

# FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA QUE INICIAN CLOZAPINA


Silvia Amoretti Guadall

Group of Psychiatry, Mental Health and Addictions, Psychiatric Genetics Unit, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain; Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Barcelona, Spain - [silvia.amoretti@vhir.org](mailto:silvia.amoretti@vhir.org)

Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Bipolar and Depressive Disorders Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Neuroscience Institute, Barcelona, Spain - [amoretti@clinic.cat](mailto:amoretti@clinic.cat)

# DIMENSIONES DE LA ESQUIZOFRENIA





## ¿Qué sabemos de las alteraciones cognitivas en esquizofrenia?

- 1 1.5 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media  
Blinder et al., 1995
- 2 Presentes en los pacientes desde el primer episodio psicótico, en la fase premórbida y en familiares sanos.  
Harvey, 2009; Heinrichs y Zakzanis, 1998
- 3 Relacionados pero separados de los síntomas psicóticos  
Weickert y Goldberg, 2000
- 4 Persisten después de la remisión de los síntomas psicóticos  
Heaton et al., 2001
- 5 Controversia sobre la relación con síntomas negativos  
Harvey et al., 1996; Hughes et al., 2003
- 6 Buenos predictores del nivel de funcionamiento del paciente  
Green et al., 2004
- 7 Son relativamente estables a lo largo del tiempo  
Friedman et al., 2001



# Tratamiento farmacológico

## Antipsicóticos típicos

Atípicos mayores beneficios para la función neurocognitiva

Bilder et al., 2002; Diógenes et al., 2016

Modesto a moderado en múltiples dominios cognitivos

Mishara · 2004

## Antipsicóticos atípicos


El meta-análisis pudo detectar algunas tendencias en los datos analizados, pero no mostró que ningún fármaco tuviera un perfil cognitivo positivo uniforme.

### Summations

- The meta-analysis showed decreased verbal working memory in patients treated with clozapine, olanzapine, quetiapine, and FGAs compared to ziprasidone.
- Sertindole had a positive effect on executive function compared to clozapine, olanzapine, ziprasidone, and FGAs.
- Clozapine and olanzapine had positive effects on verbal fluency.

Nielsen et al., 2015

# Clozapina y cognición



Estudios que encuentran una mejoría en cognición

McGurk, 1999; Bilder et al., 2002; Woodward et al., 2005; Spangaro et al., 2021; Baldez et al., 2021

Estudios que no encuentran mejora

Czepielewski et al., 2018;

Estudios que muestran que empeoran

Dong et al., 2020; Nielsen et al., 2015; Baldez et al., 2021

Antipsicótico más eficaz para la esquizofrenia resistente al tratamiento

Moore et al., 2007

El retraso en el inicio de la clozapina puede estar relacionado con una mala respuesta clínica psicótica

Uçok et al., 2015

Gran retraso en el inicio de la clozapina durante la práctica clínica habitual

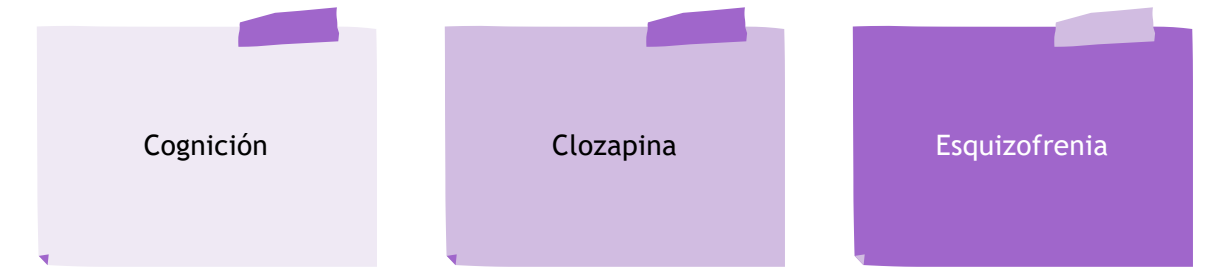
Taylor et al., 2003; Harrison et al., 2010; Howes et al., 2012; Grover et al., 2015; Thien y O'Donoghue, 2019



Es posible que la clozapina no tenga un beneficio adicional para la cognición cuando se inicia más tarde en el curso de la esquizofrenia.

Czepielewski et al., 2018

# Objetivos



Analizar el posible cambio en el rendimiento cognitivo tras el inicio del tratamiento con clozapina

Analizar si el retraso en el inicio del tratamiento con clozapina tenía algún efecto sobre la cognición



# Evolución metabólica e inmune del tratamiento con clozapina: implicaciones terapéuticas (PI14/00753, IP: Dr Clemente García-Rizo)

Estudio analítico, observacional y prospectivo de 18 semanas de seguimiento en pacientes con trastorno mental grave que inician clozapina.

Control semanal las primeras 18 semanas, luego mensual



Garriga et al., 2019

# Evolución metabólica e inmune del tratamiento con clozapina: implicaciones terapéuticas (PI14/00753, IP: Dr Clemente García-Rizo)



(1) pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o bipolar según los criterios del DSM-IV-TR

(2) edad comprendida entre los 18 y los 65 años



(1) historia de lesión cerebral traumática

(2) retraso mental



Garriga et al., 2019

# Evaluación

Basal

Semana 8

Semana 18

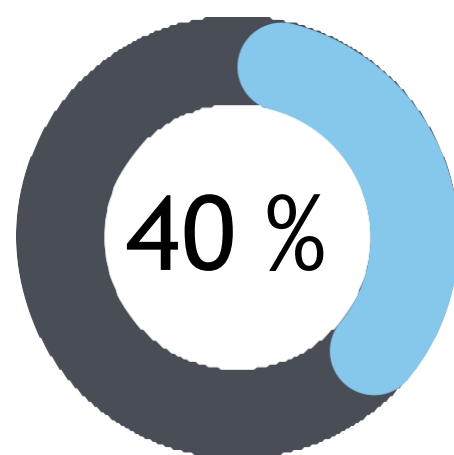
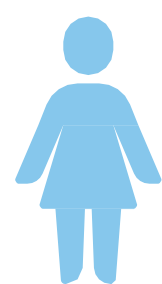
- Datos sociodemográficos
- Diagnóstico: DSM-IV-TR
- Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)
- Signos vitales y la evaluación antropométrica
- Exploración neuropsicológica

**MATRICES**  
Consensus Cognitive Battery

Memoria de trabajo  
Atención  
Función ejecutiva  
Velocidad de procesamiento

# Características muestra

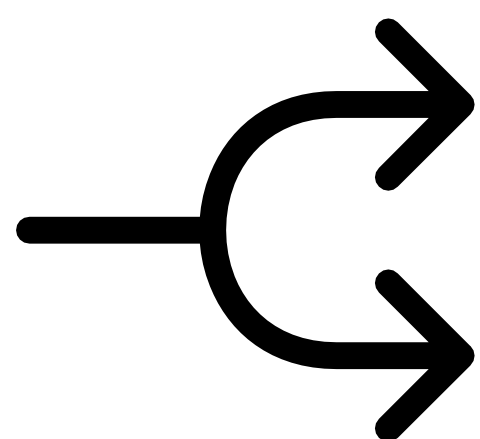
46



35.57 (12.03)

	Basal	Seguimiento
PANSS Positiva	17.98±6.20	11.84±4.37
PANSS Negativa	22.36±6.88	17.19±5.93
PANSS General	37.31±9.61	29.06±5.55
PANSS Total	77.64±17.40	57.84±12.53
Norclozapina	-	273.88±194.39
Clozapina	-	140.68±91.99

Variables cognitivas	Basal	18 semanas	p
Memoria de trabajo	69.76 (2.37)	71.65 (2.61)	0.43
Atención	219.62 (9.21)	259.94 (18.87)	0.93
Función ejecutiva	63.76 (2.11)	64 (2.25)	0.91
Velocidad de procesamiento	60.92 (2.30)	67.62 (3.48)	<b>0.044</b>



Inicio clozapina <3 años

Inicio clozapina <3 años

velocidad de procesamiento ( $p=0,012$ ) independientemente de los factores de confusión (género,  $p=0,240$  y edad,  $p=0,734$ ).

no se encontró una asociación significativa

# Discusión

Elevada heterogeneidad en los resultados obtenidos con pacientes en tratamiento con clozapina

No se diferencia años de evolución en el inicio del tratamiento

CPZ puede no tener beneficio adicional para la cognición cuando se inicia más tarde

[Czepielewski et al., 2018](#)

Respondedores (TRS) o no (UTRS) a clozapina

TRS mejoran sintomatología y cognición

[Nucifora Jr et al., 2021](#)

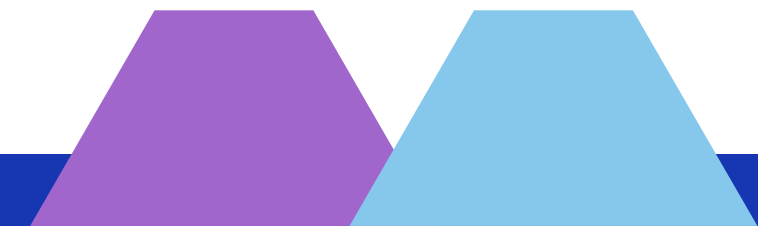
Ratio CLZ/NorCLZ y mejora cognitiva.

Puede reflejar con mayor precisión la carga anticolinérgica que la dosis o los niveles de CPZ

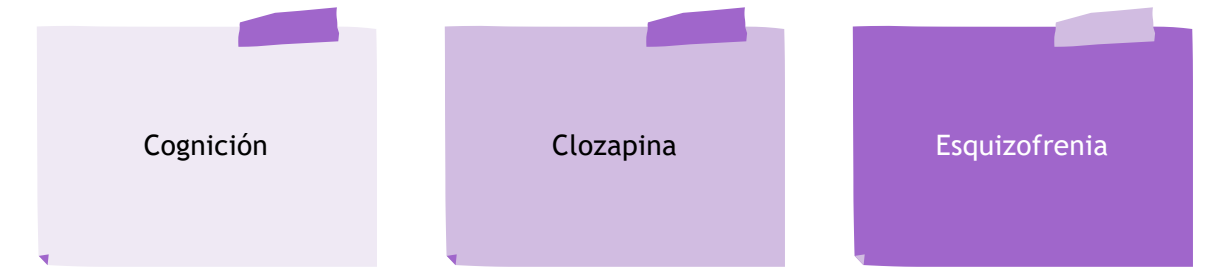
[Molins et al., 2017](#); [Rajji et al., 2015](#); [Rajji et al., 2010](#); [McArdle et al., 2019](#)

# Limitaciones

- No incluimos en el análisis ni la evaluación psicopatológica ni los valores de norclozapina.
- Realizamos un estudio naturalista en el que el resultado principal fue la mejoría clínica y no la evaluación neuropsicológica.
- Tamaño muestral pequeño.



# Conclusiones



Efecto beneficioso de la clozapina sobre la cognición en los pacientes que la inician, principalmente en las fases iniciales.

La aplicación temprana de clozapina en pacientes con psicosis resistentes al tratamiento podría beneficiar su funcionamiento cognitivo mejorando su rendimiento.

En base a estos resultados se considera que las estrategias dirigidas a detectar las psicosis resistentes al tratamiento e iniciar la clozapina en las fases iniciales son muy recomendables para mejorar el funcionamiento global de nuestros pacientes.





**Gracias por la  
atención**

[silvia.amoretti@vhir.org](mailto:silvia.amoretti@vhir.org)