



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento (Revisión)

Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A

Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A.

Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia

(Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD006324.

DOI: [10.1002/14651858.CD006324.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006324.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

**Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento
(Revisión)**

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento

Sarah Barber^{1a}, Uwaila Olotu^{2b}, Martina Corsi¹, Andrea Cipriani¹

¹Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK. ²Psychiatry, Rampton Hospital, Retford, UK

^aCo-lead author with Uwaila Olotu. ^bCo-lead author with Sarah Barber

Contacto: Andrea Cipriani, Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, UK.
andrea.cipriani@psych.ox.ac.uk.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Esquizofrenia.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 3, 2017.

Referencia: Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia (Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD006324. DOI: [10.1002/14651858.CD006324.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006324.pub3).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Entre el 40% y el 70% de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento no responden a la clozapina, a pesar de que los niveles en sangre son adecuados. Para estas personas han surgido varias estrategias de tratamiento, incluida la prescripción de un segundo fármaco antipsicótico en combinación con la clozapina.

Objetivos

Determinar los efectos clínicos de diversas estrategias combinadas de clozapina con antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (Cochrane Schizophrenia Group) basado en estudios (hasta el 28 de agosto de 2015) y en MEDLINE (noviembre de 2008). Se verificaron las listas de referencia de todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) identificados. Para la primera versión de la revisión, también se contactó con las compañías farmacéuticas para identificar ensayos adicionales.

Criterios de selección

Sólo se incluyeron ECA que reclutaron personas de ambos sexos, de 18 años de edad o más, con un diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento (o trastornos relacionados) y que compararon la clozapina más otro fármaco antipsicótico con la clozapina más un fármaco antipsicótico diferente.

Obtención y análisis de los datos

Los datos se extrajeron de forma independiente. Para los datos dicotómicos, se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% sobre una base de intención de tratar mediante un metanálisis de efectos aleatorios. Para los datos continuos se calcularon las diferencias de medias (DM) y los IC del 95%. Se utilizó GRADE para crear tablas de "Resumen de resultados" y se evaluó el riesgo de sesgo para los estudios incluidos.

Resultados principales

Se identificaron dos estudios adicionales con 169 participantes que cumplían los criterios de inclusión. Esta revisión incluye ahora cinco estudios con 309 participantes. La calidad de la evidencia era baja y, debido al alto grado de heterogeneidad entre los estudios, no se pudo realizar un metaanálisis formal para aumentar el poder estadístico.

Para esta actualización, se especificaron siete resultados principales de interés: respuesta clínica en el estado mental (respuesta clínicamente significativa, puntuación media/cambio en el estado mental), respuesta clínica en el estado global (puntuación media/cambio en el estado global), aumento de peso, abandono precoz del estudio (aceptabilidad del tratamiento), resultados de la utilización de servicios (días de hospitalización o ingresos en el hospital) y calidad de vida.

Se encontraron algunas diferencias significativas entre las estrategias de combinación de la clozapina para el estado global y el estado mental (respuesta y cambio clínicamente significativos), y hubo datos para abandonar el estudio de manera precoz y para el aumento de peso. No se encontraron datos sobre la utilización de los servicios y la calidad de vida.

Clozapina más aripiprazol contra clozapina más haloperidol

No hubo diferencias significativas a largo plazo entre las estrategias de combinación de aripiprazol y haloperidol en el cambio de estado mental (1 ECA, n = 105, DM 0,90; IC del 95%: -4,38 a 6,18; *evidencia de baja calidad*). No hubo datos de efectos adversos para el aumento de peso, pero hubo un beneficio del aripiprazol para los efectos adversos medidos por los LUNSERS a las 12 semanas (1 ECA, n = 105, DM -4,90; IC del 95%: -8,48 a -1,32) y a las 24 semanas (1 ECA, n = 105, DM -4,90; IC del 95%: -8,25 a -1,55), pero no a las 52 semanas (1 ECA, n = 105, DM -4,80; IC del 95%: -9,79 a 0,19). Un número similar de participantes de cada grupo abandonó el estudio antes de tiempo (1 ECA, n = 106, RR 1,27, IC del 95%: 0,72 a 2,22, *evidencia de muy baja calidad*).

Clozapina más amisulprida versus clozapina más quetiapina

Un estudio mostró un beneficio significativo de la amisulprida sobre la quetiapina a corto plazo, para ambos cambios en el estado global (Impresión Clínica Global (ICG): 1 ECA, n = 50, DM -0,90, IC del 95% -1,38 a -0,42, *evidencia de muy baja calidad*) y el estado mental (Escala de Calificación Psiquiátrica Breve (ECPB): 1 ECA, n = 50, DM -4,00, IC del 95% -5,86 a -2,14, *evidencia de baja calidad*). Un número similar de participantes de cada grupo abandonó el estudio antes de tiempo (1 ECA, n = 56, RR 0,20, IC del 95%: 0,02 a 1,60, *evidencia de muy baja calidad*).

Clozapina más risperidona versus clozapina más sulpirida

No hubo diferencias entre la risperidona y la sulpirida para la respuesta clínicamente significativa, definida por el estudio como una reducción del 20% al 50% en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (ESPYN) (1 ECA, n = 60, RR 0,82, IC del 95%: 0,40 a 1,68, *evidencia de muy baja calidad*). Hubo resultados equívocos similares para el aumento de peso (1 ECA, n = 60, RR 0,40, IC del 95%: 0,08 a 1,90, *evidencia de muy baja calidad*) y el estado mental (ESPYN total: 1 ECA, n = 60, DM -2,28, IC del 95% -7,41 a 2,85, *evidencia de muy baja calidad*). Nadie dejó el estudio antes de tiempo.

Clozapina más risperidona versus clozapina más ziprasidona

No hubo diferencias entre la risperidona y la ziprasidona en cuanto a la respuesta clínicamente significativa (1 ECA, n = 24, RR 0,80; IC del 95%: 0,28 a 2,27; *evidencia de muy baja calidad*), el cambio en la puntuación del estado global de ICG (1 ECA, n = 22; DM -0,30; IC del 95%: -0,82 a 0,22, *evidencia de muy baja calidad*), cambio en la puntuación total de ESPYN (1 ECA, n = 16, DM 1,00, IC del 95%: -7,91 a 9,91, *evidencia de muy baja calidad*) o abandono temprano del estudio (1 ECA, n = 24, RR 1,60, IC del 95%: 0,73 a 3,49, *evidencia de muy baja calidad*).

Clozapina más ziprasidona versus clozapina más quetiapina

Un estudio encontró, a medio plazo, un efecto superior para la combinación de ziprasidona en comparación con la combinación de quetiapina para una respuesta clínicamente significativa en el estado mental (> 50% de reducción del ESPYN: 1 ECA, n = 63, RR 0,54, IC del 95% 0,35 a 0,81, *evidencia de baja calidad*), estado global (ICG - Puntuación de gravedad: 1 ECA, n = 60, DM -0,70, IC del 95% -1,18 a -0,22, *evidencia de baja calidad*) y el estado mental (puntuación total de ESPYN: 1 ECA, n = 60, DM -12,30, IC del 95% -22,43 a -2,17, *evidencia de baja calidad*). No hubo efectos para el abandono precoz del estudio (1 ECA, n = 63, RR 0,52, IC 0,05 a 5,41, *evidencia de muy baja calidad*).

Conclusiones de los autores

La fiabilidad de los resultados de esta revisión es limitada, la evidencia es de baja o muy baja calidad. Además, debido al número limitado de estudios incluidos, no se pudo realizar metanálisis formales. Por consiguiente, cualquier conclusión que se extraiga de estos resultados se basa en ECA únicos y de pequeño tamaño con un alto riesgo de error de tipo II. Se requieren ECA adecuadamente realizados y con la potencia adecuada. Los futuros investigadores deberían tratar de medir los resultados importantes para el paciente, como la calidad de vida, así como la respuesta clínica y los efectos adversos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Clozapina combinada con diferentes fármacos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento

Antecedentes

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que incluye síntomas de alucinaciones (sensaciones que parecen reales pero que son creadas por la mente de una persona), delirios (creencias poco realistas) y apatía (falta de interés) que pueden tener un impacto significativo en la vida de las personas. El tratamiento principal es con medicamentos antipsicóticos; sin embargo, algunos pacientes con esquizofrenia no responden a los medicamentos antipsicóticos (lo que se denomina resistencia al tratamiento), lo que constituye un gran desafío en el tratamiento de la esquizofrenia. El medicamento antipsicótico, la clozapina, es una medicina eficaz para usar si se produce resistencia al tratamiento; sin embargo, puede causar efectos secundarios indeseables que incluyen somnolencia, mareos, dolor de cabeza, temblores (sacudidas) y salivación excesiva (boca aguada). Un efecto secundario más grave es la reducción del número de glóbulos blancos, lo que puede aumentar el riesgo de infección. La clozapina se utiliza a menudo en combinación con otros medicamentos antipsicóticos para la esquizofrenia resistente al tratamiento, y esta revisión investigó los efectos clínicos y la seguridad de diversas combinaciones de clozapina.

Características de los estudios

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Esquizofrenia en agosto de 2015 y en enero de 2016 y se encontraron cinco estudios clínicos en los que participaron 309 adultos con diagnóstico de esquizofrenia o enfermedades relacionadas que eran resistentes al tratamiento pero que habían mostrado alguna respuesta a la clozapina. Los estudios compararon la clozapina combinada con los medicamentos antipsicóticos (haloperidol, aripiprazol, amisulprida, quetiapina, sulpirida, ziprasidona y risperidona).

Resultados clave

No fue posible realizar un análisis global porque los cinco estudios eran demasiado diferentes. Por lo tanto, todos los resultados se basaron en los datos de un estudio por comparación.

Combinación de aripiprazol y haloperidol: no hubo ninguna diferencia general en la eficacia de las dos combinaciones de tratamiento; sin embargo, la combinación de aripiprazol causó menos efectos secundarios.

Combinación de amisulprida versus quetiapina: la combinación de amisulprida fue más eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia en comparación con la combinación de quetiapina.

Combinación de risperidona versus sulpirida: no hubo diferencias generales en la efectividad clínica de estas combinaciones.

Combinación de risperidona versus ziprasidona: ninguna de las dos combinaciones demostró ser superior a la otra para mejorar los síntomas de la esquizofrenia.

Combinación de ziprasidona versus quetiapina: la combinación de ziprasidona fue más eficaz para mejorar el estado mental y global que la combinación de quetiapina.

Calidad de la evidencia

La fiabilidad de la evidencia es cuestionable y se observó que era de baja o muy baja calidad. Sólo se disponía de un pequeño número de estudios, con datos limitados. No se disponía de datos sobre medidas importantes como la calidad de vida y la utilización de servicios, y no se pudieron sacar conclusiones firmes. Se necesita más evidencia de buena calidad.