



Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y la esquizofrenia refractaria

Pharmacological treatment of schizophrenia and refractory schizophrenia

José Juan Uriarte Uriarte

Unidad de Gestión Clínica, Red de Salud Mental de Bizkaia, Osakidetza, Bilbao, España

Resumen

La comprensión de la esquizofrenia y la efectividad de su tratamiento farmacológico no han experimentado grandes avances en los últimos años, más bien en las últimas décadas. La respuesta al tratamiento es, en muchos casos, incompleta y la presencia de síntomas persistentes y sus consecuencias para la vida laboral, familiar y social de los pacientes pueden ser devastadoras. La clozapina sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes que no responden de manera suficiente a los antipsicóticos habituales, pero tiene limitaciones: no todos los pacientes la toleran, aceptan o incluso responden a ella. Otras estrategias de tratamiento, incluyendo las dosis elevadas de antipsicóticos o la potenciación con otros fármacos, siguen teniendo una evidencia limitada. La recuperación es un proceso complejo, no dependiente únicamente del tratamiento profesional, farmacológico o no. Los aspectos de soporte social y la generación de entornos favorables para la recuperación son esenciales para obtener evoluciones favorables y, lo más importante, vidas satisfactorias para nuestros pacientes, a pesar de su enfermedad.

Palabras clave: Esquizofrenia. Resistencia al tratamiento. Tratamiento farmacológico. Clozapina.

Abstract

The understanding of schizophrenia and the effectiveness of its pharmacological treatment have not experienced great advances in recent years, rather in the last decades. The response to treatment is, in many cases, incomplete, and the presence of persistent symptoms and their consequences for work, family and social life of patients can be devastating. Clozapine remains the treatment of choice for patients who do not respond enough to the usual antipsychotics, but it has limitations: not all patients tolerate, accept or even respond to it. Other treatment strategies, including high doses of antipsychotics or augmentation with other drugs, continue to have limited evidence. Recovery is a complex process, not dependent solely on professional treatment, pharmacological or not. The aspects of social support and the generation of favourable environments for recovery are essential to obtain favourable evolutions and, most importantly, satisfactory lives for our patients despite their illness.

Keywords: Schizophrenia. Treatment resistance. Pharmacologic treatment. Clozapine.

Autor de correspondencia:

José Juan Uriarte Uriarte
E-mail: josejuan.uriarteuriarte@
osakidetza.eus

Fecha de recepción: 19-04-2022
Fecha de aceptación: 08-05-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000028

Disponible en internet: 20-06-2022
Kranion. 2022;17(Supl.1):26-32
www.kranion.es

EL ENIGMA DE LA ESQUIZOFRENIA

Lo que sabemos acerca de la esquizofrenia sigue siendo mucho menos de lo que no sabemos; a pesar de los avances en el conocimiento neurocientífico, los progresos trasladables a la vida real de nuestros pacientes y la de los que les atendemos han sido más bien escasos. Cuando una definición necesita de tantas palabras, lo habitual es que encubra mucho desconocimiento: «La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial, implicando a factores genéticos y ambientales, así como alteraciones en el desarrollo cerebral, en su cableado y sincronización. Estas anomalías ocurren en niveles estructurales, funcionales y moleculares y producen amplios efectos sobre el funcionamiento cognitivo»¹.

La esquizofrenia no incide de la misma manera en ambos sexos: es más frecuente en varones². Tampoco está presente de forma homogénea en todos los lugares geográficos y tipos de sociedad. Las tasas de incidencia (media estimada: 7,2/1.000) pueden variar hasta en cinco veces en determinados colectivos, especialmente en población inmigrante y medio urbano y, muy específicamente, en población africana y afrocaribeña inmigrante^{3,4}. Y no, la esquizofrenia tampoco es una construcción social; aunque su incidencia varíe, está presente en diferentes países, áreas geográficas, distintas culturas y sistemas políticos variados. Aunque lo que sí es común es que la esquizofrenia provoca una fractura en la vida de las personas que la padecen que, casi invariablemente, conduce a un mayor riesgo de aislamiento social, estigma, desempleo, menores oportunidades para encontrar pareja y formar una familia, peor salud física, menor esperanza de vida y mayores tasas de suicidio. Aunque la visión tradicional es la de que la esquizofrenia no produce un deterioro intelectual, es decir, no afecta a la inteligencia en sí (quizás tratando de evitar un mayor estigma al ya existente), lo cierto es que existen sobradas evidencias de afectación de funciones ejecutivas, memoria a largo plazo y atención sostenida⁵.

La idea de una transmisión genética de las enfermedades psiquiátricas, en este caso de la esquizofrenia, se ha convertido casi en tabú en determinados ámbitos, asociada a una visión fatalista, reduccionista, biomédica y contraria a los determinantes sociales que condicionan la enfermedad mental. Vaya por delante que una cosa no quita a la otra, pero el caso es que la participación genética en la aparición de la enfermedad está bien establecida, tanto en los estudios iniciales en gemelos monogóticos y dicigóticos y en parejas de gemelos adoptadas por separado, como por los estudios más modernos realizados sobre el propio genoma. Con lo que en la actualidad sabemos, la esquizofrenia se comporta como un trastorno poligénico, resultado del efecto acumulado de cientos o miles de genes, dispersos en el genoma⁶. Existe un pequeño número de raras variantes genéticas que sí se ha establecido que tienen importantes efectos sobre el riesgo de esquizofrenia a nivel individual, pero son

variantes tan raras que, además, aparecen *de novo*, que no explican la heredabilidad de la esquizofrenia⁷.

Existe abundante evidencia de la presencia de anomalías estructurales y funcionales en el cerebro de las personas con esquizofrenia. Desde los primeros estudios utilizando tomografía computarizada hace más de 40 años⁸, hasta los estudios más recientes usando resonancia magnética avanzada, la dilatación de los ventrículos laterales y la reducción del volumen cerebral, especialmente en el lóbulo frontal, son hallazgos consistentes⁹. Los estudios funcionales han venido confirmando las evidencias de hipofrontalidad e hiperfrontalidad, hallazgos no necesariamente contradictorios en un contexto más amplio de funcionamiento durante la ejecución de tareas cognitivas¹⁰. A pesar de todo, muchas personas con esquizofrenia siguen cursos clínicos a largo plazo razonablemente favorables, un dato que ha sustentado las aproximaciones del llamado modelo de recuperación¹¹. Sin embargo, la recuperación completa es algo mucho menos frecuente¹².

En todo caso, los psiquiatras de la generación de quien escribe han, hemos, crecido bajo la visión de la esquizofrenia como un trastorno neuroquímico, básicamente un problema de dopamina. En su versión más simple o, mejor dicho, más simplista, la esquizofrenia estaba causada por un exceso de dopamina en determinadas áreas cerebrales. Con diversos grados de sofisticación y a pesar de evidencias contradictorias, esta hipótesis se sostiene con estudios recientes realizados en pacientes libres de tratamiento actual o previo farmacológico en quienes se ha encontrado evidencia de incremento en la síntesis de dopamina^{13,14}. El glutamato lleva ya bastantes años tratando de tomar el relevo o, al menos, compartir fama con la dopamina en este terreno. Al contrario que en el caso de la dopamina, aquí es una presunta deficiencia de la transmisión glutamatérgica la candidata a responsable, con el protagonismo de sus receptores postsinápticos, los NMDA (ácido *N*-metil-D-aspartato)¹⁵.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA

Hoy en día, las opciones de tratamiento farmacológico, bien por su efectividad, bien por su perfil de efectos secundarios a corto y a largo plazo (y su aceptación por parte de los pacientes), siguen siendo habas contadas: todo lo que usamos sigue bloqueando los receptores D2, con diversas variantes más o menos imaginativas que modulan sus perfiles, pero sin variaciones de fondo. La realidad es la siguiente:

Al haber más de 20 medicaciones antipsicóticas disponibles, los clínicos tienen la sensación de que cuentan con muchas opciones que ofrecer a los pacientes, pero ya que todos actúan bloqueando los receptores D2, en realidad los clínicos tienen poco que ofrecer a los pacientes que no mejoran o no toleran su medicación¹.

Es decir, un menú aparentemente amplio, pero con los mismos ingredientes cocinados y presentados de maneras distintas. Un escenario poco satisfactorio cuando, por diversas razones (resistencia al tratamiento, intolerancia a este, mal cumplimiento) un amplio porcentaje de pacientes (un mínimo del 20-30%) se van a comportar como «resistentes» o «refractarios».

Se han hecho muchos esfuerzos para obtener información acerca del comportamiento de la medicación antipsicótica en la vida real. Uno de los ejemplos más destacados es el ya veterano estudio CATIE¹⁶, que vino a poner en cuestión la entonces generalizada idea de que los llamados «atípicos» o «antipsicóticos de segunda generación» eran superiores tanto en eficacia como en seguridad a los antipsicóticos «clásicos». El más o menos sorprendente hallazgo de que la modesta perfenazina competía ventajosamente con los modernos y hábilmente publicitados atípicos tuvo un importante impacto no solo en la comunidad científica y psiquiátrica, sino incluso en los propios medios de comunicación. En todo caso, este impacto, como todos sabemos, no se extendió a la práctica clínica y el minuto de gloria de la perfenazina se quedó en eso, en un minuto. Y las tendencias en la prescripción reflejan probablemente mucho más los esfuerzos en *marketing* de los laboratorios fabricantes que la evidencia, por limitada que sea, disponible. En todo caso, el mensaje del CATIE puede resumirse en que todos los antipsicóticos, modernos o viejos, son efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia, pero que todos ellos tienen limitaciones sustanciales tanto en eficacia como en seguridad¹⁶. Y que, básicamente, necesitamos mejores medicamentos, e incluso, si es posible, mucho mejores.

Clozapina

La clozapina se sintetizó a finales de los años 50 y su uso clínico se extendió hasta mediados de los 70. Su introducción en la terapéutica se vio dificultada porque ponía en cuestión dos teorías de la todavía incipiente psicofarmacología. Por un lado, no producía síntomas extrapiramidales, que se suponían necesarios para que un producto tuviera acción antipsicótica. Por otro, los anillos de su estructura tricíclica no se situaban en el mismo plano, lo que en aquel tiempo se pensaba que era propio de los antidepresivos, no de los antipsicóticos. En Europa se introdujo en 1975. La publicación de 16 casos de agranulocitosis (con ocho fallecimientos como consecuencia) de un total de 2.260 pacientes tratados en Finlandia conllevó su retirada del mercado o su uso restringido en numerosos países. La publicación en 1988¹⁷ de nuevos datos sobre su eficacia en esquizofrenia resistente tuvo como consecuencia su reaparición y un uso consolidado en esta indicación, así como el establecimiento de controles analíticos para garantizar su uso seguro. El fármaco se reintrodujo en el mercado en EE.UU. y Reino Unido en 1990, y en España en 1993.

Hoy en día, ningún antipsicótico ha mostrado una eficacia similar a la clozapina, especialmente en pacientes resistentes. La clozapina sigue siendo el medicamento más eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia y se asocia con una menor mortalidad global por cualquier causa, incluyendo la mortalidad por suicidio, pese al riesgo de agranulocitosis.

Una reciente revisión¹⁸ sobre la eficacia y seguridad de la clozapina refrenda su eficacia superior sobre el conjunto de síntomas de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas, tanto en poblaciones no resistentes a tratamiento como en las calificadas de refractarias. También confirma que, a pesar de su desfavorable perfil de efectos secundarios metabólicos¹⁹ y hematológicos, se muestra superior a la hora de evitar hospitalizaciones, abandonos del tratamiento y mortalidad.

Recientemente, un estudio finlandés ha encontrado un incremento en el riesgo de cáncer hematológico, leucemia y linfomas²⁰, aunque este incremento del riesgo no menoscaba la reducción del exceso absoluto de mortalidad. También se ha relacionado con inflamación, riesgo de infección y, especialmente, de neumonía²¹, e incrementos de la PCR (proteína C reactiva), fiebre o miocarditis, especialmente durante el periodo de escalada de dosis.

Es quizás paradójico que la clozapina se relacione con mayor riesgo de incremento de peso y diabetes tipo II y, en general, con un perfil desfavorable en cuanto a sus efectos sedantes, anticolinérgicos, hematológicos y cardíacos y que, a la par, su uso correlacione con una menor mortalidad en la población con esquizofrenia tratada con dicho fármaco²². Existen algunas estrategias farmacológicas para minimizar estos efectos adversos, como el uso de metformina²³ o aripiprazol²⁴ para aminorar los efectos metabólicos. Otros efectos secundarios, como la hipersalivación y el estreñimiento, merecen una atención específica. El estreñimiento, en concreto, puede ser un efecto secundario poco valorado, pero con consecuencias potencialmente graves (Tabla 1).

Esquizofrenia resistente o refractaria

Sobre la esquizofrenia resistente o refractaria, como más comúnmente se denomina, se han escrito innumerables revisiones, aunque quizás ninguna resuelve el tema de fondo, que es la propia definición y los criterios de refractariedad en una enfermedad que, ya de por sí, es bastante resistente a los tratamientos. Si se define como la que afecta a aquellos pacientes que continúan teniendo síntomas y una mala evolución a pesar del tratamiento, todo depende de la gravedad de los síntomas o la afectación funcional donde se coloque el dintel.

Es posible que deba considerarse el concepto amplio de refractariedad, no desde el punto de vista de la enfermedad, sino del paciente y sus circunstancias. En ese sentido, tan refractario es el paciente que no mejora porque no hay manera de que se tome la medicación,

TABLA 1. Efectos secundarios más comunes y relevantes de la clozapina

Efecto secundario	Frecuencia	Gravedad	Acción recomendada
Hematológicos			
Neutropenia y agranulocitosis	Relativamente poco frecuente (0,8-3%)	Potencialmente grave	– Suspender clozapina – Contactar con Hematología
Leucocitosis	Poco frecuente	Benigna	– No requiere suspender el tratamiento
Eosinofilia	Relativamente poco frecuente (1%)	En general transitoria y benigna, pero puede asociarse a miocarditis	– Suspender clozapina si $> 3.000/\text{mm}^3$
Trombocitopenia	Raro	Potencialmente grave	– Suspender clozapina si $< 50.000/\text{mm}^3$
Cardiacos y cardiovasculares			
Miocarditis	Relativamente poco frecuente, se presenta al inicio del tratamiento	Potencialmente grave (progreso a miocardiopatía)	– Prevención: detección de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca – Creatina cinasa, proteína C reactiva y troponinas en las primeras 8 semanas de tratamiento – Si aparece, interrupción del tratamiento y remisión a Cardiología
Taquicardia	Frecuente	En general, benigna	– Evaluación cardíaca para descartar miocarditis – Por sí sola no requiere interrupción del tratamiento
Hipotensión ortostática	Relativamente frecuente, especialmente con escaladas rápidas de dosis	Potencialmente grave si se acompaña de síncope	– Medidas posturales – Instauración de clozapina con incrementos lentos y graduales de dosis
Tromboembolia venosa	Raro	Potencialmente muy grave	– Cuidado especial en pacientes inmovilizados
Endocrino-metabólicos			
Incremento de peso	Muy frecuente	Riesgo cardiovascular	– Consejo dietético, actividad física
Dislipidemia	Muy frecuente	Riesgo cardiovascular	– Consejo dietético, actividad física, hipolipemiantes
Hiper glucemia	Relativamente frecuente	Riesgo cardiovascular	– Consejo dietético, actividad física, hipoglucemiantes – Control por Endocrinología
Gastrointestinales			
Náuseas	Relativamente frecuente	Benigna	– Si son intensas, uso de antieméticos
Sialorrea	Muy frecuente	Muy molesta, puede asociarse a aspiración	– Ajuste de dosis, chicles sin azúcar, anticolinérgicos (amitriptilina, biperideno, colirio de atropina sublingual), considerando riesgo sumatorio de estreñimiento
Estreñimiento	Frecuente	Potencialmente grave, riesgo de íleo paralítico	– Preguntar siempre – Medidas dietéticas, actividad física, uso de laxantes si es preciso – Evitar otras medicaciones con efecto anticolinérgico – Valorar iniciar laxantes desde el comienzo del tratamiento
Elevación de enzimas hepáticas	Frecuente	En general transitoria	– Suspender clozapina si la GPT triplica valores normales
Neurológicos			
Sedación	Muy frecuente al inicio del tratamiento	En general transitoria	– Uso preferente de dosis nocturna – Reducir la dosis si es posible – Monitorizar niveles plasmáticos

(Continúa)

TABLA 1. Efectos secundarios más comunes y relevantes de la clozapina (continuación)

Efecto secundario	Frecuencia	Gravedad	Acción recomendada
Neurológicos			
Convulsiones	Relativamente poco frecuente, se asocia a dosis elevadas	Potencialmente grave	<ul style="list-style-type: none"> – Monitorizar niveles plasmáticos, en especial cuando haya incremento de dosis – Suspensión de tabaquismo y evitar la asociación con fármacos inhibidores enzimáticos – Evitar dosis elevadas e incrementar la dosis de manera lenta y gradual – Si es necesaria medicación anticonvulsivante, el valproato es de elección (salvo en mujeres con posibilidad de embarazo)
Mioclono	Poco frecuente	Puede anteceder a las convulsiones	<ul style="list-style-type: none"> – Reducir la dosis y controlar niveles – Si no es posible, añadir valproato
Otros			
Hipertermia benigna	Relativamente frecuente	En general es transitoria y sin consecuencias	<ul style="list-style-type: none"> – Descartar infección, neutropenia-agranulocitosis y miocarditis – No usar antitérmicos hasta descartar agranulocitosis o miocarditis
Enuresis	Frecuente	Molesta	<ul style="list-style-type: none"> – Restringir la ingesta de líquidos antes de acostarse – Programar despertares para evacuar durante la noche – Desmopresina o pseudoefedrina
Síntomas obsesivos	Frecuentes	En general son transitorios, pero si se prolongan pueden ser incapacitantes	<ul style="list-style-type: none"> – Reducir la dosis en lo posible – Tratamiento cognitivo conductual – ISRS (evitar interacciones, especialmente con fluvoxamina; evitar también paroxetina y fluoxetina)
Distonía y parkinsonismo	No habitual	En función de la intensidad clínica	<ul style="list-style-type: none"> – Si aparece de forma más o menos brusca, sin modificación de la posología o con gran intensidad, puede ser indicador de una infección/inflamación subyacente – Niveles plasmáticos

GPT: alanina aminotransferasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Adaptada de Taylor et al., 2015²⁵.

porque consume drogas y/o porque está en una situación extrema de exclusión, como el que tiene un entorno favorable, apoyos, toma la medicación, pero a pesar de ello sigue altamente sintomático. En todo caso, la mayoría de las definiciones incluyen, como criterio mínimo, la falta de respuesta a al menos dos antipsicóticos distintos, a dosis terapéuticas y durante un tiempo prudencial (Tabla 2).

Existen muchas incógnitas no resueltas sobre la propia entidad de la esquizofrenia refractaria y si existen diferencias cualitativas más allá de la gravedad que la diferencien de la esquizofrenia no resistente: es decir, si es solo eso, una forma de mayor gravedad pero con la misma fisiopatología subyacente o si, de alguna manera, es un subtipo distinto, incluso con determinantes genéticos propios²⁷.

Según los criterios que se utilicen, entre un 20 y un 50% de los pacientes con esquizofrenia van a cumplir en algún momento criterios de resistencia al tratamiento, de

los que entre un 30 y un 60% responden a clozapina. Desde el estudio de Kane et al.²⁸, la clozapina quedó establecida como el tratamiento de elección de la esquizofrenia resistente, algo que ha ido confirmando la práctica clínica. Cabe considerar también que la atención a los pacientes en tratamiento con clozapina no es equiparable a la acostumbrada con otros antipsicóticos orales, pues supone un seguimiento adicional y estandarizado con analíticas y la determinación relativamente habitual de niveles plasmáticos, algo que puede facilitar el cumplimiento.

En relación con la superioridad de la clozapina, cuestión que alberga cierto misterio, se ha sugerido que puede tener que ver con el glutamato, de modo que la clozapina podría actuar como un modulador de los receptores NMDA, incrementando los niveles de glicina, atenuando la hipofunción de los receptores NMDA y, consiguientemente, reduciendo el exceso de transmisión dopaminérgica en la vía mesolímbica²⁹.

TABLA 2. Criterios de esquizofrenia resistente (guías)

Guía	Tratamientos previos fallidos	Tipo de antipsicótico (excluye clozapina)	Duración del tratamiento	Dosis	Respuesta clínica	Otros
APA	2	Al menos 1 de 2.ª generación	> 6 semanas	Rango terapéutico	Clínicamente insuficiente	
RANZCP	2	Ambos de 2.ª generación	6-8 semanas	Dosis específicas	Respuesta pobre	Ofrecer clozapina si hay riesgo persistente de suicidio
BAP	2	Al menos 1 de probada efectividad frente a otros antipsicóticos	Adecuada (no se especifica)	Adecuada	Respuesta pobre, intolerancia, efectos secundarios neurológicos	Excluir a pacientes con baja adhesión terapéutica y/o abuso de tóxicos
IPAP	2	Al menos 1 de 2.ª generación	4-6 semanas	Adecuada	Clínica persistente; discinesia o distonía tardía	
MAUDSLEY	2	1.ª o 2.ª generación	2-3 semanas con el primero; 6 semanas con el segundo	Al menos mínima dosis efectiva	No especificada	
MOHS	2	No se especifica	Adecuada (no se especifica)	Adecuada	Respuesta pobre	Los dos ensayos de tratamiento deben ser secuenciales
NICE	2	Al menos 1 de 2.ª generación	No se especifica	Adecuada	Respuesta insuficiente	Las dos pautas de tratamiento deben ser secuenciales
WFSBP	2	Al menos 1 de 2.ª generación	6-8 semanas	Dosis recomendada	Respuesta insuficiente	Asegurar la adhesión terapéutica, comprobar niveles plasmáticos

APA: American Psychiatric Association; BAP: British Association for Psychopharmacology; IPAP: International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org); MOHS: Ministry of Health Singapore; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry.
Adaptada de Howes et al., 2017²⁶.

Por contra, una situación clínica frecuente es la de aquellos pacientes que no toleran o no aceptan el tratamiento con clozapina. En estos casos, ¿qué alternativas quedan?

Entre las planteadas está el uso a dosis elevadas (superiores, en general, a las aprobadas en ficha técnica), en monoterapia, de otros antipsicóticos, entre ellos la olanzapina²⁹. Otra opción con cierto respaldo es el uso de estrategias de potenciación, aunque una revisión sistemática relativamente reciente no encontró suficiente evidencia en ninguna en concreto³⁰. Entre las estrategias con algún (limitado) refrendo bibliográfico, está el uso de fármacos neuromoduladores, especialmente el valproato³¹.

Finalmente, se han ensayado estrategias de potenciación del tratamiento con clozapina vía fármacos con efectos sobre el glutamato, como memantina³² y minociclina³³, especialmente para los síntomas negativos y cognitivos. Más allá de los tratamientos farmacológicos, existe evidencia de la efectividad del uso de la TEC (terapia electroconvulsiva) asociada al tratamiento con clozapina³⁴.

CONCLUSIONES

En resumen, más allá de la clozapina, no existen estrategias consistentes para el abordaje de los pacientes que presentan resistencia o pseudoresistencia al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Muchos pacientes no son resistentes al tratamiento farmacológico, sino al tratamiento en general por falta de adhesión terapéutica, situación social o familiar con escaso apoyo, o exclusión y otras circunstancias personales y del entorno que modulan en gran medida la evolución y la calidad de vida de nuestros pacientes.

El proceso de recuperación no es una cuestión que únicamente concierna al manejo especializado, aunque este sea esencial: la conexión con el entorno, la esperanza de futuro, la identidad personal, el sentido de la propia vida, la capacidad para la toma de decisiones relevantes o los objetivos personales son aspectos esenciales, no solo para las personas que padecen esquizofrenia, sino para cualquiera de nosotros³⁵.

Si no se puede curar, habrá que centrarse en cuidar y proteger sin caer en el paternalismo y favoreciendo el desarrollo vital de nuestros pacientes. Si lo hacemos así, el tiempo juega a nuestro favor, y al suyo.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para esta revisión no se ha realizado experimentación en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Correll CU, Abi-Dargham A, Howes O. Emerging treatments in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(1):SU21204IP1.
- Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019;4(5):e229-e244.
- Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phipphathsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*. 2018;17(1):49-66.
- Fett AJ, Lemmers-Jansen ILJ, Krabbendam L. Psychosis and urbanicity: a review of the recent literature from epidemiology to neurourbanism. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(3):232-41.
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225-41.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-7.
- Singh T, Poterba T, Curtis D, Akil H, Al Eissa M, Barchas JD, et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):509-16.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976;2(7992):924-6.
- Hajima SV, van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1129-38.
- Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):811-22.

- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(6):1296-306.
- Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2006;36(10):1349-62.
- McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, Howes OD. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1301-11.
- Jauhar S, McCutcheon R, Borgan F, Veronese M, Nour M, Pepper F, et al. The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(10):816-23.
- Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(5):958-66.
- Lieberman JA, Stroup TS. The NIMH-CATIE Schizophrenia Study: what did we learn? *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):770-5.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
- Wagner E, Sifakis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röhl A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):487.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77.
- Tiihonen J, Tanskanen A, Bell JS, Dawson JL, Kataja V, Taipale H. Long-term treatment with clozapine and other antipsychotic drugs and the risk of haematological malignancies in people with schizophrenia: a nationwide case-control and cohort study in Finland. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(5):353-62.
- de Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatry*. 2020;33(2):e100183.
- Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull*. 2019;45(2):315-29.
- Siskind DJ, Leung J, Russell AW, Wysoczanski D, Kisely S. Metformin for clozapine associated obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156208.
- Fan X, Borba CP, Copeland P, Hayden D, Freudenreich O, Goff DC, et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(3):217-26.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th Revised Edition. Nueva York: John Wiley & Sons; 2015.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174:216-29.
- Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019;131:104257.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):62-7.
- Faden J. Treatment resistant schizophrenia: a brief overview of treatment options. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4):18ac12394.
- Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: Systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):675-84.
- Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):e498-e505.
- Czarnecka K, Chuchmacz J, Wójtowicz P, Szymański P. Memantine in neurological disorders - schizophrenia and depression. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(3):327-34.
- Bortolasci CC, Marx W, Walker AJ, Hasebe K, Kavanagh BE, Morris MJ, et al. Mino-cycline for the treatment of mental health and neurological conditions: study protocol of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(3):e035080.
- Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):52-8.
- Penas P, Uriarte JJ, Gorbeña S, Moreno-Calvete MC, Ridgway P, Iruargi I. Psychometric adequacy of Recovery Enhancing Environment (REE) measure: CHIME framework as a theory base for a recovery measure. *Front Psychiatry*. 2020;11:595.