

Clozapina y psicoterapia placebo para la esquizofrenia resistente: una fabula científica.

Clozapine and placebo psychotherapy for resistant schizophrenia: a scientific fable.

José Antonio Inchauspe Aróstegui (a) y Miguel Ángel Valverde Eizaguirre (b)

(a) Psiquiatra, Director del Centro de Salud Mental de San Juan.

Pamplona, Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea.

Avda Barañain 14, planta baja. 31008 Pamplona (España).

(b) Psicólogo Clínico, Unidad de Internamiento Psiquiátrico, UHP Sección A.

Complejo Hospitalario de Pamplona. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea.

C/ Irunlarrea 3. 31008 Pamplona (España).

Resumen: Muchas veces se ha comparado a la clozapina con otros antipsicóticos. Al haber salido triunfante en muchos de esos ensayos, la clozapina se considera hoy como el antipsicótico más eficaz. Aunque los meta-análisis más recientes cuestionan esta percepción, los profesionales e investigadores siguen creyendo que es el antipsicótico más eficaz.

Se compararán los resultados publicados de este reputado antipsicótico con los de una psicoterapia que nació para ser usada como placebo, una verdadera anti-psicoterapia, el *briefending*. Sorpresivamente, al igual que en la fábula de la liebre y la tortuga, resulta que los datos disponibles acerca de la clozapina no son mejores que los de esa conversación insulsa que es el *briefending*. Se discutirán las razones e implicaciones para la práctica clínica y la investigación que sugiere este resultado aparentemente tan extraño.

Palabras clave: antipsicótico, esquizofrenia resistente, clozapina, *briefending*, comparar.

Abstract: Many times clozapine has been compared with other antipsychotics. As clozapine get overcome in many of these trials, is actually considered the most effective drug in schizophrenia. Although recent meta-analysis call into question this perception, most professionals and researchers continue believing that it is the most effective antipsychotic.

Here, this successful antipsychotic is compared with a psychotherapy that arises to be placebo, a truly anti-psychotherapy, the *befriending*. Surprisingly, similarly as in the Aesop's fable the hare does not win the turtle, with the available evidence clozapine failed to prove to be better than that bland conversation, as the *befriending* is. We will discuss the reasons and implications for clinical practice and research suggesting this seemingly so strange result.

Key words: antipsychotic, clozapine, resistant schizophrenia, briefending, comparing.

En la segunda década del siglo XXI un antipsicótico despunta como el más eficaz en el tratamiento de las esquizofrenias. Se le atribuye un gran beneficio para las personas con ese diagnóstico y que no mejoran con otros antipsicóticos, las llamadas esquizofrenias resistentes al tratamiento (TRS), como se recoge en prácticamente todas las guías de práctica clínica (1,2). Algunas de las más prestigiosas consideran incluso un criterio de calidad asistencial y de buen hacer clínico el que determinado porcentaje de pacientes esquizofrénicos sean tratados con este antipsicótico (3). No se puede presumir de un marchamo de eficacia más glorioso en el campo asistencial de la salud mental que el que posee la molécula a la que nos referimos: la clozapina. Es el “patrón oro” de los tratamientos de la esquizofrenia (4,5), como se reconoce por las agencias regulatorias encabezadas por la FDA que desde 1989 la consideran el único antipsicótico con indicación clínica en las TRS. No finalizan ahí sus méritos ya que, además de facilitar una adherencia superior y ser bien tolerado (6,7) se enorgullece desde 2002 de ser el único antipsicótico con indicación clínica para el tratamiento de esquizofrenias con riesgo de conducta suicida, y se defiende su efectividad en el tratamiento de esquizofrenias y en otras condiciones psiquiátricas con riesgo de paso al acto heteroagresivo, así como en pacientes con comorbilidad de abuso de sustancias (8,9).

Ha servido, además, para insuflar autoestima a quienes tratan las psicosis. El estudio pivotal de la clozapina (Kane *et al.*, 1988) (10), que le devolvió a la vida comercial tras un deceso temporal por una retirada quizás inadecuada (10-12) del mercado asistencial por la atribución de efectos adversos graves, trajo otros logros científicos y clínicos considerados sustanciales: a) permitió definir operativamente la esquizofrenia resistente, b) acabó con el mito imperante de que la eficacia del antipsicótico se asociaba a los efectos parkinsonianos del fármaco, c) abrió camino para buscar nuevos antipsicóticos en familias químicas distintas, d) demostró que hay antipsicóticos mejores que otros (13, p. 230), y f) amplió el horizonte conceptual y etiológico de las bases biológicas de la esquizofrenia (14).

Por todo ello, comparar algún otro antipsicótico con la clozapina resulta osado, pero también ten-

tador, y de gran interés comercial, el conseguir un respaldo a cualquiera de ellos como igual o al menos no inferior a la clozapina. La risperidona, la olanzapina, el amisulpride e incluso la paliperidona han sido propuestos como similares a la clozapina, con un éxito desigual, aunque lo cierto es que las comparaciones nunca han hecho mella en el prestigio de la clozapina como el antipsicótico más eficaz (4,15,16). Por supuesto que en ocasiones, como en el caso del palmitato de paliperidona, la comparativa no puede ser tomada muy en serio científicamente, aunque se afirme que es seguro y mejor tolerado y “al menos tan eficaz como la clozapina (...) aunque no existan ensayos rigurosamente diseñados, y posiblemente nunca existirán”, refiriéndose al Xeplion (17). No impide que los resultados en ventas del Xeplion sean arrasadores, seguramente mayores que para la clozapina (18).

En este contexto, la posibilidad de comparar la clozapina con una psicoterapia sería considerada frívola, una auténtica boutade, al igual que la posibilidad de que la tortuga llegue antes que la liebre resulta grotesca al inicio de la fábula de Esopo. Seguramente ninguno de los investigadores inmersos actualmente en comparativas entre antipsicóticos y algoritmos para realizar cambios de un antipsicótico a otro con objeto de buscar la mayor eficacia posible en su uso, como Leucht (19) o Arango (20) se animaría a considerar tal comparación, porque es evidente que la clozapina (la liebre) está situada en el panteón más alto del olimpo de los tratamientos eficaces en la esquizofrenia, los antipsicóticos, mientras que a las psicoterapias apenas se les reconoce un carácter complementario y subordinado. No obstante, démonos la licencia en las líneas que siguen de poner a la tortuga y a la liebre a disputar la misma carrera y observar el resultado, aunque sea bajo la forma de una fábula científica.

La tortuga que hemos seleccionado ni siquiera forma parte propiamente de las psicoterapias, de hecho es un placebo, es decir la píldora de azúcar de las psicoterapias, una actividad que pretende no tener efecto alguno sobre el paciente. La tortuga que rivalizará en nuestra fábula con la clozapina se llama *befriending*, una actividad que no se recoge ni en los libros que incluyen incluso las psicoterapias más banales, aunque alguna vez se la ha mirado con cierta simpatía.(21)

En realidad se podría ver como una charla insustancial pero no una psicoterapia, algo en lo que cualquier psicoterapeuta estaría de acuerdo.

Presentando la clozapina

En los círculos de los investigadores y de las publicaciones científicas aunque la clozapina mantiene la mejor consideración, hay conciencia de que los ensayos clínicos matizan bastante su imagen de antipsicótico más eficaz. Por un lado las revisiones que proclaman su eficacia encuentran que las diferencias a su favor resultan muy pequeñas al compararse a otros antipsicóticos (22-25), incluso puede que no haya diferencia alguna con los antipsicóticos de segunda generación (15,16), o que los efectos beneficiosos se difuminen a los tres meses (4). Además no hay pruebas de que con la clozapina cambie el estado funcional de los pacientes, y de que usar clozapina constituya una verdadera diferencia en la mejora de calidad de vida de la persona (26). Aún con todo, autores cuyos estudios muestran que las pruebas a favor de la clozapina son insuficientes siguen apostando por su eficacia, calificándose a sí mismos como *creyentes* en la clozapina, y afirmando que acabarán por demostrar lo que los ensayos clínicos no han podido hasta la fecha, una tarea a la que se consagran con energía (5,19,27). Es admirable su actitud fervorosa y perseverante en un proyecto que les ocupa desde hace años, un empeño que se puede reflejar con el dicho haitiano: con la suficiente paciencia encontrarás el ombligo a una hormiga.

Al darse de bruces el mundo de las creencias de prescriptores e investigadores con los resultados de los trabajos científicos más rigurosos y actuales, llega a ponerse en duda la metodología de los meta-análisis (28) o simplemente el valor de los estudios controlados y aleatorizados en el tratamiento de la esquizofrenia (29).

En cualquier caso, los resultados de los meta-análisis y ECAs no hacen mella en la reputación de la clozapina entre psiquiatras prescriptores y gestores sanitarios, ya que todo el mundo parece saber bien que la clozapina es lo más eficaz, algo que se refleja incluso en las series televisivas (30). La clozapina es el patrón oro, se dice en una página web recientemente abierta en España (<http://www.clozapinacomoopcion.es/>)

para ensalzar sus numerosas virtudes, avalada por varias entidades científicas que colaboran con la farmacéutica ADAMED que comercializa Nemea® 200 mg. y la presenta como la “única clozapina en 200 mg, respondiendo a las necesidades del paciente con esquizofrenia” (31).

Retrato de la clozapina en su mejor perfil

La clozapina muestra su mejor perfil en el ensayo de Kane *et al.* (1988) (10). Este ensayo mostró la eficacia de esta molécula con un tamaño de efecto “espectacular, impresionante” (27,31) que nunca ha podido ser replicado en estudios posteriores (27).

Se trata de un ensayo realizado sobre esquizofrénicos resistentes al tratamiento que estaban ingresados.

El grupo de Kane definió la esquizofrenia resistente como aquella que no muestra episodios de mejoría sintomática a pesar de haber usado al menos tres veces una dosis equivalente a 1000 mg de clorpromazina durante seis semanas, sin mejoría clínica y sin espacios de buen funcionamiento en los últimos cinco años. Los sujetos reclutados debían tener, además, una puntuación en la escala BPRS de 45 puntos o más, una puntuación en la escala CGI de al menos 4 puntos, y en al menos dos de ciertas áreas del BPRS una puntuación de 4 (desorganización conceptual, suspicacia, alucinaciones, y pensamientos extraños).

Lo primero que se realizó fue una fase de lavado de la medicación previa, de siete días o menos, y acto seguido a todos ellos se les puso en un régimen farmacológico con 60 mg de haloperidol o más durante seis semanas. Los que no respondieron a este régimen tan intenso, solo el 80% terminó las seis semanas y el 2% se consideraron respondedores al haloperidol (10), fueron llevados a una fase de lavado farmacológico de 7 días o menos, y aleatorizados después a la clozapina o a la clorpromazina, iniciándose propiamente el ensayo doble ciego. En este momento se realizan las mediciones basales con el pasaje de las escalas, obteniéndose las puntuaciones que serán las que se comparen con las realizadas durante y tras el tratamiento. Esta fase, el ensayo propiamente dicho, duró seis semanas, y en ella

se realizaron ajustes de las dosis durante todo el ensayo.

Al presentar el ensayo, los autores indican haber conseguido un gran éxito: se redujo el 20% en la puntuación BPRS en el 30% de las personas que usaron clozapina, mientras que en quienes usaron clorpromazina solo ocurrió en el 4%.

Desde entonces se está a la espera de que se equipare y se supere este record. A pesar de lo indagado por científicos tan meticulosos como Leucht, Samara, Arango y otros, no se ha encontrado ningún otro ensayo que muestre datos similares.

La charla insustancial llamada *befriending*

Por su parte el *befriending* surge para cumplir un fin mucho más modesto, nace como un paria. El término inglés en este contexto quizás pudiera traducirse como charla amistosa, que es la función que debe cumplir, algo así como dar palmaditas en el hombro a personas gravemente enfermas. Padeció un trato tan desconsiderado que incluso a quienes lo usaron ni siquiera se les ocurrió que fuera necesario describirlo en detalle, solo le dedican 7 líneas y, de hecho, el *befriending*, la tortuga de nuestra fábula, ha caído en el olvido, exceptuando algún afectuoso recuerdo ocasional (19).

Relatemos su historia. Un grupo de investigadores de terapias psicológicas quisieron experimentar una con pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento, del mismo modo que se hizo con la clozapina. Mientras que los antipsicóticos se suelen comparar con otros fármacos o con placebo, no estaba claro con qué se podría comparar una psicoterapia, en este caso cognitivo conductual (TCC). Los autores pensaron que podría lograrse manteniendo el formato de los encuentros con los sujetos del ensayo, dedicándoles el mismo tiempo, con los mismos profesionales, y la misma frecuencia, pero necesitaban algo para hacer que su contenido no se acercara ni de lejos a una psicoterapia. Dado que una psicoterapia TCC se centra en los síntomas, dificultades y aspectos significativos de la vida de las personas y se orienta a enseñar estrategias de manejo, pensaron en un formato de entrevista simpática, agradable e incluso empática, pero

en la que no se abordara ninguno de los temas que se tratan habitualmente en una psicoterapia y renunciando a enseñar absolutamente nada. De esa forma cuando el paciente abordara temas relevantes se esquivarían durante la sesión y se continuaría con el encuentro hablando de asuntos banales e intrascendentes, como deportes, cine, noticias, el tiempo y otros, pero nunca de voces, delirios o sufrimiento psíquico... Este tipo de encuentro amistoso pero sin relevancia respecto a lo que ocurre en la vida del paciente es lo que se llamó *befriending*.

Seguro que hacer *befriending* no es algo fácil si se tiene delante alguien preocupado por algún tema de su vida en concreto, pero con cierta habilidad es posible sortear esa dificultad. De hecho en el campo de salud mental no es infrecuente que no se aborden temas que los pacientes consideran relevantes. Andreasen, por ejemplo, realizó un verdadero alegato a favor de que el paciente y el clínico hablaran solo de los síntomas definidos de la enfermedad, sin abordar otros temas que suelen preocupar a los pacientes, incluso a veces mucho más que la propia enfermedad. Para evitar hablar de otras cosas, Andreasen propuso abreviar las entrevistas y restringir los temas a tratar. “Cuando las visitas de 15 minutos reemplacen a las de 50 minutos estos [los pacientes] las preferirán (...) Las visitas más cortas son una forma más eficiente y económica para tratar a más personas. Muchas veces, 15 minutos son suficientes para que el médico y el paciente hablen de los síntomas y sobre como afectan a su vida” (33, p. 256-57).

Sin abreviar la duración de las sesiones pero suficientemente entrenados en la habilidad de no hablar de lo que importa al paciente, los profesionales acogieron a un grupo de personas asignadas al azar para practicar con ellos el *befriending*, mientras que a la otra rama se aplicaba una intervención muy técnica que requería formación previa y supervisión, llamada TCC, según el modelo implementado por Turkington.

El estudio en el que se usó el *befriending*

El estudio (34) se proponía comparar la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) con el *befriending*. Los sujetos cumplían con lo que se considera habitualmente una esquizofrenia resistente al



tratamiento con psicofármacos, es decir: sin mejoría durante 6 meses o más, usando fármacos en dosis equivalentes o mayores a 300 mg/día de clorpromazina, e incluyendo como mínimo un periodo de al menos 2 semanas con el equivalente de 600 mg/día de clorpromazina.

Se aleatorizaron los sujetos a ambas ramas y cada grupo contó con 44 participantes. El ensayo duró 9 meses y se aplicaron 19 sesiones de 45 minutos, en los primeros dos meses de forma semanal y después de forma más espaciada. La medida de resultados se hizo administrando el BPRS al inicio y al finalizar a los nueve meses, con una nueva evaluación nueve meses después de dejar de aplicar la psicoterapia y el *befriending*. Posteriormente se realizó una evaluación de seguimiento a los cinco años.

Curiosamente, al finalizar los nueve meses de intervención no se hallaron diferencias significativas entre el grupo con TCC y con *befriending*, pero ambos grupos mejoraron ostensiblemente según la puntuación de la escala BPRS. Los grupos siguieron un régimen farmacológico similar entre ellos y durante todo el ensayo. Los que estuvieron en *befriending* tuvieron una reducción media considerando a todos sus participantes en la puntuación BPRS del 36,6%.

Nueve meses después, ya sin sesiones, el grupo al que se le administró el *befriending* mantenía una reducción media en la puntuación BPRS del 26,31%. En el grupo *befriending* en este momento mantenían una reducción de al menos el 50% de la puntuación BPRS el 39% de los sujetos. Como la mejoría a los 9 meses de seguimiento

fue significativamente mayor en el TCC que en el *befriending* (ver Cuadro 1), los autores del estudio no dieron valor a esta conversación insustancial, y la relegaron centrándose en glosar las virtudes de la TCC.

Comparando la clozapina según Kane y el *befriending*

El estudio de la clozapina de Kane *et al.* (10) facilita resultados únicamente a las seis semanas del ensayo y muestra una respuesta del 20% de disminución en la puntuación BPRS en el 30% de los sujetos en la rama de la clozapina. Metaanálisis posteriores muestran que a medio plazo (tres meses) la clozapina deja de tener diferencias con otros antipsicóticos (4).

En la rama de *befriending* la media de reducción en la puntuación BPRS considerando a todos los sujetos es del 36,6%, al finalizar su implementación de 9 meses. Y tras otros nueve meses, esta vez solo de seguimiento, se encuentra una reducción del 50% de la puntuación BPRS en el 39% de los sujetos (34). Los resultados de la rama *befriending* se muestra superior a los de la clozapina en el estudio de Kane *et al.* a las seis semanas, tanto en el número de beneficiados como en el tamaño del efecto, aunque es significativamente inferior a la TCC en la evaluación de seguimiento de nueve meses, pero no significativamente al finalizar el ensayo. El impacto de la TCC se mantuvo y creció en los nueve meses posteriores al ensayo, pero no ocurrió así en la rama del *befriending*, cuya fuerza descendió a medida que pasó el tiempo posterior a la intervención (ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparativa entre el efecto de la Clozapina en su mejor perfil (10), Befriending (33), Terapia cognitivo conductual (TCC) (33), y Diálogo Abierto (D.A.) (56)				
	Clozapina (10)	Befriending (34)	T.C.C. (34)	D.A. (57)
Tras 6 semanas (10)	El 30% de los sujetos reduce el 20% de la puntuación BPRS			
A los nueve meses, al finalizar la intervención (33)		- Hubo 19 sesiones de 45 minutos - La media de reducción de puntuación BPRS en todo el grupo fue del 36,6% de la puntuación BPRS	- Hubo 19 sesiones de 45 minutos - La media de reducción de puntuación BPRS en todo el grupo fue del 42,4% de la puntuación BPRS	
A los 9 meses siguientes, seguimiento (33)	Posiblemente el efecto se haya desvanecido (4)	- La media de reducción de puntuación BPRS en todo el grupo disminuyó, fue del 26, 3% - Redujo el 50% de la puntuación BPRS el 39% de los sujetos	- La media de reducción de puntuación BPRS en todo el grupo aumentó, fue del 57,6% de la puntuación BPRS - Redujo el 50% de la puntuación BPRS el 63% de los sujetos	
A los 5 años Seguimiento	No existen estudios	La media de la reducción en puntuación BPRS de 20,11% (58)	La media de la reducción en puntuación BPRS de 32,5% (58)	Nunca recayó en los cinco años el 67% Usaron antipsicóticos en alguna ocasión el 33% Asintomáticos el 79%
A los 5 años Resultados de funcionalidad	Ni siquiera se ha planteado obtenerlos, ni para la clozapina ni para cualquier otro antipsicótico	Tan solo se consideran las puntuaciones en escalas e ingresos	Tan solo se consideran las puntuaciones en escalas e ingresos	El 81% se encontraban activos: trabajando o estudiando

Esto parece indicar que la introducción de un encuentro amigable que, sobre todo, no se considera psicoterapéutico, puede inducir un cambio en la escala de síntomas BPRS mayor que la estrategia de cambiar un antipsicótico por la clozapina, el patrón oro de los antipsicóticos. No podemos saber qué dirían los investigadores que estudian algoritmos de cambios de un antipsicóticos por otro en caso de no respuesta, pero podemos imaginar lo que puede estar pensando el lector: aquí hay gato encerrado, la liebre no puede perder ante la tortuga.

Le daremos al lector un dato que puede tranquilizarle, al menos de momento. Las muestras pro-

bablemente no son comparables en su gravedad, al igual que ocurre en buena parte de estudios recogidos en los meta-análisis de la clozapina (15) porque los sujetos del estudio de Kane *et al.* según la puntuación en la escala BPRS estaban en una situación más grave. La puntuación media de los sujetos al inicio de la fase aleatorizada en el estudio Kane, era de 61, con un intervalo superior e inferior de 12 puntos (10). En cambio los que estuvieron en *befriending* oscilaban entre 31,7 y 40,5. Pero el lector también necesita saber que los sujetos de Kane *et al.* obtuvieron esa puntuación tras permanecer durante seis semanas con una dosis de 60 mg de haloperidol,

y es prácticamente seguro que esa medicación hizo empeorar su puntuación BPRS (35-37).

Discusión

En nuestra fábula científica se repite el resultado de la fábula clásica, es decir, la tortuga (*befriending*) gana la carrera a la liebre (*clozapina*). El tamaño del efecto del *befriending* es mayor, afecta a más personas y se mantiene durante más tiempo.

Es cierto que la comparación no es directa, algo que no es inhabitual y se resuelve en los meta-análisis mediante el llamado MTM *multiple-treatments meta-analysis* (15).

También es cierto que la distinta gravedad inicial de los sujetos en ambos ensayos dificulta la comparación. La heterogeneidad de las muestras utilizadas en los ensayos es un posible sesgo señalado en los meta-análisis, aunque los investigadores que lo advierten luego lo soslayan al obtener conclusiones (15) y la muestra del estudio comparativo entre TCC y *befriending* cumpliría sobradamente los requisitos necesarios para incluirse en estos meta-análisis, si en realidad se hubieran comparado antipsicóticos entre sí.

También es cierto que no es lo mismo comparar un antipsicótico con otro u otros, o con placebo, que añadir una intervención a personas que están tomando y siguen tomando antipsicóticos, pero es necesario recordar que la arquitectura de diseños *add-on* se ha propuesto como una alternativa aceptable ante el impasse actual en los estudios ECA comparativos de antipsicóticos con placebo, siempre y cuando “el mecanismo de acción de la nueva molécula sea realmente diferente al de las actuales” (38) algo de lo que no puede dudarse en el caso del *befriending*.

En justicia, también podemos afirmar que ninguno de los resultados, tanto en la clozapina, el *befriending*, como en la TCC, sugieren que los pacientes se encaminen realmente a la resolución de su situación, dado que la disminución de la puntuación de la escala BPRS no permite saberlo, pero esto resulta mucho más evidente en el caso de la clozapina.

En resumen, lo que no se puede dudar es que la liebre (cambio de un antipsicótico por clozapina)

no ha podido demostrar ser más eficaz que la tortuga (añadir *befriending* a los antipsicóticos) y que los datos apuntan más bien a lo contrario.

En la fábula clásica de Esopo, sobre la liebre y la tortuga, esta última gana la carrera porque la liebre está tan segura y convencida de su victoria, que mientras la tortuga no deja de caminar a su ritmo, la liebre se permite reposar y dormir, en los laureles naturalmente.

En la fábula científica del antipsicótico más eficaz quienes duermen en los laureles pueden ser los investigadores que evalúan los psicofármacos y traducen sus conclusiones a recomendaciones. Se evalúa la eficacia de los psicofármacos administrándolos en breves periodos de tiempo, y observando las diferencias en aspectos parciales de la situación de los pacientes, habitualmente la reducción de los síntomas y las recaídas. Es habitual dejar de lado muchos otros, como la reincorporación social, la satisfacción del consumidor, la calidad de vida y la pérdida del arco cognitivo y experiencial, como la capacidad de sentir, la atención, la agilidad psicomotriz, etc. algo en lo que los avances biomédicos actuales no han obtenido resultados tangibles (39).

Resulta aún más cuestionable que se hagan recomendaciones clínicas, no raras veces taxativas e imperativas apelando incluso a consideraciones éticas (40) basándose en esos estudios, y que se asuma la premisa de que dar medicación o cambiarla es lo único realmente importante e insoslayable, como si la disminución del 20% en una puntuación BPRS a seis semanas demostrara que lo correcto es mantener una pauta de medicación continuada durante largos años. Una pauta de la que se conocen los efectos adversos, muchos y graves, que pueden afectar al paciente física, mental y emocionalmente, haciendo que su funcionamiento social sea más deficitario, y tal vez incapacitándolo en parte para su vuelta a una vida normal y autónoma, y cuya eficacia no está demostrada en absoluto (41).

Se necesita insistir en que reducir el 20% de una puntuación BRPS es un objetivo clínico inaceptable porque no significa nada para la vida de ninguna persona, psicopatológicamente activa o no (42,43) y que la propia medicación antipsicótica podría agravar la puntuación de una persona en

la escala BPRS simplemente al aumentar las dosis (35-37), del mismo modo en que induce déficits cognitivos en personas sanas (44, p. 219-20).

La moraleja de esta fábula nos remite a otro aspecto tal vez más importante aún. Puede que nuestra tortuga venza a la liebre porque la verdadera carrera útil no se disputa en el terreno donde la liebre acostumbra a moverse, entre matorros, pedregales y repechos, sino en un medio donde la tortuga se desenvuelve mejor, por ejemplo en el agua.

Puede que haya terrenos más interesantes a considerar en la persona diagnosticada de esquizofrenia que los resultados que se obtienen al bloquear los receptores dopaminérgicos. El *befriending* consiste en hablar con alguien al que se considera un interlocutor, aunque sea de naderías, y tal vez nos esté señalando que el terreno verbal y comunicativo puede ser tanto o más importante que el de la intervención sobre la química cerebral del sujeto. Las TCC, las intervenciones dinámicas, las intervenciones psicosociales, el Diálogo Abierto consideran al sujeto que piensa, siente y actúa y son intervenciones que están demostrando actualmente su eficacia (45-48), mientras que el sentimiento de fracaso de la farmacología en diversos trastornos psiquiátricos, y de forma particular en las psicosis, resulta cada vez más patente para muchos observadores, generando “un creciente escepticismo e incluso crítica desde fuera y dentro de la psiquiatría” (49). Tal vez la eficacia de las psicoterapias se deriva del hecho de que se mueven en un terreno mucho

más pertinente para los cambios vitales positivos que la clozapina y el resto de los antipsicóticos.

La investigación actual sobre el tratamiento de la esquizofrenia se traduce en un bombardeo constante de publicaciones de ensayos clínicos, más de 600 al año, el 80% sobre antipsicóticos (50) que, en lo fundamental y a lo largo de 60 años, repiten los resultados del ensayo seminal de Cole *et al.* (51) a saber, resultados favorables a corto plazo en la disminución de la sintomatología que no se traducen a medio y largo en mejora del funcionamiento social y de la recuperación (52). En cuanto a la clozapina, entre 1970-2013, se han publicado 5607 documentos científicos, entre artículos, revisiones, editoriales y cartas al director, sobre diversos aspectos de su uso, según un ritmo de producción creciente en estos 44 años (53), nada que pueda desanimar a estos científicos: con la suficiente paciencia encontrarán el ombligo a la hormiga.

Mientras lo consiguen sería sensato y conveniente dirigir los esfuerzos de la práctica clínica y la investigación a aquellos terrenos donde las personas son más sensibles al cambio y la superación de las dificultades (54), al terreno de las personas que ayudan a otras personas encontrándose con ellas para hablar de las dificultades, sin descartar en absoluto un uso diferente cuantitativa y cualitativamente al actual de los antipsicóticos teniendo en cuenta sus limitaciones, posponiendo su introducción y utilizando dosis mínimas y tan temporales como sea posible (55) e implementado un abordaje colaborativo (56).

Contacto

José Antonio Inchauspe • ja.inchauspe.arostegui@cfnavarra.es
Miguel Ángel Valverde • valverdema@hotmail.com

Bibliografía

- (1) NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults Treatment and management. Updated Edition, 2014. [Consultado 17-12-2016]: Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
- (2) Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th Edition. UK: Wiley-Blackwell, 2015.
- (3) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Quality standard. Published: 12 February 2015. [Consultado 17-12-2016]:

- Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs80>
- (4) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kelsey S. Clozapine v. first and second generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;Jul 7.
 - (5) Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. *Psiquiatría Biológica* 2016; 23,3, Septiembre – Diciembre.
 - (6) Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *Journal of Psychopharmacology* 2009;23: 957–65.
 - (7) Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;Jan;29(1):1-10. doi: 10.1016/j.eurpsy.2013.08.001. Epub 2013 Oct 9.
 - (8) Volavka J. The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:43-6.
 - (9) Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;Oct;15(9): 1351-71.
 - (10) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;Sep; 45(9):789-96.
 - (11) Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis *Hist Psychiatry* 2007;Mar;18(1):39-60.
 - (12) Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:22-3.
 - (13) Sanjuán J. ¿Tratar la mente o tratar el cerebro? Hacia una integración entre psicoterapia y psicofármacos. Bilbao: Desclée De Brouwer, 2016.
 - (14) Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia - the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997;14(1):1-20.
 - (15) Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, *et al.* Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; Mar;1;73(3):199-210.
 - (16) Molins C, Roldán A, Corripio I, Isohanni M, Miettunen J, Seppälä J, *et al.* m-RESIST Group. Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: Conclusions based on systematic review. *Schizophr Res* 2016; Sep17. doi:10.1016/j.schres.2016.09.016.
 - (17) Martínez Andrés JA. Cambio de clozapina a palmitato de paliperidona: seguridad y eficacia en un amplio número de pacientes. XVI World Congress of Psychiatry. Madrid 2014, V.6; TOPIC 67: Schizophrenia and Psychotic Disorders, p. 237.
 - (18) Simón Ruiz A. ¿Cuáles son los fármacos más vendidos en España? Cinco días, 6-12-2016. [Consultado 17-1-2017]: Disponible en: http://cincodias.com/cincodias/2016/12/02/empresas/1480709773_232091.html
 - (19) Leucht S, Winter-van Rossum I, Heres S, Arango C, Fleischhacker WW, Glenthøj B, *et al.* The optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) trial: rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. *Schizophr Bull* 2015; May;41(3):549-58.
 - (20) Arango C, Kapur S, Kahn RS. Going beyond “trial-and-error” in psychiatric treatments: OPTiMiSE-ing the treatment of first episode of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; May;41(3):546-8.
 - (21) Samarasekera N, Kingdon D, Siddle R, O’Carroll M, Scott J L, Sensky T, *et al.* Befriending patients with medication-resistant schizophrenia: Can psychotic symptoms predict treatment response? *Psychol Psychother* 2007; Mar;80(Pt 1):97-106.

- (22) Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; Jul;156(7):990-9.
- (23) Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry* 2000; Oct;57(10):987-94.
- (24) Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Jan 21; (1):CD000059.
- (25) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; Sep 14;382(9896): 951-62.
- (26) Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, *et al.* Randomized Controlled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; Oct;32(4): 715-23.
- (27) Samara MT, Leucht S. Use of Clozapine in Schizophrenia-Reply [carta]. *JAMA Psychiatry* 2016; Oct,1;73(10):1098-1099.
- (28) Mustafa, F.A. Use of Clozapine in Schizophrenia [carta]. *JAMA Psychiatry* 2016; Oct,1;73(10):1097.
- (29) Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, Grignon S, *et al.* Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand* 2016; Nov;134 (5):374-384.
- (30) Healy D. Homeland Security, 20-03-2012. [Consultado 17-1-2017]: Disponible en: <http://davidhealy.org/homeland-security/>
- (31) ADAMED Lanza al Nemea 200. [Consultado 17-1-2017]: Disponible en: <http://www.adamedfarma.es/servicios/noticias/novedades-adamed/adamed-lanza-al-mercado-una-nueva-presentacion-nemea-200-mg>
- (32) Moncrieff J. Clozapine vs conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry* 2003; Aug;183:161-6.
- (33) Andreasen N. *The broken brain*. USA: Harper & Row, 1984.
- (34) Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O'Carroll M, Barnes TR. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; Feb; 57(2):165-72.
- (35) Healy D. Psychopharmacology and the ethics of resource allocation. *Br J Psychiatry*. 1993; Jan;162:23-9.
- (36) College Report. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication College Report CR190. UK: Royal College of Psychiatrists, 2014. [Consultado 17-12-2016]: Disponible en: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/CR190.pdf>
- (37) Sumiyoshi T. Possible dose-side effect relationship of antipsychotic drugs: relevance to cognitive function in schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; Nov;1(6):791-802. doi: 10.1586/17512433.1.6.791.
- (38) Leucht S, Heres S, Davis JM. Increasing Placebo Response in Antipsychotic Drug Trials: Let's Stop the Vicious Circle. *Am J Psychiatry* 2013; Nov;170 (11):1232-4.
- (39) 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; Nov;39(6):1296-306.
- (40) Carpenter WT Jr., Appelbaum PS, Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; Feb;160(2):356-62.
- (41) Sohler N, Adams BG, Barnes DM, Cohen GH, Prins SJ, Schwartz S. Weighing the Evidence

- for Harm From Long-Term Treatment With Antipsychotic Medications: A Systematic Review. *Am J Orthopsychiatry* 2016;86(5):477-85.
- (42) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;Nov 15;79(2-3):231-8.
- (43) Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry* 2005;Oct; 187:366-71.
- (44) Jackson GE. *Rethinking Psychiatric Drugs. A guide for informed consent.* USA: Autor House. Blomington IN. 2005.
- (45) Balter M. Talking Back to Madness. As the search for genes and new drugs for schizophrenia stalls, psychotherapies are getting new attention. *Science* 2014,14, March; V 343, n. 6176 pp. 1190-1193.
- (46) Peters E., Crombie T, Agbedjro D, Johns LC, Stahl D, Greenwood K, *et al.* The long-term effectiveness of cognitive behavior therapy for psychosis within a routine psychological therapies service. *Front Psychol* 2015;Oct 29;6:1658.
- (47) Seikkula J, Alakare B, Aaltonen J. The Comprehensive Open-Dialogue Approach in Western Lapland: II. Long-term stability of acute psychosis outcomes in advanced community care. *Psychosis* 2011;V 3, Issue 3, 1-13.
- (48) Fuller PR. *Sobrevivir, existir, vivir. La terapia en cada fase de la psicosis grave.* Barcelona: Herder, 2015.
- (49) Möller HJ. Current situation and future perspectives of antipsychotics in schizophrenia. En *Psiquiatría: Situación Actual y Perspectivas de Futuro.* Libro Homenaje al Profesor Juan José López Ibor. Madrid: Unión Editorial, 2016.
- (50) Miyar J, Adams CE. Content and quality of 10,000 controlled trials in schizophrenia over 60 years. *Schizophr Bull* 2013;Jan 39(1): 226-9.
- (51) Cole JO, *et al.* The National Institute of Mental Health Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group. Phenothiazine Treatment in acute schizophrenia effectiveness. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10(3):246-261.
- (52) Schooler NR, Goldberg SC, Boothe H, Cole JO. One year after discharge: community adjustment of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1967;Feb,123 (8):986-95.
- (53) López-Muñoz F, Sanz-Fuentenebro J, Rubio G, García-García P, Álamo C. Quo Vadis Clozapine? A Bibliometric Study of 45 Years of Research in International Context *Int J Mol Sci* 2015;Sep,23;16(9):23012-34.
- (54) Nature. Therapy deficit. Studies to enhance psychological treatments are scandalously under-supported. [Editorial]. *Nature*, 2012,27 sept, V 489:473-474.
- (55) Aderhold V, Statsny P. Guía para utilizar los neurolépticos a dosis mínimas, por qué y cómo. MIAH, 2016. [Consultado 19-08-2016] Disponible en: <http://madinamerica-hispanohablante.org/traduccion-mia/>
- (56) Cooke A. (editor) *Comprender la psicosis y la esquizofrenia. Un informe de la Division of Clinical Psychology (The British Psychological Society).* [Consultado 17-1-2017]: Disponible en: <http://www.infocop.es/pdf/comprenderpsicosis.pdf>
- (57) Seikkula J, Aaltonen J, Alakare B, Haarakangas K, Keränen J, Lehtinen K. Five-year experience of first-episode nonaffective psychosis in open-dialogue approach: Treatment principles, follow-up outcomes, and two case studies. *Psychotherapy Research* 2005;March;16(2): 214-228.
- (58) Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TR, Nur U, Siddle R, Hammond K, Samarasekera N, Kingdon D. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. *Schizophr Res* 2008;Jan;98(1-3):1-7.

- Recibido: 6/2/2017.
- Aceptado: 25/4/2017.