchos enfoques diagnósticos, solo los manuales como el DSM-5 e ICD-11 han obtenido mayor aceptación y utilización para el diagnóstico de la esquizofrenia (3).

La esquizofrenia es una entidad clínica altamente heterogénea y una mejor caracterización de esta heterogeneidad es necesaria para saber respecto a sus mecanismos causales y posibles tratamientos. Uno de los aspectos que presenta diferencias importantes en los pacientes es la respuesta a tratamiento. Los mecanismos por el cual algunos pacientes no presentan mejoría con el uso del tratamiento habitual no están del todo claros, pero unas variadas evidencias sugieren que podrían representar un subgrupo neurobiológicamente distinto de la enfermedad. Mientras la mayoría de los pacientes con esquizofrenia responden al tratamiento con antipsicóticos de primera o segunda generación, hasta un tercio de ellos no responden y son caracterizados como resistentes a tratamiento con un rango de valores reportados de 13-43% (4).

La esquizofrenia resistente al tratamiento se refiere a la proporción significativa de pacientes con esquizofrenia que continúan teniendo síntomas y resultados deficientes a pesar del tratamiento. Si bien muchas definiciones de esta incluyen el fracaso de dos antipsicóticos diferentes como criterio mínimo, la amplia variabilidad en los criterios de inclusión ha cuestionado la consistencia y la reproducibilidad de los resultados de los estudios (5).

Otras definiciones de la esquizofrenia resistente al tratamiento, es la persistencia de síntomas positivos a pesar de ≥ 2 ensayos de dosis y duración adecuadas de la medicación antipsicótica con adherencia documentada. Esta puede variar en su inicio, en su gravedad y en la respuesta a intervenciones terapéuticas posteriores. La heterogeneidad de

esquizofrenia resistente indica que la neurobiología subyacente de esta puede diferir no solo de la esquizofrenia que responde al tratamiento, sino también entre pacientes que presentan resistencia. Se han propuesto varias hipótesis para los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la esquizofrenia resistente, incluida la hipersensibilidad a la dopamina, los subtipos hiperdopaminérgicos y normodopaminérgicos, la desregulación del glutamato, la inflamación y el estrés oxidativo, y la desregulación de la serotonina. Aunque es limitada la investigación que respalda estas hipótesis (6).

METODOLOGÍA

Para la realización de este artículo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos como Elsevier, Scielo, Medline, pubmed, ScienceDirect y Ovid, seleccionando así artículos originales, reportes de caso y revisiones bibliográficas desde 2012 hasta 2022, en idioma español e inglés, los artículos usados desde años anteriores se consideraron debido a su información y aporte a este documento, así mismo se usaron términos MeSH: esquizofrenia, esquizofrenia resistente, y trastorno esquizofrénico, operadores booleanos and y or. Incluyendo así todos los documentos que tratarán sobre esquizofrenia resistente, los datos encontrados fueron entre 10- 40 registros, utilizándose así 23 artículos para la realización de este documento.

RESULTADOS

Una de las primeras definiciones conceptuales de resistencia a tratamiento fue propuesta el año 1988, cuando John Kane et al, demostraron la eficacia de la Clozapina en casos de EQZ que no respondían al tratamiento convencional, la que establecieron como la ausencia de respuesta satisfactoria según los puntajes en escalas como Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y Clinical Global Impression Scale (CGI), luego de tres ensayos terapéuticos, dosificando tres antipsicóticos a dosis plenas, y tomando como referencia 400-600 mg de clorpromazina (7).

En general, distintas definiciones posteriores se han propuesto sobre tres variables principales: indicadores de mejoría por escalas clínicas, número de fármacos ensayados y sus dosis, y el tiempo de tratamiento (8,9)

Al cabo de tres décadas de discusión sobre ERT, persisten significativas controversias entre las diferentes propuestas, revisadas, entre estas se encuentra primero, que no han demostrado consistencia respecto a la dosis y duración de los ensayos con antipsicóticos (AP), que varían entre 4 a 6 semanas y con dosis equivalentes a 400-1000 mg de

Clorpromazina diarias; como segundo, que se basan en la medición de los síntomas positivos sin incorporar variables funcionales ni cognitivas de forma operacionalizada (10).

A pesar de que se establecen diferentes criterios en la definición de ERT, la mayoría de las principales guías clínicas utilizadas para EQZ concuerdan con el uso de Clozapina como fármaco de primera línea frente a la resistencia. La Clozapina (3-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-yl)-11H-benzo[b] benzodiazepina)) pertenece a la clase de las dibenzodiazepinas tricíclicas. Clozapina es un agonista inverso de receptores de serotonina tipo 2 (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}) y antagonista de receptores de dopamina tipo 2 (D₂, aunque con efecto débil), adrenérgicos 1 y 2 e histaminérgicos H₁. La acción de clozapina más allá de la establecida sobre receptores de dopamina y serotonina puede explicar otros efectos terapéuticos y secundarios de su utilización:

- Su antagonismo de receptores muscarínicos M₁₋₅ puede explicar los efectos anticolinérgicos
- Su antagonismo sobre receptores de histamina H₁, explica la somnolencia observada con clozapina
- El antagonismo de los receptores adrenérgicos α₁ explican la hipotensión ortostática observada con clozapina.

Sin embargo, desde su implementación, se han descrito alteraciones hematológicas importantes tales como agranulocitosis.

Por estos diversos sucesos, a partir del año 1975 fue retirada en varios países y se mantuvo fuera del mercado y sin financiamiento para la realización de ensayos clínicos por más de una década. Luego de muchos años, se permitió su uso solamente en caso de pacientes cuidadosamente seleccionados, incluyendo casos de ERT o síntomas extra piramidales severos. Al asociársele un protocolo de vigilancia de efectos hematológicos, disminuyó significativamente la frecuencia de agranulocitosis y la mortalidad por esta causa (12).

En un estudio se realizó un ensayo clínico multicéntrico que incluyó 268 pacientes de 16 centros diferentes, en el que se comparó de forma doble-ciego clorpromazina contra Clozapina en ERT que no había respondido a 3 clases distintas de neurolépticos el estudio demostró que un 30% de los pacientes con ERT respondió a Clozapina v/s solo un 4 % que lo hizo con clorpromazina, utilizando el Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical

Global Impression Scale (CGI) y Nurse observations calefor inpatient evolution (NOBS), incluyendo síntomas positivos y negativos (11).

El estudio Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness (CATIE) se diseñó en primera instancia como una fase para comparar Perfenazina contra nuevos antipsicóticos de manera randomizada y doble ciega. En una segunda fase esta fue utilizada en aquellos pacientes resistentes, lo cuales fueron randomizados aleatoriamente con Clozapina como alternativa en una rama abierta, a comparación del tratamiento doble ciego con Olanzapina, Quetiapina o Risperidona. Como resultado, entre varios hallazgos, uno de estos confirmaba a la Clozapina como la droga más efectiva para pacientes con pobre respuesta a ensayos previos con otros antipsicóticos, sin embargo, está asociada a efectos adversos serios, como el aumento de peso y complicaciones metabólicas, y aun cuando la disminución en los síntomas medidos por medio de la Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS) fueron modestos. Por otra parte, incluyendo a otros dominios funcionales, los datos de este estudio revelan que ninguno de los tratamientos produce una mejoría significativa en los síntomas cognitivos ni en la calidad de vida (11, 12)

El estudio cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUTLASS), con una metodología similar al CATIE asignó a los pacientes que habían fracasado en responder a 2 o más AP a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina o amisulprida. La clozapina demostró una superioridad estadísticamente significativa en un año en la PANSS sobre sus competidores, además, en la semana 12 los pacientes tratados con clozapina expresaron una mayor satisfacción con su estado mental comparado con los otros AP (13).

No obstante, esto, corresponde mencionar que en 2008 Meltzer y colaboradores publicaron un estudio en el que reportaban una eficacia similar entre los fármacos clozapina y la olanzapina en dosis inusualmente altas (promedio de olanzapina fue de 34 mg/día) en ERT, aunque estos datos hay que relativizarlos dado que la muestra fue muy pequeña. Incluso, más adelante Souza y otros en el año 2013 publicaron un metaanálisis de 7 RCT que compararon ambas drogas en la ERT concluyendo que la clozapina mostró superioridad significativa sobre la olanzapina en resultados reflejados en PANSS tanto positiva como negativa (13).

Reuniendo esta serie de datos, la conclusión basada en la bibliografía es que la clozapina es el fármaco de elección para ERT y eso está reflejado en las diferentes guías de tratamiento. Más recientemente esto fue ratificado por la Guía de Tratamiento de Esquizofrenia del 2020 por la American Psychiatric Association. En ella se incluyen las siguientes recomendaciones prácticas: a) lenta titulación para desarrollar tolerancia; b) monito-reo atento de los efectos secundarios; c) llegar a dosis promedio de 300 a 500 mg y d) medir la concentración de clozapina y norclozapina. Mientras la eficacia clínica de clozapina se halla más a menudo con una concentración de 350 mcg/ml o más (aunque hay resultados positivos con una concentración menor), el valor de la ratio clozapina/norclozapina sirve para medir cumplimiento y saturación de las vías metabólicas. Dado que la norclozapina tiene una vida media más larga, un cociente menor a 0.5 estaría indicando falta de cumplimiento reciente y un cociente superior a 3 estaría indicando saturación de las vías metabólicas (14).

Si bien el efecto secundario más publicitado de la clozapina y lo que ha dado lugar a los programas de monitoreo mandatorios para su uso es la neutropenia y agranulocitosis, muchos otros deben ser observados, tales como la miocarditis y la cardiomiopatía que conllevan riesgo de muerte (14).

Fuera de estos, una serie de efectos secundarios pueden presentarse y afectar la calidad de vida y el cumplimiento: sedación, constipación, aumento de peso, síndrome metabólico, convulsiones, mareos, agitación, hipersalivación, cefaleas y taquicardia (15). Queda por aclarar que clozapina alcanza una respuesta de 30 a 40% de pacientes con ERT, lo cual deja una proporción significativa de individuos que requieren su potenciación con otros recursos. Además de los datos que aporta la bibliografía, es de utilidad agregar la experiencia, en el año 2015 en un servicio de consultorios externos, el 38% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estaban siendo tratados con clozapina. El siguiente es un resumen de esa experiencia:

1. La clozapina tiene una eficacia diferencial comparado con cualquier otro AP o combinación de AP en ERT. En algunos casos, esa eficacia es sorprendente y se refleja en cambios notables en la capacidad de convivencia, en el desempeño funcional, en la calidad de vida y en la satisfacción del paciente y de su familia.

2. Sin embargo esto se aplica a un grupo de pacientes ya que otros tampoco responden a la clozapina y requieren potenciación con otros recursos.

3.La clozapina, aun con su notable eficacia, es un fármaco con limitaciones en su uso porque presenta dificultades en su tolerancia. Más allá de los efectos secundarios amenazantes para la vida, otros como la sedación, la sialorrea o la constipación afectan el bienestar y la adherencia (15).

Entre el tratamiento no farmacológico se encuentra la terapia electroconvulsiva que consiste en la inducción de crisis convulsivas a partir de un estímulo eléctrico que se administra a través de electrodos, generalmente bilaterales, colocados en el cuero cabelludo. A este tipo de TEC, se la llama inmodificada. La TEC original fue modificada por el uso de miorrelajantes y de anestesia general, siendo esta técnica la de más utilizada a nivel mundial. Sin embargo, existen situaciones clínicas donde todavía se utiliza la TEC inmodificada vinculado a la dificultad en acceder a miorrelajantes y anestésicos y sigue siendo indicada con el agregado que, en estos sitios y posiblemente por la mayor efectividad del procedimiento o por el menor precio de los antipsicóticos, su utilización resulta ser más frecuente que en países con un nivel mayor de industrialización. En los últimos diez años se ha observado un mayor interés en el uso de TEC para el tratamiento de la esquizofrenia en los EE.UU. y en algunos países europeos, el cual había disminuido considerablemente a partir de la llegada de los antipsicóticos, dando lugar a que la depresión sea la principal indicación de TEC en la actualidad. En el tratamiento de la esquizofrenia se ha limitado la indicación de TEC a situaciones específicas tales como:

- ERT.
- Episodio agudo de descompensación con una alta suicidabilidad.
- Esquizofrenia catatónica

La ERT existen diferentes acepciones que buscan definirla, utilizando en la mayoría de los estudios el criterio de falta de respuesta a por lo menos dos esquemas con fármacos antipsicóticos, por la complejidad que implica desde el aspecto clínico-pronóstico y la severidad que se identifica como la persistencia de la neurotoxicidad, resulta una condición cuyo estudio e interés en investigarla se incrementa progresivamente y es aquí donde la TEC permanece como una indicación que conserva su utilidad

En relación a la indicación de TEC en la ERT, la evidencia muestra que tanto sola como asociada a fármacos antipsicóticos, se observa que hay mayor respuesta a la TEC que a los antipsicóticos por separado. La combinación de la utilización de TEC más la

administración de fármacos antipsicóticos resulta avalada por la evidencia, inclinándose más a la combinación con clozapina. En tal sentido, un meta análisis realizado por Lally y cols. En el 2016, encuentra que el 66% de los pacientes evaluados en cinco estudios respondieron a clozapina asociada a TEC, reportándose recaída sintomatológica en el 32% de los pacientes después de finalizada la TEC y efectos adversos, como trastornos en la memoria, en el 14% de los pacientes (16).

DISCUSIÓN

En gran parte de los estudios comparan la respuesta sólo en términos de síntomas positivos. El principal objetivo de los síntomas positivos guarda relación con el efecto de estos fármacos, la cual claramente tiene un dominio sintomático respecto a otros, así como en la importancia de estos síntomas para la discapacidad de los pacientes. A pesar de las recientes publicaciones que dejan en evidencia que los síntomas cognitivos y negativos pueden tener un rol predictivo a largo plazo, hasta ahora no hay evidencia de que los AP puedan tener un rol decisivo en aliviarlos. Esto puede ser la explicación de por qué incluso estudios más recientes, realizados en un período de mayor conciencia respecto al impacto de estos otros dominios sintomáticos, siguen enfocándose casi exclusivamente en los síntomas positivos. No obstante, dado el impacto de los síntomas cognitivos en la funcionalidad de los pacientes, es necesario que clínicos e investigadores, consideren la importancia de los mismos para la búsqueda de futuras intervenciones. (17)

Una revisión realizada entre 1972 a marzo del 2018; clasificaron 15 artículos relacionados con barreras para el uso de Clozapina en pacientes con ERT y hallaron que las principales causas se relacionaban con la extracción de sangre obligatorio, miedo a los efectos secundarios graves, falta de familiaridad de uso del fármaco, falta de claridad en los diagnósticos, retraso en la selección de pacientes, quebrantamiento en el servicio (toma de examen ,entrega del resultado receta y entrega del fármaco) adiestramiento deficiente del equipo de salud. La resistencia de los tratantes a indicar Clozapina no está fundamentada en la realidad, como concluye un estudio que analizó la mortalidad en más de 14.000 personas con trastornos mentales severos y que identificó una fuerte relación entre recibir Clozapina y una reducción en la mortalidad. (18)

Se estima que más del 70% de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar síntomas depresivos y aproximadamente uno de cada cuatro cumplirá criterios para trastorno depresivo mayor en algún momento de sus vidas. La sintomatología depresiva

puede ser de aparición variable en la esquizofrenia y, si bien se ha estimado que la presencia de síntomas afectivos durante el evento psicótico es un indicador pronóstico positivo, la presencia de depresión durante las remisiones se ha asociado a peores resultados. Pratt et al., 2020 revisó que La depresión está asociada con suicidios consumados, riesgo de recaídas, re internaciones, peor funcionamiento, peor calidad de vida, violencia y no adherencia al tratamiento. Los síntomas depresivos pueden confundirse con los síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, anhedonia y asocialidad) o con efectos adversos medicamentosos (sedación, acinesia, parkinsonismo). (19, 5)

En resumen, aunque no se definen criterios unificados en torno a la definición de la ERT, la instancia de este problema clínico puede ser abordado por múltiples estrategias. Es por esto que un acercamiento crítico a esta definición y sus implicaciones permitirá que los clínicos optimicen el tratamiento de este grupo de pacientes, mejorando su pronóstico y el valor de los tratamientos; al mismo tiempo permitirá a los investigadores, profundizar y ampliar el espectro de las investigaciones en torno a las causas y los tratamientos de la esquizofrenia. (20)

Nielsen et al., 2016 demostró que la identificación temprana de los síntomas que pueden predecir la ERT podría ayudar a los médicos a evitar retrasos en la terapia con clozapina, ya que es el único medicamento con aprobación regulatoria para el tratamiento de dicha sintomatología. A pesar de ser muy poco utilizado debido a sus efectos adversos, la clozapina es el único antipsicótico recomendado para ERT y es más eficaz que otros antipsicóticos para aliviar los síntomas psicóticos en pacientes con ERT (Taylor, 2017). Lamentablemente, la evidencia sugiere que la ERT a menudo no se reconoce rápidamente y que la clozapina se indica después de algunos años, Howes et al., Informa de una demora promedio de 3 a 9 años, lo que sugiere que existe un margen considerable para acortar este período de tratamiento inadecuado. (21, 22)

El NASMHPD publicó 36 recomendaciones sobre su sitio web para ampliar el uso de la clozapina. Una importante La recomendación incluía mejorar los estándares de los aprendices de residencia. Teniendo en cuenta la carga de enfermedad resultante de TRS y el papel central de la clozapina en su tratamiento, sugerimos que la formación en el uso de clozapina se convierte en una obligación requisito para todos los programas de residencia en psiquiatría y de desarrollo profesional continuo. Una certificación que

requiere competencia en el inicio, mantenimiento y manejo de los efectos secundarios de la clozapina, en base a la experiencia clínica, similar a la certificación que ahora se requiere para la terapia electroconvulsiva. (22)

El uso de clozapina es alarmantemente bajo en muchos países en desarrollo. En Pakistán, por ejemplo, alrededor de 1300 pacientes estaban recibiendo clozapina según consta en el Clozaril Patient Sistema de monitoreo. Aunque la clozapina genérica se ha vuelto disponible recientemente, los números son aún muy bajos, considerando que el país tiene una población de unos 200 millones (R. U. Rahman, comunicación personal, 2016; datos disponibles de los autores previa solicitud). Para poner esta receta tasa en perspectiva, los Países Bajos, con una población de alrededor de 17 millones, tiene más de 12000 pacientes en clozapina, que es el 0,07% de la población. Esto significa que, a las tasas actuales de uso, hay una diferencia de más de 100 veces entre los dos países. Esta situación requiere una intervención de salud pública para mejorar el acceso a la clozapina en ciertos países. (23)

CONCLUSIONES

La esquizofrenia resistente a medicamentos es una situación presente en pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento convencional esta se encuentra determinada en aquellos pacientes que con esquizofrenia que todavía tienen síntomas y malos resultados a pesar del tratamiento, muchas definiciones incluyen tener en cuenta la ineficacia de dos antipsicóticos diferentes como criterio mínimo, la gran variación en los criterios de inclusión plantea dudas sobre la consistencia y la viabilidad de la reproducibilidad de los resultados de la investigación. Otra definición de esquizofrenia resistente al tratamiento es la persistencia de síntomas positivos a pesar de 2 ensayos con dosis y duración adecuadas de tratamiento antipsicótico con adherencia documentada. Esto puede variar en la duración del inicio, la gravedad y la respuesta a otras intervenciones terapéuticas, así mismo diversos estudios sobre la esquizofrenia resistente a tratamiento han logrado obtener respuestas adecuadas en estos pacientes con la clozapina manifestándose en la mejora de los síntomas presentes, el comportamiento y la satisfacción del paciente y la familia, cabe destacar que esta tiene eficacia en cerca de un 30% a 40% de los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento, así mismo existe tratamiento no farmacológico incluye la terapia electroconvulsiva, que es la terapia electroconvulsiva administrada a través de

electrodos, generalmente bilaterales, colocados en el cuero cabelludo que ha logrado reflejar mejoras en los pacientes con esta enfermedad.

LISTA DE REFERENCIAS

ESCAMILLA-OROZCO, Raúl I., et al. Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gaceta medica de México*, 2021, vol. 157, no Supl 4, p. S1-S12.

Corrales A, Vilapriño Duprat M, Benavente Pinto C, Garay C, Corral R, Gargoloff P, Goldchluk A, Hönig G, Jufe G, Lamaison F, Leiderman E, Morra C, Rebok F, & Gargoloff P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría*, 32(154). <https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>.

Pizarro-Galleguillos Benjamín, Waissbluth Óscar, Cavieres Álvaro, Moya Pablo R, Bustamante M. Leonor. Esquizofrenia resistente: Definiciones e Implicancias del concepto de Esquizofrenia Resistente a tratamiento. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2019 Dic [citado 2022 Mayo 04] ; 57(4): 394-404. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272019000400394>.

Potkin, S.G., Kane, J.M., Correll, C.U. et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *npj Schizophr* 6, 1 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>

Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis.* 2019 Nov;131:104257. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.016. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30170114; PMCID: PMC6395548.

Araya Álvaro, González Nicolás, Vallejos Javier, Ruiz Sergio. El impacto de la resiliencia en la esquizofrenia: una revisión sistemática cualitativa. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2022 Mar [citado 2022 Mayo 04] ; 60(1): 75-91. Disponible en:<http://www.scielo.cl/scielohttp://dx.doi.org/10.4067/s071792272022000100075>.

J. Kane, "Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 45, no. 9, p. 789, 1988.

- A. Barquero-Madrigal, "Esquizofrenia resistente al tratamiento: ¿hemos tomado una decisión? Treatment-resistant schizophrenia: have we made a decision?," vol. 55, no. 2, pp. 85–92, 2017.
- O. Agid, A. Board, C. J. Johnson, E. Lilly, U. S. Company, and E. L. Canada, "Treatment resistant schizophrenia : Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology," vol. 174, no. 666, pp. 216–229, 2018.
- T. Suzuki et al., "Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation," *Psychiatry Res.*, vol. 197, no. 1–2, pp. 1–6, 2012.
- D. Addington, S. Abidi, I. Garcia-Ortega, W. G. Honer, and Z. Ismail, "Canadian Guidelines for the Assessment and Diagnosis of Patients with Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders," *Can. J. Psychiatry*, vol. 62, no. 9, pp. 594–603, 2017
- D. M. Taylor, "Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: Still the Gold Standard?," *CNS Drugs*, vol. 31, no. 3, pp. 177–180, 2017.
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso Argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr*, Volumen XXXI, Suplemento especial segundo semestre 2020.
- Chouinard, G., Samaha, A. N., Chouinard, V. A., Peretti, C. S., Kanahara, N., Takase, M., & Iyo, M. (2017). Antipsychotic-Induced Dopamine Super-sensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychotherapy and psychosomatics*, 86(4), 189–219. <https://doi.org/10.1159/000477313>
- Elkis, H., & Buckley, P. F. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(2), 239–265. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006>
- Braga, R. J., John, M., Schooler, N. R., Bailine, S. H., Malur, C., Mendelowitz, A., & Petrides, G. (2019). Continuation Electroconvulsive Therapy for Patients With Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Pilot Study. *The journal of ECT*, 35(3), 156–160. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000588>

- J. Lee et al., "Subtyping schizophrenia by treatment response: Antipsychotic development and the central role of positive symptoms," *Canadian Journal of Psychiatry*. 2015
- D. Siskind, L. McCartney, R. Goldschlager, and S. Kisely, "Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis," *Br. J. Psychiatry*, vol. 209, no. 5, pp. 385–392, 2016
- Pisanu, C., & Squassina, A. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia: Insights From Genetic Studies and Machine Learning Approaches. *Frontiers in pharmacology*, 10, 617.
- Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2):18com12123.
- B. J. Kinon, "The group of treatment resistant schizophrenias. Heterogeneity in treatment resistant schizophrenia (TRS)," *Front. Psychiatry*, vol. 10, no. JAN, pp. 1–6, 2019
- NICE Guidance Quality Standard 80. Psychosis and Schizophrenia in Adults. 2015
- Love RC, Kelly DL, Freudenreich O, et al. Clozapine Underutilization: Addressing the Barriers. National Association of State Mental Health Program Directors, 2016