

**USO DE CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA DE INICIO TEMPRANO (POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL)**

Carolina Sánchez Mora

Araceli Martínez Carrascosa

CarmenV García Moreno

María Dolores Sánchez García

Nora Inés Muros Cobos

José Campos Moreno

Carolinasm.2@gmail.com

Clozapina, esquizofrenia de inicio temprano

RESUMEN

La esquizofrenia de inicio en la infancia es una forma rara y grave del trastorno, definida por un inicio de síntomas psicóticos antes de los 13 años de edad. Este tipo de esquizofrenia se ha asociado a unas tasas de resistencia al tratamiento mayores que en población adulta. Añadido a esta dificultad, nos encontramos con que los antipsicóticos aprobados por la FDA en población infanto-juvenil son limitados y en patologías limitadas. Aún así, muchas guías de práctica clínica, coinciden que en los casos más graves y refractarios al tratamiento, el fármaco de elección es la clozapina, a pesar de las peculiaridades de este fármaco, sobre todo en el grupo de edad de nuestro interés. Por todo esto, abordaremos aspectos importantes en el tratamiento de la psicosis infantil, para luego centrarnos en aspectos más específicos del tratamiento con clozapina, haciendo hincapié en las diferencias entre población infanto-juvenil y población adulta. A interés de este tema presentamos un caso clínico de una paciente diagnosticada de esquizofrenia de inicio en la infancia resistente al tratamiento a la que se introdujo tratamiento con clozapina.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia de inicio temprano es una forma rara y grave del trastorno, definida por un inicio de síntomas psicóticos antes de los 13 años de edad, asociada a una importante discapacidad crónica. Se ha hablado de que cambios prepsicóticos del desarrollo más prominentes en este grupo de edad, así como, anomalías estructurales cerebrales y factores de riesgo genéticos. A menudo, una complicación sumada a este grave diagnóstico es la resistencia al tratamiento.

USO DE CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA DE INICIO TEMPRANO (POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL)

Para estos pacientes que experimentan una respuesta inadecuada a dos o más ensayos adecuados con antipsicóticos, incluyendo aquellos en los que aparezcan síntomas residuales y/o efectos secundarios intolerables, el tratamiento de elección es la clozapina, considerando ensayo adecuado al que dura de 6 a 8 semanas a la dosis máxima tolerada. La clozapina tiene ventajas sobre los antipsicóticos convencionales y algunos antipsicóticos atípicos en términos de tasas más bajas de efectos secundarios extrapiramidales y riesgo de discinesia tardía. Si bien, es cierto, que se deben tener en cuenta ciertas peculiaridades cuando se utiliza en población infanto-juvenil.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 12 años, estudiante de 2º de ESO con buen rendimiento y escasas relaciones sociales. Convive con sus padres y un hermano de 15 años; y tiene otros 2 hermanos mayores por parte de padre.

La primera vez que toma contacto con el sistema Sanitario de Salud Pública en Psiquiatría es en una atención en urgencias de psiquiatría. Respecto a los antecedentes psiquiátricos, los padres comentan que se encuentra en seguimiento psiquiátrico por circuito privado con diagnóstico de trastorno adaptativo desde abril de 2017, por aparición de irritabilidad, tristeza, soliloquios y problemas con compañeros del instituto. Su tratamiento en ese momento únicamente es melatonina por la noche. En este primer contacto la paciente refiere que no le pasa nada, simplemente que no se encuentra cómoda en su casa. Comenta no tener amigos ni relaciones sociales satisfactorias, sólo relación cordial con algunos compañeros de clase. Relata problemas desde hace un año y medio con compañeros, hasta el punto de presentar verbalizaciones autolíticas reactivas a esta situación. Los padres se muestran preocupados porque desde hace un mes ha disminuido la ingesta de alimentos y asocia atracones con posterior actividad purgativa, con pérdida de peso cuantificada de 10 kg (IMC actual 30.6). La paciente expresa sus deseos de adelgazamiento y comenta visitas a páginas de internet "hemo" (personalidades depresivas cuyo fin es vivir para morir según lo que ha visto la madre). Manifiestan que habla y gesticula sola, en clase, en la calle y en casa, aunque la paciente no lo reconoce.

A nivel psicopatológico la paciente se encontraba consciente y orientada en las 3 esferas. Abordable y colaboradora. Lenguaje fluido y coherente. Actitud levemente suspicaz. Posible ánimo bajo que la paciente niega. Conducta opositora con sus padres. Ansiedad basal leve. Soliloquios y risas inmotivadas. No ideas de muerte ni ideación autolítica en el momento de la entrevista. Sueño corregido con tratamiento.

USO DE CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA DE INICIO TEMPRANO (POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL)

Disminución de la ingesta con pérdida de peso asociada. Atracones con actividad purgativa posterior y restricciones alimentarias. Juicio de realidad conservado.

Tras esto se deriva a consultas de psiquiatría Infanto-Juvenil para seguimiento ambulatorio de forma preferente, siendo valorada tres días después. En esa primera consulta la paciente expresa lo relatado anteriormente, incidiendo en sus deseos de perder peso y añadiendo que ha comenzado a presentar sueño irregular. Se decide derivación a hospitalización de trastornos de la conducta alimentaria (UTCA) para estudio y se pauta tratamiento con aripiprazol 5 mg en desayuno y risperidona 0.5 mg en cena.

Durante su mes de hospitalización en la UTCA se normaliza la alimentación, sobresaliendo cada vez una actitud suspicaz y autorreferencial, con soliloquios y risas inmotivadas, así como, fenómenos alucinatorios auditivos, alteraciones conductuales y asilamiento social evidentes; además de hipoabulia y anhedonia. En este ingreso se realizan las siguientes pruebas complementarias: analítica sanguínea, serologías, tóxicos en orina, TAC craneal, electroencefalograma y resonancia cerebral. Todas ellas dentro de la normalidad. Por lo que, finalmente se realiza diagnóstico de primer episodio psicótico a estudio (PEP) y es dada de alta para seguimiento ambulatorio, aumentando aripiprazol a 10 mg.

Para realizar un mejor y estrecho seguimiento se decide ingreso en Hospital de Día Infanto-Juvenil. Aquí la paciente es capaz de abrirse más con los profesionales y confiesa que su principal problema ha sido el "bulling" que sufrió en el instituto ("patadas, empujones e insultos"). Debido al ánimo bajo se añade sertralina al tratamiento que hay que retirar por aparición de ánimo expansivo y mayor irritabilidad; y se aumenta aripiprazol a 15 mg por falta de respuesta a dosis menores, que también hay que retirar por aparición de acatisia.

Posteriormente se añade paliperidona 6 mg con buena respuesta inicial; mejor contacto, disminución de risas inmotivadas y disminución de la inquietud; y además, para mejorar la impulsividad se añade topiramato 25 mg y clonazepam 0.5 mg.

Desafortunadamente esta mejoría duró muy poco, volviendo a reavivarse la clínica inicial, por lo que se sustituyó paliperidona por haloperidol, y se añadió sinogan por insomnio. Tras esto, empezó a mostrarse más activa y más conectada con el medio, pero comenzó a aumentar su irritabilidad y perpeleidad, no lográndose disminuir con el aumento de dosis, y sin embargo si aumentando los efectos adversos. Por este motivo, finalmente, se decidió cambiar a tratamiento con clozapina con aumento paulatino hasta dosis de 300 mg, con lo cual logramos la retirada de otros fármacos como clonazepam y sinogan.

Con el inicio de esta nueva pauta de tratamiento, la paciente fue disminuyendo la irritabilidad de forma progresiva con mejoría de la resonancia afectiva, así como, fue desapareciendo la productividad.

USO DE CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA DE INICIO TEMPRANO (POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL)

Tras un mes de tratamiento la paciente solicitaba retomar las clases del instituto, lo cual se le fue concediendo de forma progresiva, primero acudía dos días al instituto y tres al Hospital de Día y finalmente fue dada de alta para continuar seguimiento ambulatorio en consultas de Psiquiatría. Algo que persiste en la paciente es la hiperfagia que favorece el aumento de peso sumado al posible aumento de peso que conlleva el tratamiento con clozapina, por lo que la paciente acude en la actualidad a un nutricionista. Por último, destacar que su vida se ha normalizado enormemente, ya que puede acudir al instituto y ha retomado relaciones sociales. Además es importante señalar que sumado al tratamiento psicofarmacológico la paciente ha realizado psicoterapia individual, familiar y grupal durante su ingreso en Hospital de Día.

DISCUSIÓN

A pesar del uso extendido de los antipsicóticos (APS) en población infanto-juvenil, los aprobados por la FDA son limitados y en patologías limitadas. Aunque el uso de clozapina no está aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para su uso en niños y adolescentes, existen datos de ensayos de tratamiento controlado que indican que puede ser efectiva en esquizofrenia de inicio en la infancia refractaria al tratamiento. Por ello, varias guías apoyan y recomiendan el uso de clozapina en niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento, a destacar dos de ellas que se utilizan a nivel internacional: AACAP Practice Parameter for de Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Schizophrenia y NICE guideline Psicosis and Schizophrenia in children and young people: recognition and management.

Cada vez existe mayor evidencia del uso de clozapina en población infanto-juvenil (I-J). Respecto a su uso en dicha población a corto plazo se ha observado en ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego una disminución de síntomas globales en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y una mejoría en todas las subescalas de la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) en general¹. Además, se ha visto superioridad sobre otros APS como haloperidol y olanzapina^{2,3}.

A más largo plazo, en estudios abiertos y observacionales, se ha objetivado que la mejoría alcanzada con clozapina en esta población es mantenida en el tiempo⁴. Incluso, un dato peculiar, es que comparaciones indirectas con otros estudios de pacientes con esquizofrenia de edad adulta han reflejado tamaños de efecto mayor en población I-J que en población adulta, así como, mayor adherencia⁵.

USO DE CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA DE INICIO TEMPRANO (POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL)

Otro aspecto importante es que los niños y adolescentes tienen un mayor riesgo de sufrir muchos de los efectos adversos relacionados con la clozapina, debido, en gran parte, a que tanto la farmacocinética como la farmacodinamia difieren a las de los adultos. En nuestro caso el efecto secundario más importante presentado por la paciente fue el aumento de peso, sin embargo, el incremento de peso previo a la introducción de la clozapina era ya evidente, en parte a la gran inactividad física y a los malos hábitos alimentarios. Varios estudios reflejan que los efectos secundarios más frecuentes son la sialorrea y la sedación⁴, seguidos de otros de menor incidencia (*Tabla 1*). Quizás el efecto secundario que más preocupa a los clínicos es la aparición de neutropenia o agranulocitosis, que es más frecuente en población I-J que en adultos, siendo las primeras tres semanas de tratamiento el período de mayor riesgo de aparición⁶. Un dato importante, es que el recuento de glóbulos blancos tiende a aumentar antes de la aparición de la agranulocitosis, siendo la aparición de un pico de recuento de glóbulos blancos mayor o igual a 15% por encima del recuento anterior, una predicción del desarrollo de agranulocitosis dentro de los 75 días posteriores. Como ya sabemos, al igual que en adultos, se debe realizar un hemograma semanal las primeras 18 semanas, y posteriormente, mensual mientras persista la pauta con clozapina.

Existe una asociación significativa entre la concentración de clozapina y aparición de efectos adversos, sin embargo, no se ha demostrado una relación directa entre concentraciones séricas y la mejoría clínica⁷. También, existen datos que sugieren la posibilidad de un umbral más bajo para el rango de concentración terapéutica efectiva mínima en niños y adolescentes tratados con clozapina⁷.

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta el tratamiento con clozapina, ya que se ha mostrado superior respecto a otros antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia de inicio en la infancia, Si bien, es verdad, que la indicación principal en la actualidad es la esquizofrenia refractaria, descrita como la falta de respuesta a dos antipsicóticos previos durante 6-8 semanas de duración a la dosis máxima tolerada, probablemente, debido a su perfil de efectos secundarios más grave. Para subsanar esto, es esencial realizar un seguimiento estrecho en los pacientes, así como, es recomendable la determinación de niveles plasmáticos, maximizando eficacia y minimizando los posibles efectos adversos. Además hay que tener en cuenta que posiblemente sean necesarias menores dosis en niños y adolescentes.

USO DE CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA DE INICIO TEMPRANO (POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL)

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:307.
2. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1090.
3. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:721.
4. Schneider C, Corrigan R, Hayes D, et al. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; 29:1.
5. Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. Strong Treatment Response and High Maintenance Rates of Clozapine in Childhood-Onset Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Jun; 26(5):428-35.
6. Alvir JM1, Lieberman JA. Agranulocytosis: incidence and risk factors. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 137-8.
7. Wohkittel C, Gerlach M, Taurines R, Wewetzer C, Unterecker S, Burger R 4 et al. Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Aug; 123(8):1021-31.

EFFECTO ADVERSO	FRECUENCIA	PERIODO DE MAYOR RIESGO
Sialorrea	80-90%	Todo el tiempo
Sedación	56-90%	Mayor riesgo al inicio
Aumento de peso	20-64%	Aumenta con el tiempo de exposición
Estreñimiento	30-50%	Todo el tiempo
Taquicardia	35%	Mayor riesgo al inicio
Enuresis	15-61%	Mayor riesgo al inicio
Acatisia	15-31%	Mayor riesgo al inicio
Alteraciones ECG	10-60%	Si alteraciones previas en ECG/RMN
Alteraciones metabólicas	8-22%	Aumenta con el tiempo de exposición
Neutropenia	6-15%	Más frecuente en primeras 18 semanas

Tabla 1: Efectos adversos de la clozapina en población I-J.