

Esquizofrenia resistente al tratamiento

Henry A. Nasrallah, MD

Profesor de Psiquiatría, University of Cincinnati College of Medicine, Ohio, USA

Randall F. White, MD, FRCPC

Psiquiatra, St. Paul's Hospital, Vancouver, Canada, British Columbia

Introducción

En la mayoría de los pacientes el tratamiento psicofarmacológico puede suprimir los síntomas psicóticos pero un 20% son “resistentes al tratamiento” para los efectos antipsicóticos de la terapia neuroléptica y continúan manifestando delusiones y alucinaciones además de trastorno claro del pensamiento. Esta resistencia al tratamiento se manifestaba incluso en la era en que los síntomas positivos se consideraban el distintivo de esta enfermedad mental, y los pacientes que respondían pobremente a una o más tandas de tratamiento antipsicótico continuado permanecían ingresados más que derivados a una comunidad asistencial.

Definir la resistencia al tratamiento

En el ensayo para el registro de clozapina, Kane y colaboradores propusieron unos criterios rigurosos para definir la resistencia al tratamiento en los pacientes esquizofrénicos, los cuales incluían un fracaso del paciente en la respuesta a tres antipsicóticos diferentes a dosis altas.¹ Sin embargo en una investigación posterior se demostró que el fracaso en la respuesta a 2 antipsicóticos a las dosis habituales predecía una respuesta inadecuada a una medicación posterior que no fuera clozapina.² Aunque un criterio de la definición original de Kane era un funcionamiento pobre, la resistencia al tratamiento en el contexto clínico normal implica la persistencia de síntomas positivos a pesar de la medica-

ción adecuada. Dado que los déficits negativos y cognitivos son frecuentes y que a menudo permanecen a pesar de la resolución de los síntomas positivos, una mayoría de los pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento podrían encajar en la definición de resistentes al tratamiento que incluían aquellos dominios. Los pacientes y sus familias podrían argumentar que un pobre funcionamiento ocupacional y social, a menudo como consecuencia de síntomas negativos y cognitivos persistentes, son devastadores. Si a los criterios se añadiera la pobre recuperación, muchas más personas con esquizofrenia podría ser clasificadas como resistentes a los tratamientos farmacoterapéuticos disponibles actualmente que se centran principalmente en el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2 (DRD2).

A pesar de que esta revisión se centra en los síntomas positivos resistentes al tratamiento, hay buena evidencia de que los tratamientos psicosociales, tales como la rehabilitación vocacional y el entrenamiento de las habilidades sociales pueden contribuir a la recuperación de la función una vez que son tratados adecuadamente los síntomas psicóticos debilitantes, o positivos.³ Si un paciente tiene síntomas positivos persistentes a pesar de la aplicación de las estrategias terapéuticas sugeridas en este artículo, entonces debe ser considerado como refractario al tratamiento, lo que, afortunadamente, representa solo una pequeña proporción de la población resistente al tratamiento.

Prevalencia de la resistencia al tratamiento

La prevalencia de la resistencia al tratamiento varía con las características de los pacientes. Los hombres con el primer episodio esquizofrenia⁴ y con episodios múltiples de esquizofrenia “crónica”⁵ normalmente no responden tan bien al tratamiento como lo hacen las mujeres. Además, la duración de la psicosis no tratada (DPNT) puede predecir la consecuente respuesta al tratamiento. Como puso de manifiesto un metanálisis, una DPNT más larga se correlaciona con un mayor riesgo de “no remisión” de la esquizofrenia.⁶ Un estudio prospectivo de 8 años observó también que existía una correlación positiva entre los síntomas positivos persistentes y la DPNT.⁷

Los pacientes crónicos parecen tener una prevalencia más alta de resistencia al tratamiento. Por ejemplo, un estudio con pacientes hospitalizados en un hospital estatal de Connecticut observó que casi la mitad cumplían los criterios de los investigadores para la resistencia, los cuales incluían tanto la no respuesta a la medicación como 24 meses de cuidados en régimen de internado a lo largo de 5 años.⁸

Dado que la definición de resistencia al tratamiento no está estandarizada no se conoce la prevalencia exacta de la resistencia al tratamiento. En un estudio de pacientes ambulatorios con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo de una clínica pública de California, los investigadores observaron que si aplicaban criterios menos estrictos de resistencia al tratamiento que los propuestos por Kane, reportaban una prevalencia de un 43% vs. sólo un 13% usando los de Kane. Sus criterios incluían la no respuesta a dos tandas de antipsicóticos durante 4 semanas a dosis equivalentes al menos a 600mg de clopromacina.⁹

Sin embargo, estimaciones detalladas predicen que al menos el 25% de los pacientes crónicos son resistentes¹⁰ y que la resistencia es menos común en los pacientes en el inicio de su enfermedad, cuando los síntomas positivos son normalmente más respondedores a la medicación antipsicótica. Sin embargo, los subtipos de esquizofrenia desorganizada, también conocida como

hebefrénica, pueden tener una respuesta más pobre al tratamiento precoz en su evolución y peor pronóstico a largo plazo que otros tipos.¹¹

Neurobiología de la resistencia al tratamiento

Algunos estudios con neuroimagen han observado que los pacientes con resistencia al tratamiento tienen atrofia cortical con más frecuencia que otros pacientes con esquizofrenia.¹² El 95% de los pacientes con resistencia al tratamiento de la muestra tenían atrofia acorde con la medición global del volumen en comparación con el 60% de los pacientes respondedores al tratamiento.¹³ Dos de los pacientes resistentes al tratamiento y ninguno de los otros pacientes tenían atrofia de cerebelo. Los pacientes con historia de complicaciones perinatales tenían respuestas más pobre al tratamiento.^{4,14} Del mismo modo una historia de complicaciones obstétricas se asociaba con evidencias por neuroimagen de cambios volumétricos del cerebro.¹⁵ Los eventos prenatales, tales como las infecciones, también se pueden correlacionar con tales hallazgos.¹⁶ Una hipótesis que merece más investigación es que las agresiones prenatales y perinatales asociados con la pérdida de volumen cerebral contribuyen a una respuesta más pobre al tratamiento.

Una hipótesis farmacológica es que la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia representa una forma de adaptación a la medicación antipsicótica relacionada con el fenómeno llamado “psicosis supersensitiva”.¹⁷ Esta podría ser el resultado de una actividad dopaminérgica aumentada en las vías mesocorticales y mesolímbicas de la dopamina en respuesta al bloqueo crónico de DRD2, lo que algunos investigadores han postulado que es similar al aumento de la actividad dopaminérgica o a la regulación por incremento (upregulation) de la vía del negro-estriado, una causa posible de discinesia tardía. En un estudio en el que el 35% de los pacientes resistentes al tratamiento estudiados tenían discinesia tardía, la psicosis supersensitiva, determinada por un incremento de los síntomas positivos durante 4 semanas tras la discontinuación del antipsicótico, no se correlacionaba positivamente.¹⁸ Además, algunos investigadores han sugerido que la psicosis

supersensitiva es realmente más frecuente en los pacientes con esquizofrenia de buen pronóstico.¹⁷

La investigación en neurociencia no es concluyente en lo relativo a la regulación por incremento de la actividad de D2 durante el tratamiento con antipsicóticos. Algunos estudios post mortem de tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia tratada crónicamente con antipsicóticos han mostrado incrementos en la densidad del receptor D2¹⁹ mientras otros no lo han probado.²⁰ En primates, la exposición crónica al antagonista del receptor D2, racloprida, causó incrementos significativos en los receptores D2 en los ganglios basales y en el córtex singular, tal como se ha detectado mediante neuroimagen in vivo.²¹ En un estudio reciente en pacientes con esquizofrenia tanto libres de antipsicóticos como expuestos a antipsicóticos que empleó tomografía computarizada por emisión simple de positrones y congener examinador de racloprida no hubo diferencias en la media de la densidad del receptor D2 entre los 2 grupos.²² la cuestión permanece por resolver debido a las diferencias metodológicas entre los estudios tales como el tipo de ligando del receptor D2 usado como examinador.

En un pequeño estudio con pacientes finlandeses con esquizofrenia, aquellos que tenían una respuesta inadecuada a la primera generación de antipsicóticos tenían una probabilidad significativamente mayor de tener bajas actividades de monoamino oxidasa A (MAO-A) y catecol-O-metiltransferasa (COMT).²³ Los investigadores examinaron los genotipos de los sujetos para los alelos relacionados con fenotipos de baja actividad enzimática. Una alta tasa de no respondedores a antipsicóticos se correlacionaba con homocigotos para baja actividad de COMT comparados con homocigotos de alta actividad de COMT. Comparados con los respondedores, los no respondedores tenían 6 veces más de probabilidad de tener un genotipo para la actividad baja tanto de MAO-A como de COMT. Los investigadores especularon que una menor capacidad para metabolizar la dopamina y noradrenalina, asociada con COMT y MAO-A puede ocasionar una respuesta insuficiente a la medicación o bien puede asociarse con un tipo más severo de esquizofrenia.

El papel de otros neurotransmisores es más incierto. Faber²⁴ ha hipotetizado un modelo de psicosis que implica el hipofuncionamiento del receptor NMDA-glutamato lo que ocasiona un descenso en la inhibición de las proyecciones corticales excitatorias mediadas por la GABA. Los antagonistas de los receptores NMDA, tales como la fenciclidina, causan pensamiento psicótico, percepciones y comportamiento que no responde plenamente a los antagonistas D2. Un reciente estudio in vivo con resonancia magnética en pacientes con una media de 6 años de esquizofrenia paranoide mostró glutamato elevado en las regiones prefrontal e hipocámpica en comparación con los controles.²⁵ Esto es compatible con la hipofunción del receptor NMDA, lo que puede causar aumento compensatorio del glutamato presináptico. Todos estos pacientes fueron tratados con antipsicóticos pero la severidad de su disfunción psicosocial durante los dos años previos al estudio se correlacionaban con glutamato más elevado en ambas regiones del cerebro.

Finalmente, en base a una evolución en la comprensión de la neurobiología de la esquizofrenia, la resistencia al tratamiento puede representar un subgrupo de esquizofrenia de inicio precoz con unas lesiones del desarrollo neurológico y neurodegenerativas más graves que fracasan en la respuesta a la farmacoterapia antipsicótica. Esto puede ser así incluso durante el primer episodio cuando la respuesta es normalmente inmediata y la remisión alcanzable en muchos pacientes.

Manejo clínico

“Pseudo resistencia” al tratamiento de la esquizofrenia

Una definición práctica de resistencia al tratamiento se basa en la asunción de que un paciente es resistente si fracasa en su respuesta a un tratamiento farmacoterapéutico adecuado. Los pacientes que permanecen psicóticos y con problemas durante el curso del tratamiento deben considerarse resistentes al trata-

miento sólo tras unas dosis suficientemente altas y de larga duración del fármaco administrado. Esta situación puede llamarse “pseudos-resistencia” y puede estar relacionada con varios factores, tal como se describe posteriormente.

Dosis antipsicótica

Cada fármaco tiene su propio rango de dosis eficaz, lo que tradicionalmente se ha estandarizado en relación con los equivalentes de clorpromacina y haloperidol. Davis y sus colegas se cuestionaron este concepto cuando estudiaron los ensayos aleatorizados controlados con placebo existentes para determinar las curvas dosis-respuesta para la primera y para la segunda generación de antipsicóticos.²⁶

En algunas circunstancias, la dosis antipsicótica puede necesitar un ajuste al alza debido a las interacciones farmacocinéticas con otros fármacos o con drogas de recreo que toma el paciente. Según una reciente revisión a nivel mundial, la prevalencia del consumo de tabaco entre los pacientes con esquizofrenia es del 71% en los hombres y del 44% en las mujeres.²⁷ A una dosis dada los fumadores tienen menores concentraciones séricas de haloperidol, olanzapina, y clozapina que los no fumadores debido a los hidrocarburos policíclicos del tabaco inducen ciertas enzimas hepáticas del citocromo P450 que metabolizan estas drogas.^{28,29} Por tanto, los fumadores requieren una dosis un 50% más alta de olanzapina y clozapina debido a la mayor actividad del CYP1A2. Otros agentes que inducen actividad del CYP1A2 son omeprazol, rifampin, ritonavir carbamacepina y fenitoína.

Rifampin, carbamacepina y fenitoína también inducen el CYP3A, que metaboliza la quetiapina. Puede ser necesario incrementar 5 veces la quetiapina cuando se coadministra con estos fármacos. Este enzima también metaboliza risperidona y aripripazol que puede necesitar un incremento de dos veces la dosis y en menor medida, ziprasidona, la cual puede requerir un 50% de aumento de dosis.³⁰ Hay pocos datos disponibles acerca de los anticonvulsivos oxcarbacepina y topiramato que también pueden inducir CYP1A2 y

CYP3A.³⁰ El uso crónico de la hierba St. John Wort, induce, sin embargo, significativamente el CYP3A³¹

Muchos fármacos, incluyendo los inhibidores de la recaptación de serotonina y el bupropion inhiben los enzimas del citocromo P450, requiriendo una dosis menor de los antipsicóticos coadministrados.³⁰ Cuando se cesa la toma de estos fármacos, se produce un incremento del metabolismo de los antipsicóticos, lo que puede ocasionar un descenso de las concentraciones séricas del antipsicótico y una falsa pérdida de eficacia, lo que en conjunto puede ser percibido erróneamente como resistencia al tratamiento.³²

Otro factor es el delirio iatrogénico sobrepuesto, o la psicosis, que pueden confundir el tratamiento de la esquizofrenia subyacente y puede ser mal interpretada como resistencia al tratamiento. La mayoría de los tratados de psiquiatría proporcionan una lista de estos fármacos que incluyen anticolinérgicos, estimulantes, esteroides y otros. Cuando los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento antipsicótico o cuando la respuesta decrece, los clínicos deberían revisar cuidadosamente la medicación de sus pacientes incluyendo los fármacos de dispensación libre (OTC) y los remedios de herboristería y la discontinuación reciente de fármacos, con un ojo en la psicosis iatrogénica y en las interacciones farmacocinéticas.

Una consideración farmacocinética menos común en un paciente aparentemente resistente al tratamiento es una predisposición a un metabolismo rápido que ocurre en individuos con ciertos alelos del CYP2D6.³³ Este enzima es importante en la eliminación de haloperidol, zuclopentixol, risperidona, tioridacina y perfenacina. Las variaciones alélicas causantes se dan más a menudo en ciertos grupos étnicos: un 3% de los noreuropeos blancos, un 10% de los europeos del sur, un 16% de los árabes saudíes y un 29% de los etíopes pueden tener una duplicación del gen CYP2D6.^{33,34} En pacientes con pobres respuestas y concentraciones séricas menores de las esperadas, el genotipo, puede, en ocasiones, no en todos los casos, confirmar que la causa es la presencia de estos alelos.³⁵ Aunque esta es una condición poco común, puede explicar una parte de las

resistencias al tratamiento entre los pacientes con esquizofrenia. En un estudio de 749 pacientes de raza blanca con esquizofrenia los investigadores encontraron que los pacientes que eran metabolizadores rápidos tenían mayor probabilidad de hospitalizaciones múltiples y de polimedicación que otros pacientes.

Duración adecuada del periodo de tratamiento

Otro factor a considerar en la resistencia al tratamiento es la duración adecuada del tratamiento antipsicótico. Análisis recientes de ensayos clínicos pusieron en cuestión la idea previamente establecida de que los efectos antipsicóticos se retrasan en su inicio. Medidos mediante instrumentos estandarizados como la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) y la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS), se produjeron más mejoras durante las dos primeras semanas de tratamiento que durante la segunda quincena.³⁷ Además, el 70% de la mejoría total obtenida a 1 año puede obtenerse al final de las 4 primeras semanas de tratamiento.³⁸ Sin embargo, en muchos pacientes “una respuesta completa” puede requerir diversos meses. Aunque no puede predecirse el momento preciso de la respuesta de un individuo, la falta de una respuesta del tipo que sea en dos semanas, con evidencia de niveles plasmáticos adecuados, sugeriría la necesidad de administrar un fármaco diferente. Alguna respuesta en ese periodo aconseja indicar la continuación del tratamiento durante al menos 4 a 6 semanas, lo cual es la recomendación estandarizada para un periodo adecuado.³⁹

Adherencia al tratamiento

Un determinante crucial para el resultado del tratamiento es una adherencia completa al fármaco. En un estudio británico la falta de adherencia, total o parcial, se asoció con un aumento del 60% de la necesidad del paciente de los servicios en régimen de internado durante un año.⁴⁰ Se ha estimado que la tasa de no adherencia en pacientes con trastornos psiquiátricos es tan elevada como del 80%⁴¹ pero un gran estudio reciente de personas con esquizofrenia dentro del Sistema de la Administración Americana de Veteranos observó que el

40% de los pacientes ambulatorios tenían una cumplimiento pobre, definida como una tasa de posesión del fármaco $\leq 0,8$ durante un periodo de 1 año.⁴² Con mayor frecuencia los afroamericanos y los pacientes jóvenes tenían peor adherencia que otros pacientes.

En otro estudio con pacientes recientemente hospitalizados en seguimiento como pacientes ambulatorios, un 42% discontinuaron la medicación dentro de un periodo de 2 años. De acuerdo con la literatura, los factores documentados con una pobre adherencia a la medicación antipsicótica incluyen una pobre penetración psicológica (*insight*), una actitud negativa hacia la medicación, el consumo de drogas, la corta duración de la enfermedad, la disfunción cognitiva, la desmotivación y las pobres alianzas terapéuticas.⁴⁴

Los estudios implican fuertemente a los efectos secundarios con la no adherencia, principalmente los síntomas extrapiramidales (SEP), como el parkinsonismo y la acatisia y la disforia inducida por los antipsicóticos, a menudo concomitantes con los SEP.⁴¹ Dado que la segunda generación de antipsicóticos causa menos SEP, los clínicos deben esperar que los pacientes estén más dispuestos a tomarlos. Una revisión de la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación en la esquizofrenia resistente al tratamiento observó que los sujetos del estudio asignados a estos agentes tenían mayor probabilidad de completar un ensayo clínico cuando se comparaban con sujetos asignados a agentes de primera generación.⁴⁵

Sin embargo, los estudios de poblaciones de ensayos sugieren que esto no puede extrapolarse a una mejor adherencia. En el gran ensayo con la Administración de Veteranos mencionado anteriormente la tasa de pobre adherencia entre los pacientes con agentes de segunda generación fue del 41,5%, ligeramente superior al 37,8% de pacientes que tomaban agentes de primera generación.⁴² De forma similar, en un estudio más pequeño de adherencia a la medicación entre pacientes de 40 años o mayores con trastornos psicóticos que estaban recibiendo ambos antipsicóticos y otros fármacos, no hubo diferencias en las tasas de adherencia entre aquellos a los que se les administraba

agentes de primera generación en comparación con los que recibían agentes de segunda generación. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la no adherencia a los antipsicóticos no era peor que la no adherencia a los tratamientos no psiquiátricos tales como antihipertensivos, antidiabéticos o reductores del colesterol.⁴⁶

Comorbilidad psiquiátrica

La comorbilidad psiquiátrica es un tema complejo en pacientes con esquizofrenia. Muy a menudo ello implica los trastornos por consumo de drogas (TCD) lo que ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes con esquizofrenia⁴⁷ y síntomas depresivos lo que comporta un riesgo para la vida que puede afectar hasta a un 81% de los pacientes con esquizofrenia.⁴⁸ El TCD y los síntomas depresivos también se asocian el uno con el otro. En un estudio prospectivo canadiense de pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados, aquellos pacientes con TCD consumían normalmente alcohol y cannabis y tenían más ansiedad psicótica y síntomas depresivos en la basal en comparación con los que no tenían TCD. Durante 12 meses de tratamiento sus síntomas psicóticos amainaron más que los de los pacientes sin TCD concurrente, pero sus síntomas depresivos permanecieron mayores tanto tiempo como persistió el consumo de drogas.⁴⁹ Incluso aunque sus síntomas positivos persistentes podían no ser necesariamente mayores que los de la población general de pacientes psicóticos sin TCD concomitante, un estudio de 1843 pacientes estadounidenses con esquizofrenia o trastornos relacionados mostró que existe asociación entre TCD y pobre funcionamiento psicosocial.⁵⁰

El pobre resultado en pacientes con comorbilidad puede deberse en parte a la pobre adherencia al tratamiento. Un reciente estudio multicéntrico de personas con esquizofrenia o trastornos relacionados observó que los síntomas del estado de ánimo, especialmente el sentimiento de “sentirse insensible” se asociaban con pobre adherencia al tiempo que se asociaban al consumo de drogas, a la pérdida de interés, a las ideas suicidas y al traslado en los últimos 30 días.⁵¹ La medicación antipsicótica puede causar efectos adversos neurológicos que pueden imitar a la depresión, llamados por

tanto síntomas secundarios negativos o acinesia inducida por neurocolépticos o causar agitación, esto es, acinesia inducida por antipsicóticos.⁵² Si no se reconocen, tales efectos pueden causar una pobre respuesta al tratamiento o pueden llevar a que el paciente discontinúe la medicación. Los clínicos deben buscar activamente estos efectos secundarios, diferenciarlos de otras condiciones y reducirlos rápidamente. Aún existe controversia sobre si los agentes de segunda generación tratan más eficazmente los síntomas negativos primarios tales como la alogia, la abolición y el aplanamiento afectivo o no, pero la menor prevalencia de parkinsonismo y acatasia visto en atípicos,⁴⁵ puede asociarse con un descenso de los síntomas secundarios negativos, tales como la apatía y la anhedonia, que son concurrentes con la bradicinesia.

Algunas sustancias ilícitas pueden inducir o exacerbar los síntomas psicóticos, incluso en pacientes con esquizofrenia que están tomando antipsicóticos, dando la imagen de resistencia al tratamiento. En una revisión de estudios publicados tanto experimentales como naturalísticos, los investigadores observaron fuertes evidencias sugiriendo que la exposición a anfetaminas y cocaína se asocia con síntomas psicóticos en personas tanto con como sin enfermedad psicótica preexistente.⁵³ La presencia de síntomas positivos en la basal en personas con enfermedad psicótica supone un riesgo aumentado de empeoramiento temporal de sus psicosis incluso tras una dosis experimental con sustancias ilícitas.⁵³

El uso de metanfetamina se asocia con una psicosis indistinguible de la esquizofrenia paranoide. Estos efectos psicotogénicos (generadores de psicosis) no solo pueden persistir durante meses si no que también tienen bastante probabilidad de repetirse con una reexposición, incluso tras diversos años de abstinencia y en casos graves pueden repetirse bajo estrés incluso sin reexposición.⁵⁴ El riesgo de psicosis aumenta con la duración del uso de metanfetamina.

El uso de estimulantes puede causar síntomas psicóticos transitorios que se superponen a la psicosis de esquizofrenia ya existente. Existe también la possibili-

dad de que los estimulantes hagan más persistente a la psicosis de la esquizofrenia, esto es, resistente al tratamiento. Es un desafío para los clínicos que tratan pacientes que consumen estimulantes ilícitos el solucionar las influencias de la droga sobre una psicosis persistente, la no adherencia al tratamiento y el curso natural de la enfermedad.

Las personas con esquizofrenia consumen bebidas con cafeína, como hace mucha gente en Norte América. La diferencia puede estar en la cantidad ingerida. Algunos estudios han observado que la ingesta de cafeína en pacientes con esquizofrenia puede ser tan elevada como hasta los 500 mg por día en comparación con una media de 210 mg por día en la población general.⁵⁵ La cafeína actúa sobre los receptores de la adenosina en el sistema nervioso central para mejorar la neurotransmisión de la dopamina. Hay evidencias en algunos trabajos publicados que emplearon instrumentos de valoración estandarizados de que la ingesta de cafeína se correlaciona, clara, pero débilmente, con síntomas de hostilidad y positivos.⁵⁵ Un estudio experimental de administración intravenosa de cafeína en personas con esquizofrenia mostró un resultado consistente de incremento de síntomas positivos y un descenso en los síntomas negativos,⁵⁶ lo que sugiere que los pacientes pueden usar la cafeína para aliviar la experiencia subjetiva de los síntomas negativos. Parece que una ingesta elevada y mantenida de cafeína podría afectar negativamente a la respuesta al tratamiento.

Otra comorbilidad que puede contribuir a la resistencia al tratamiento es el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Entre 118 pacientes ambulatorios con esquizofrenia, un 8,8% de los pacientes tenían síntomas obsesivos compulsivos clínicamente significativos medidos según la Escala de Yale-Brown para el trastorno Obsesivo-Compulsivo (Y-BOCS).⁵⁷ Cuanto más alta es la puntuación del Y-BOCS, más altos son los síntomas positivos medidos por el PANSS, especialmente las delusiones. Algunos estudios han observado hasta un 25% más en la prevalencia de síntomas obsesivos compulsivos en esquizofrenia.⁵⁸ El tratamiento de esta comorbilidad puede ser complicada por el hecho de que, según una serie de casos reportados, los antipsicó-

ticos atípicos en monoterapia pueden asociarse con la aparición de novo, o el agravamiento, de síntomas obsesivos compulsivos preexistentes en una pequeña proporción de pacientes con esquizofrenia.⁵⁹ Por otra parte, se ha demostrado que la adición de atípicos a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa la respuesta de los pacientes con TOC que no han respondido adecuadamente a los ISRS.

Finalmente, ciertas enfermedades médicas pueden cursar con psicosis del tipo esquizofrenia. Estas incluyen la enfermedad de Wilson, la leucodistrofia metacromática, la calcificación de los ganglios basales y el lupus eritematoso sistémico. Si bien son infrecuentes en los establecimientos para el tratamiento de las enfermedades mentales, los pacientes con estas enfermedades pueden responder parcial o pobremente al tratamiento estándar y normalmente requerirán evaluación concurrente y manejo por otros especialistas médicos.

Manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento

Tratamiento de la posible "Pseudo-resistencia"

Los siguientes pasos pueden ayudar a los clínicos a excluir la posibilidad de pseudo-resistencia, como contrapunto de la resistencia al tratamiento:

- Optimizar la dosis de medicación antipsicótica, lo que incluye el escalado de dosis ascendente y revisar los niveles plasmáticos si hay posibilidad de interacciones farmacocinéticas.
- Optimizar la duración del tratamiento antipsicótico, típicamente una prueba de 4-6 semanas, dando la dosis óptima.
- Monitorizar los efectos adversos de los fármacos psiquiátricos y de otras clases que pueden imitar el empeoramiento de los síntomas positivos (acatisia, delirio) o negativos (hipocinesia).

- Buscar patologías comórbidas tales como los trastornos por consumo de drogas, ingesta excesiva de cafeína, depresión y TOC.
- Listar los estados médico general o neurológicos que pueden manifestarse por síntomas psicóticos realizando un examen médico completo y un examen neurológico, pruebas de laboratorio y consultas con los especialistas cuando sea necesario.
- Valorar la cumplimentación de la medicación usando diversas técnicas tales como preguntar al paciente y a sus parientes acerca de la cumplimentación, el recuento de los comprimidos, la medición de los niveles plasmáticos y la comprobación de los datos de reposición de la farmacia.

Otros pasos que pueden ser de ayuda incluyen determinar si la medicación previa era la adecuada y la respuesta a la misma. Esto puede precisar de la obtención de los informes de otros profesionales o instituciones, llamar a los médicos anteriores y entrevistar a la familia del paciente o al proveedor de los cuidados médicos. Antes de iniciar pruebas con fármacos los clínicos deberían escoger síntomas diana específicos en colaboración con el paciente, la familia y con el responsable del caso, si es posible. Estos pueden incluir las delusiones características, la frecuencia de las alucinaciones o el nivel de hostilidad o de comportamiento extraño. El uso de instrumentos de valoración estandarizados para cuantificar la gravedad de los síntomas del paciente al inicio y durante las pruebas con medicación puede mejorar la habilidad del clínico para monitorizar y documentar las mejoras. Los instrumentos usados normalmente para valorar la esquizofrenia son el PANSS⁶⁰ y la Escala de Impresión Clínica Global.⁶¹ Para monitorizar la depresión en pacientes con esquizofrenia se ha demostrado fiable la Escala de Depresión de Calgary.⁶²

Asegurar la adherencia es un desafío para cualquier médico que trata enfermedades crónicas. En diversos estudios sobre la esquizofrenia una correlación exitosa para la adherencia a la medicación es la alianza terapéutica entre el clínico y el paciente.⁶³ Esto debe

asegurarse ya que significa que cualquier proveedor de salud tiene una herramienta clínica básica para usarla con los pacientes difíciles. Además, esta alianza puede ser especialmente retardadora con los pacientes resistentes al tratamiento en los que los síntomas positivos persistentes pueden acompañarse de hostilidad y agresión.⁶⁴

Otra estrategia de sentido común para reducir la no adherencia es simplificar los regímenes de medicación. En un estudio realizado en Japón, los investigadores que trataban pacientes con esquizofrenia crónica eliminaron las medicaciones innecesarias y agruparon todos los psicotrópicos en 1 sola dosis por la noche. No observaron efectos importantes en los síntomas de los pacientes aunque algunos mejoraron y otros empeoraron, pero el 65% de los pacientes prefirieron el nuevo régimen a pesar de la tendencia hacia una mayor sedación matinal.⁶⁵ Aunque ningún estudio ha probado que simplificar el tratamiento mejore la cumplimentación en la esquizofrenia, estudios de otras patologías crónicas han observado una mayor adherencia con los regímenes de medicación menos complejos.⁶⁶ Se han probado varias intervenciones específicas para mejorar la adherencia en pacientes con esquizofrenia y usualmente la psicoeducación no es efectiva sin la resolución concomitante del problema e intervenciones conductuales.⁶³

Si la adherencia al tratamiento es la principal barrera para la farmacoterapia efectiva, y un paciente había respondido previamente a un agente de primera generación o a risperidona, debe considerarse la prueba de un fármaco inyectable de acción prolongada. En una revisión de la literatura sobre los antipsicóticos de primera generación, Scooler y col.⁶⁷ estimaron que la tasa de recaída a un 1 año era del 27% entre los pacientes tratados con antipsicóticos depot en comparación con el 42% en los pacientes tratados con antipsicóticos orales. Lo que contribuye a mejorar el resultado con el uso de esas medicaciones como el decanoato de flufenacina, el decanoato de haloperidol o las microesferas inyectables de risperidona de acción prolongada son factores consistentes, la fiabilidad de la administración del fármaco y visitas clínicas más regulares por lo que el clínico puede hacer un mejor seguimiento de la respuesta del

paciente.⁶⁸ Además, puede detectarse inmediatamente la no adherencia al tratamiento cuando un paciente no se presenta para la inyección.

Estrategias farmacológicas para la resistencia al tratamiento

Cambio de antipsicóticos

Cuando un paciente ha recibido la dosis más alta tolerada de un antipsicótico durante un tiempo adecuado pero persisten los síntomas positivos, el siguiente paso debería ser la prueba de un fármaco con un perfil farmacológico diferente. Si la primera prueba fallida fue con un agente de primera generación, sería apropiado un agente de segunda generación dado que la probabilidad de una respuesta positiva a otro agente de primera generación es $< 5\%$.³⁹ En un estudio naturalístico de 135 pacientes ambulatorios a los que se cambió la medicación, por poca eficacia o por efectos adversos, de un agente de primera generación a olanzapina, quetiapina o risperidona, el 60% tuvieron una respuesta adecuada y toleraron la nueva medicación.⁶⁹ Hay poca evidencia que apoye el cambio de una agente de segunda generación a uno de primera en el caso de un fracaso con aquel. De hecho, en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) de ≥ 6 meses de duración que comparaban la prevención de la recaída con un agente de primera generación versus uno de segunda generación, se observó una ventaja significativa para risperidona, olanzapina y sertindola en comparación con haloperidol.⁷⁰

En la mayor parte de casos, el ensayo con la segunda medicación será con un agente de segunda generación. La elección del fármaco dependerá de la historia clínica del paciente y la vulnerabilidad a efectos adversos específicos como la ganancia de peso, los SEP, la hiperglucemia o la disritmia. En el estudio clínico randomizado doble-ciego *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), el cambio a agentes de segunda generación se dio en tres cuartas partes de los casos.⁷¹ En un análisis del tiempo hasta el momento de la discontinuación del tratamiento por falta de eficacia, los pacientes permanecieron con olan-

zapina de manera significativamente más larga que con quetiapina o risperidona; la diferencia con ziprasidona no fue significativa. Sin embargo, el 64% de los pacientes asignados a olanzapina lo discontinuaron durante los 18 meses del ensayo en comparación con el 74% al 82% de pacientes asignados a las otras medicaciones. Sin embargo, debe destacarse que la dosis media modal de olanzapina (20.1mg/d) fue óptima para la muestra con esquizofrenia crónica del CATIE, pero la dosis fue menos óptima para risperidona (3,9mg/d), quetiapina (543mg/d) y ziprasidona (113mg/d), lo que subraya la importancia de la optimización de las dosis como se ha planteado anteriormente en este artículo.

Un estudio de 38 pacientes ingresados con una resistencia al tratamiento definida rigurosamente que implicaba 2 pruebas fallidas con medicación durante 6 semanas proporciona alguna perspectiva sobre los efectos de una tercera prueba con monoterapia. En un estudio randomizado, doble-ciego, los sujetos recibieron o risperidona, o quetiapina o flufenacina. La discontinuaciones fueron significativamente más frecuentes en el grupo flufenacina (64%) que en el grupo con antipsicóticos de segunda generación (31%) y se debió principalmente a la falta de respuesta.⁷² Estos hallazgos proporcionan más evidencia de que es improbable que los pacientes resistentes al tratamiento se beneficien de un agente de primera generación; sin embargo, según los investigadores, los agentes de segunda generación proporcionan sólo “mejorías marginales”.

Un metanálisis de ECAs comparando olanzapina con agentes de primera generación en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y los trastornos relacionados, encontraron una reducción media en la puntuación del BPRS del 13%. Esto no alcanza la reducción del 20-30% considerada la estándar para la respuesta.⁴⁵ El mismo análisis examinó ensayos de clozapina comparada con agentes de primera generación y encontró una reducción media del BPRS del 19%. Las puntuaciones de los síntomas positivos en el BPRS no mejoraron en los ensayos con olanzapina, mientras que decrecieron una media de un 15,6% en los ensayos con clozapina. Estos datos sugieren que una tercera prueba con cualquier monoterapia que no sea clozapina proba-

blemente retrasaría la recuperación.

Los resultados de la fase 2 del ensayo CATIE confirmaron que los pacientes que no respondieron a un atípico en la fase 1 tenían más probabilidad de responder a clozapina que a otro atípico de primera línea.⁷³

Aumento farmacológico

Tras el fracaso parcial o total de una prueba con una segunda medicación, se considera al paciente resistente al tratamiento. En este punto, la decisión es si iniciar una prueba con clozapina o usar otro agente para aumentar el antipsicótico que toma el paciente, que puede haber ocasionado un beneficio limitado. Aparte de la evidencia disponible sobre la eficacia la decisión depende de un número de factores individuales tales como los síntomas diana, la vulnerabilidad a los efectos adversos y las preferencias del paciente.

Si un paciente ha tenido una respuesta parcial a una medicación con pocos efectos adversos, puede estar justificado aumentar con un agente que actúa sobre un neurotransmisor que no sea dopamina. Lamotrigina es un anticonvulsivante y un estabilizador del estado de ánimo que afecta la neurotransmisión del glutamato. Un estudio aleatorizado controlado con placebo con 38 pacientes ingresados con resistencia al tratamiento de la esquizofrenia que fueron asignados a antipsicóticos de primera o de segunda generación observó una reducción significativa en la puntuación total media del PANSS y su subescala de síntomas positivos.⁷⁴ Las puntuaciones medias del BPRS total y la subescala de síntomas negativos del PANSS no mostraron cambios significativos. No tuvo influencia en el resultado si el paciente estaba tomando un agente de primera o de segunda generación (7 tomaban olanzapina, 3 risperidona, 1 clozapina). Estos datos corroboran una serie de casos de tratamiento coadyuvante con lamotrigina con agentes de primera y segunda generación⁷⁵ indicando que es bien tolerada cuando la dosis se incrementa gradualmente desde 50 hasta 400mg/día).

Dado que algunos pacientes con trastornos psicóticos crónicos tienen síntomas de estado de ánimo o cícli-

cos y dado que el GABA modula la actividad de la dopamina en el sistema nervioso central, los clínicos deben considerar el valproato para incrementar un antipsicótico. Una revisión rigurosa de los 5 ECAs disponibles de ácido valproico añadido a haloperidol, olanzapina o risperidona no encontró reducciones significativas en la psicopatología global en comparación con placebo en ensayos de ≤ 12 semanas de duración.⁷⁶ Los sujetos de los ensayos tenían esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo pero no eran necesariamente resistentes al tratamiento. Sin embargo, dos estudios han documentado una mejora específica de la hostilidad entre los pacientes con esquizofrenia que tomaban haloperidol, olanzapina o risperidona y ácido valproico como coadyuvante, un hallazgo importante que precisa más investigación.⁷⁷

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de cadena larga son importantes constituyentes del cerebro humano. El omega-3 predominante, ácido docosahexaéico, se encuentra en la membrana de las células y juega un papel en la neurotransmisión y la regulación enzimática; su o sus precursores pueden obtenerse de la dieta.⁷⁶ Existe evidencia de que las cantidades proporcionales de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y sus precursores son anormales en el cerebro de las personas con esquizofrenia en comparación con los controles.⁷⁹ Los ensayos clínicos de suplementación con ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la psicosis crónica carecen de uniformidad en el tipo específico de ácido graso administrado y son de corta duración. Una revisión sistemática de la biblioteca de Cochrane de los ECAs de pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados recibiendo un suplemento de ácido graso omega-3 más un antipsicótico observaron una mejora a corto plazo en la media de las puntuaciones del PANSS pero no evidencia de mejoría a largo plazo.⁸⁰ En un estudio positivo a corto plazo los participantes no eran, al inicio, necesariamente resistentes al tratamiento aunque tenían síntomas a pesar de recibir tratamiento antipsicótico.⁸¹ Los revisores concluyeron que aunque los suplementos son bien tolerados, los ácidos grasos omega-3 aún deben considerarse como adyuvantes experimentales en el tratamiento de la esquizofrenia.

Dado que hay déficits cognitivos inherentes a la esquizofrenia y algunas evidencias de descenso de los receptores muscarínicos colinérgicos en el cerebro,⁸² se estudió la terapia coadyuvante de un agente colinérgico como el donazepilo. Sin embargo, ninguno de los 3 ECA con donazepilo (administrado a dosis de 5 a 10 mg por día) publicados demostró mejoría en la psicopatología o en la cognición.⁸³ En el estudio más grande, los participantes recibieron 10mg/día, tenían síntomas positivos y negativos significativos en la basal a pesar del tratamiento con risperidona o olanzapina, pero no se identificaba específicamente como refractarios al tratamiento.⁸⁴ Por tanto, donazepilo debería causar descendiendo en la lista como adyuvante de la lista de alternativas.

Clozapina

Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y los clínicos deben considerarla como el paso siguiente para el paciente con una resistencia al tratamiento establecida. Un metanálisis de los ECAs confirmó su superioridad en esta población de pacientes en comparación con otros antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación.⁴⁵ Ciertas condiciones clínicas graves en la esquizofrenia son particularmente respondedoras a la clozapina incluyendo las alucinaciones auditivas persistentes, la hostilidad persistente, el riesgo de suicidio, y la discinesia tardía.³⁹ Las retiradas incluyen las complicaciones de la venipunción semanal durante los 6 primeros meses de tratamiento, posteriormente bimensual, para monitorizar por agranulocitosis que afecta al 1% de los pacientes. Otros efectos adversos incluyen convulsiones, miocarditis, ganancia de peso e hiperglucemia así como mortalidad precoz por enfermedad cardiovascular.⁸⁴

A pesar de estos peligros, los pacientes con esquizofrenia que toman clozapina pueden tener una mejor adherencia al tratamiento que otros pacientes debido a la mejora del estatus funcional y a los contactos más frecuentes con sus cuidadores.⁸³ Sin embargo, algunos pacientes no tienen una respuesta adecuada a la clozapina. Como con otros fármacos deben manejarse la adherencia y la farmacocinética. Si la respuesta es

pobre o si los efectos adversos son graves es importante comprobar los niveles plasmáticos que deben ser > 250ng/ml.⁸⁵ Las estrategias adyuvantes que se han probado y se ha visto que son seguras y posiblemente efectivas incluyen la lamotrigina y la terapia electroconvulsiva (TEC).⁸⁷

Estrategias no farmacológicas adyuvantes, psicológicas y somáticas

Psicoterapia

Los tratamientos psicosociales son esenciales una vez se han controlado con farmacoterapia los síntomas psicóticos. Estos tratamientos incluyen la psicoeducación, el entrenamiento de habilidades sociales, la terapia familiar y la rehabilitación vocacional. En la depresión y la ansiedad han sido bien documentadas ciertas técnicas psicoterapéuticas manualizadas tales como la terapia cognitivo conductual (TCC) que ha demostrado ser una intervención viable para pacientes con esquizofrenia. Una revisión reciente describió sucintamente la evidencia y la técnica de la TCC en la esquizofrenia la cual difiere de la usada en la depresión.⁸⁸ Los pacientes con delusiones persistentes son los candidatos más apropiados para este tipo de intervención. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en el Reino Unido y algunos han incluido pacientes identificados como resistentes al tratamiento. Sin embargo, una revisión de la biblioteca Cochrane mostró que la variabilidad en el diseño del estudio y la falta de datos de los resultados a largo plazo excluye la evidencia definitiva de un beneficio en comparación con otras estrategias actuales.⁸⁹

Un estudio piloto de TCC en esquizofrenia en los Estados Unidos publicado recientemente incluyó a 38 pacientes que tenían “síntomas psicóticos graves y persistentes” tras 3 meses en medicación antipsicótica.⁹⁰ La condición de control fue el tratamiento como siempre pero los sujetos no se asignaron aleatoriamente a sus tratamientos. Evaluadores independientes evaluaron a los pacientes al inicio y a los 6 meses mediante

instrumentos estandarizados. El grupo de TCC tuvo una reducción media significativa en la gravedad total de los síntomas y en las delusiones y una mejoría media significativa en el funcionamiento psicosocial global comparado con los controles. Con la selección de los pacientes y con clínicos capacitados esta terapia puede ser una estrategia beneficiosa para el manejo de la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)

La rTMS a 1Hz aplicada una vez al día en días consecutivos en la región temporoparietal puede reducir las alucinaciones auditivas.⁹¹ Dos estudios aleatorizados, doble-ciego, controlados con intervención simulada de alucinaciones auditivas refractarias al tratamiento en pacientes con esquizofrenia resistente bien definida produjo resultados conflictivos. En uno los investigadores administraron 10 tratamiento reales o simulados en el hemisferio izquierdo de 30 pacientes quienes permanecieron en una dosis fija de medicación antipsicótica⁹². No se produjo una mejora significativa en la puntuación total media del PANSS o en sus subescalas positivas o para las alucinaciones auditivas entre los pacientes con tratamiento activo en comparación con los controles. En el otro ensayo, que incluyó 39 pacientes, los investigadores aleatorizaron a los pacientes a recibir 10 estímulos, o en la región temporoparietal derecha o en la izquierda. El informe no indicaba si los pacientes continuaban con la medicación antipsicótica. Se produjo una mejora significativa en la media de la subescala positiva del PANSS en los pacientes con tratamiento, independientemente del hemisferio estimulado en comparación con los controles.⁹³

La mayoría de los pacientes toleraron bien el tratamiento; los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y mareo. Aunque aún no está aprobado por la FDA o por la Sanidad canadiense para el tratamiento de la esquizofrenia, los médicos pueden usar la rTMS en ensayos clínicos aprobados. Los pacientes seleccionados se pueden beneficiar de la rTMS pero se precisa más investigación sobre su eficacia antes de su aplicación generalizada en la esquizofrenia resistente

al tratamiento.

Terapia electroconvulsiva

El tratamiento de la esquizofrenia con TEC se introdujo en 1938. Una revisión de los estudios de TEC combinada con antipsicóticos para la esquizofrenia no responde necesariamente a si esta estrategia es efectiva para la resistencia al tratamiento o no.⁸⁷ Los 8 estudios controlados y ciegos en tratamiento combinado en pacientes que no tomaban clozapina no incluían pacientes resistentes al tratamiento bien definidos. Estos ensayos sugieren que esta técnica es de más ayuda en pacientes con una corta duración de la enfermedad. La mayoría de los estudios no eran ciegos aunque algunos eran aleatorizados y controlados y la resistencia al tratamiento no estaba bien definida. La mayoría de los pacientes recibieron un antipsicótico de primera generación. Los revisores concluyeron que la terapia de combinación es generalmente segura y es más efectiva que la medicación sola. Aunque la investigación sólida acerca de su aplicación en la esquizofrenia resistente al tratamiento es deficiente, la TEC tiene una eficacia reconocida en ciertas situaciones clínicas, tales como en pacientes con catatonía o depresión grave.

Conclusiones

A pesar de la llegada de la clase de antipsicóticos de segunda generación continúa el desafío de la esquizofrenia resistente al tratamiento. El uso extendido de terapias de combinación de 2, 3 ó incluso 4 fármacos antipsicóticos es una indicación de que muchos clínicos aún tropiezan con un sustancial número de pacientes que no responden adecuadamente a las dosis aprobadas de los fármacos antipsicóticos. Es vital que los pacientes sean clasificados adecuadamente como resistentes al tratamiento excluyendo muchos factores distorsionadores que pueden dificultar la respuesta clínica y averiguar que se alcanza la optimización del tratamiento antes de que se implementen intervenciones no basadas en la evidencia. Es claro que se necesita más investigación para dirigir las necesidades de los pacientes que

permanecen sustancialmente sintomáticos e incapacitados incluso con el uso de los antipsicóticos actuales. Muchas de las sugerencias hechas en este artículo necesitan más validación mediante ensayos controlados y se precisan nuevas intervenciones para ayudar a las personas afectadas por la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Caso 1

Se presenta un hombre de 24 años, programador informático, con alucinaciones auditivas, trastornos del pensamiento y pobre concentración. Había tenido problemas en sus relaciones familiares y no tiene amigos. Su hermana se había preocupado por él y había insistido en que visitara a un médico. No bebe alcohol. Toma antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) a demanda cuando le duele una rodilla. Fumador de un paquete y medio al día desde los 15 años. Se deriva a un psiquiatra y se le diagnostica esquizofrenia. Se le prescribe terapia de grupo y olanzapina. Vuelve para una visita de seguimiento a las 3 semanas. Reporta menos episodios de oír voces. Su hermana informa que ha estado sentado mirando la televisión y con poco interés por el trabajo.

Caso 2

Mujer de 28 años de edad con historia de esquizofrenia que acude para una visita de seguimiento. Inició la toma de un antipsicótico atípico hace 8 meses. Su enfermedad ha sido difícil de tratar y había tenido problemas para mantener el empleo. En su última visita se le dio apoyo psicológico para aumentar la adherencia al tratamiento pero había dejado y tomado la medicación varios veces en los últimos meses. Acude para revisión y renovar la prescripción.

La Bibliografía y las tablas de los artículos se la pueden pedir a: lydiazuloaga@ya.com