

Refractariedad al Tratamiento Antipsicótico

Iluminada Corripio

Adjunt Psiquiatria. Coordinadora Estudis Esquizofrenia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Refractarietat (Work Shop)

Parc Sanitari Sant Joan de Déu, 9 Febrer 2011



Introducción: Esquizofrenia

- Enfermedad mental grave y crónica e invalidante
- Conjunto complejo de trastornos asociados con anomalías de la estructura y función cerebral, habla y comportamiento desorganizados, delirios y alucinaciones (WHO 1998)
- Disfunción en una o más áreas principales de la funcionalidad: social, ocupacional (Mueser , 2004)
- Prevalencia 0.7-1% de los habitantes adultos (Lehman 2004)
- Por su cronicidad se asocia a altos niveles de carga y costes sociales, junto a una cantidad incalculable de dolor y sufrimiento individual (van Os 2009)

Esquizofrenia: Un viaje de retos y objetivos terapéuticos en evolución



**¿Es posible el consenso entre la
Psiquiatría basada en la evidencia y en la
experiencia?**

DESGLOSANDO EL GLOSARIO

CONCEPTO DE RESISTENCIA

Dificultades en la definición



- 1/3 pacientes son resistentes
- Esquizofrenia entidad nosológica heterogénea
 - un único criterio sería insuficiente
 - síntomas negativos/cognitivos/depresivos lo complica: DD efectos 2º APS
- Ensayos clínicos no acaban de reflejar “la realidad clínica paciente resistente ”
 - Poblaciones muy seleccionadas, criterios basados en % severidad síntomas (30-50%)
 - Criterios muy restrictivos: pacientes de peor evolución
 - Solapamiento refractariedad/ cronicidad
 - No secuenciales “siguiendo el curso de la enfermedad”
 - Metodología estudios efectividad no aplicable a los de resistencia

Definiciones Resistencia

- Ausencia de respuesta a 2 o más antipsicóticos de 1^a generación a DOSIS/TIEMPO adecuadas (Kane et al., 1988)
- Presencia continuada de síntomas positivos que implican discapacidad (autonomía, funcionamiento social) o trastornos conductuales tras 2 años de tt AP de demostrada eficacia y a dosis adecuadas (Brenner et al., 1990)

¿Cómo saber si el paciente será Resistente ?

- No existen indicadores establecidos
- Aspectos a tener en cuenta
 - No diferencias respondedores/ no respondedores
 - Niveles plasmáticos/ Dosis/ % Ocupación RD2
 - No útiles las megadosis
 - Se han implicado mecanismos neuroquímicos diferentes
 - Adaptación premórbida, criterios DSM IV buen pronóstico suelen ser útiles, predominio de síntomas negativos, como indicadores respuesta

Conclusiones Estudios Remisión/ Resp

Leucht et al., 2008

1. Extraer los valores mínimos 18 (BPRS) y 30 (PANSS) = “ausencia de síntomas”
 - Porcentaje cambio: $(\text{PANSS}_{\text{basal}} - \text{PANSS}_{\text{final}}) \times 100 / \text{PANSS}_{\text{final}} - 30$
2. Presentar resultados en % de Remisión y respuesta
 - Remisión: cuántos pacientes permanecen sintomáticos
 - Respuesta: cuántos pacientes presentan cambios clínicamente significativos
3. Si Respuesta en % PANSS/BPRS
 - 50% para pacientes agudos no-refractarios (“much improved”)
 - 25% en pacientes resistentes
4. Definir el punto de cut-off apriori
 - Presentación resultados: tabla con resultados en pasos del 25% con una visualización del rango total de % respondedores (tabla 1)
5. En EC pragmáticos prolongados y simples C, el CGI estaría justificado (intuitivo, menos tiempo): nueva versión con una tabla con el % de respondedores en cada ítem (tabla 2)
 - Discontinuación: múltiples factores relacionados independientes de la respuesta y no comparabilidad entre estudios (Chinos menos dropouts)
6. Futuros estudios:
 - **Recaída: falta de consenso**
 - **Recuperación: focus no sólo en tt síntomas sino tb en conceptos + amplios como funcionamiento social y QoL**

DESGLOSANDO EL GLOSARIO

CONCEPTO DE ATIPICIDAD

Introducción Atipicidad

- **AP típicos (haloper., clorprom.): 1ª línea durante > 50 años**
 - Útiles frente a S. Posit (+) y algunos S. Negat (-)
 - E2º: sedación S.Negativos 2º y EPS
- **Sandoz-Spain 1959: con Clozapina nacen generación ASG**
 - **Clozapina útil en Esquizofrenia resistente a típicos**
 - Múltiples receptores (-D1, D2 , D3)
 - E2º restrictivos de su uso: sialorrea, neutropenia (1975, Finlandia)
 - Estudios posteriores demuestran eficacia en resistencia y seguridad con controles (O'Brien 2004)
 - **ASG: búsqueda de nuevos compuestos con mejor tolerabilidad y eficacia (Stroup 2003)**
 - La mayoría Antagonistas 5-HT y Dopaminérgicos
 - Difieren en su afinidad frente a otros subtipos de receptores

Perfil farmacodinámico de los AP ATÍPICOS

	Ki	Ziprasidone	Haloperidol	Risperidone	Olanzapine	Amisulpride
RD2	7.2	1 ± 0.04	3 ± 0.10	11 ± 2	2.8	
RD3	9.7	5 ± 1	14	16 ± 3	3.2	

Bymaster
y cols.,
1999;
Zhang y
Bymaster,
1999.

Concepto de atipicidad

Nueva hipótesis de atipicidad de los antipsicóticos

(Kapur y Seeman, 2001)



1. La acción sobre los RD2 es **necesaria** para el efecto AP, incluso para los AP atípicos que actuarían en los RD2, aunque de una manera diferente a los típicos
2. La implicación de otros receptores **no son necesarios** en la acción AP. Sin embargo pueden jugar un rol en otras dimensiones de la esquizofrenia.

Efectividad de los nuevos AP atípicos frente a clozapina

Clozapina versus AP Atípicos en la Esquizofrenia

(Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;11:CD006633)

- Algunos estudios sugieren efectividad similar con un mejor perfil de tolerancia (Kane 2006; Citrome 2002) aunque aún no claramente establecido en revisiones previas (Gilbody 2000, McEvoy 2006)

Clozapina versus AP Atípicos: Conclusiones

(Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10;11:CD006633)

- Alto desgaste 30% resultados difíciles interpretar
- Eficacia
 - Poco claras diferencias con diferentes AP atípicos
 - No datos amisulpride, aripiprazol y sertindol
- Tolerancia: Factor selección AP
 - Menos EPS q risp y (-) ↑ PRL q olanzapina, risperidona
 - Más *sialorrea* y *sedación* q risperidona, olanzapina, quetiapina
 - Más crisis comiciales q risperidona y olanzapina
 - Más ↑ ponderal q risperidona
 - Más leucopenia q olanzapina
- Investigación
 - Clozapina a dosis más altas
 - Estudios a más largo plazo (sólo 8% estudios largo plazo)
 - Ensayos con Ami, Arip, Sertindol

¿Es posible dar pasos “racionales” ante un paciente no respondedor ?



Ante la falta de respuesta a 2 AP

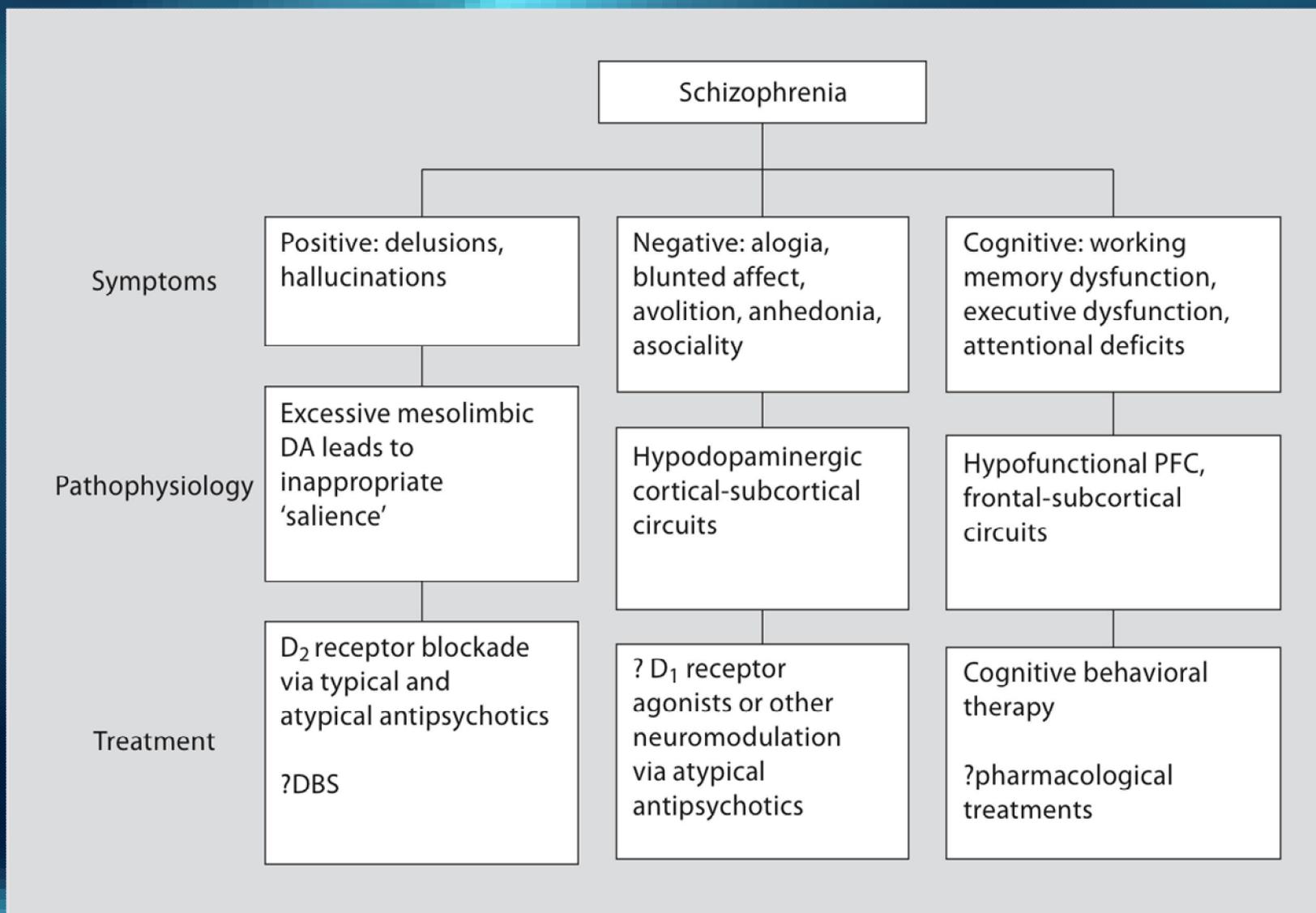
OPTIMIZACIÓN

- DIAGNÓSTICO
- ENFERMEDAD MÉDICA
- TÓXICOS
- DOSIS, NIVELES
- PSICOSOCIAL
- ESTRÉS AMBIENTAL
- SOPORTE SOCIOFAMILIAR
- CONTACTO CON EL CIRCUITO

AUMENTAR
ANTIPSICOTICO
EN CURSO ANTES
DE PT

POLITERAPIA
BASADA EN LOS
SÍNTOMAS
PREDOMINANTES

Dimensiones de la Esquizofrenia



Propuesta ante Respondedor Parcial a Atípico

Álvarez, Corripio, Puigdemont, Pérez Egea

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

VAR. CONFUSION

Diagnóstico psiquiátrico,
Enf Médicas, Tóxicos
Factores Psicosociales

VAR. TRATAMIENTO

Cumplimiento, Tolerancia,
Interacciones Farmacológicas

REVISAR MONOTERAPIA

- **Pasada:** 2 AP (RD2 potente) en tiempo y dosis adecuadas
- **Actual:** tiempo > 8s

POLITERAPIA SEGÚN SÍNTOMAS PREDOMINANTES

POSITIVO: COMPLETAR ABANICO RECEPTORIAL

- Moderados RD2 : Risper, halop, amulpride, aripripazol
- Potentes RD2 : Quetiapina, Olanzapina, Ziprasidona

NEGATIVO: LIBERACION DA PRESINÁPTICA

- Valorar descenso Dosis AP curso
- Estimulantes
- RD2 presinápticos: Amisulpride, Aripripazol

DEPRESIVO/ OBSESIVO: Antidepresivos
IMPULSIVIDAD: Eutimizantes

POLITERAPIA ANTIPSICÓTICA

Argumentos en contra de la Politerapia AP

- Débil base teórica (receptoriales, farmacodinámicos)
 - Ausencia datos científicos sólidos:
 - Escasos: la mayoría potenciación con clozapina en no respondedores
 - La mayoría entre Atíp.casos o estudios abiertos (medida ppal: eficacia ↓ -PANSS 20%)
 - ↑ Coste económico elevado
 - Mayor secundarismo
 - Tendencia a Dosis en politerapia
- (Centorrino y cols., 2004; Correll et al., 2007;)
- Mayor mortalidad sin claro beneficio clínico (Correll y Kane, 2004) *
 - Favorecen el mal cumplimiento (Chen 1991)
 - Pérdida de las cualidades de atipicidad de los AP atípicos

Errores comunes (Chan y Sweeting, 2007)

Actitud temerosa

ante una mala respuesta a monoterapia añadir secuencialmente varios AP y ante la mejoría mantener la pauta

Error en la identificación de quejas inespecíficas del paciente

- reflejo de una descompensación: valorar \uparrow AP en curso antes de añadir un 2º AP sedativo
- responder a todas las demandas/quejas del paciente con un cambio de medicación

“Atrapamiento”

ante la mejoría en la sustitución de un Típ a un ATíp: tentación de no retirar el inicial

Tiempo de latencia de la respuesta antipsicótica: mínimo 8 semanas

No considerar los perfiles receptoriales de los fármacos que se asocian

(ej. Haloperidol+risperidona)

Conclusiones estudios Politerapia Antipsicótica

- **Datos no concluyentes: Ante la ausencia de alternativas balancear riesgo-beneficio**

Stahl, 2004; Chan y Sweeting, 2007

- **Mayor secundarismo**

- EPS, arritmias
- Riesgo de empeoramiento de psicosis(n=7): Aririp+ATip-no clozapina (olanzapina, risperidona, ziprasiona y quetiapina)

DeQuardo , 2004; Reeves and Mack, 2004; Ramaswamy et al., 2004

- Mayor riesgo Sde metabólico en politerapia independientemente del tipo de combinación utilizada

Correll et al., 2007, único estudio q analiza Sde metabólico-politerapia

- **Dificultad metodológica**

- Falta interés comercial y para el académico
- Consideración práctica: poco probable que puedan realizarse ensayos controlados metodológicamente adecuados para todas las combinaciones

Argumentos teóricos racionales politerapia AP

Freudenreich y Goff (2002)

1) En Resistentes/R parcial CLZ: Optimizar Ocup. RD2

- Mec Antipsicótico de atipicidad desconocido:
 - R extraestriatales (Xiberas et al., 2001)
 - R No-Dopaminérgicos: adren., glutam.y ser. (Meltzer et al., 1989; Baldessarini et al., 1992; Goff y Goyle , 2001)
 - Ocup RD2<60% po K disociación rápida (Kapur y Seeman 2001)
- Se ha demostrado un aumento eficacia al añadir potentes bloq RD2: evitar asociaciones perfil DA similar:Olanzapina, quetiapina, sertindol y ziprasidona
haloperidol, risperidona, amisulprida, aripiprazol

2) En resistentes/ R parciales a otros AP: Ampliar el abanico de ocupación receptorial

3) Respondedores+E2º: Asociar AP con perfil tolerancia diferente q permita ↓ Dosis

- **Peso y glicemia:** quetiapina a clozapina (Reinstein et al., 1999; 2003)
- **Discinesias:** quetiapina a risperidona (Nelson et al., 2003); aripiprazol a risperidona (Witschy y Winter, et al., 2004)
- **Hipersalivación:** sulpiride o amisulpride a clozapina (1 caso: Croissant et al., 2005) y en 15/18 (Kreinin y cols., 2005, 2006)
- **↓ Nº cigarrillos:** CLZ+RISP (efecto sobre receptor nicotínico $\alpha 7$, alterado en ESQ con efecto en la modulación sensorial (Sacco et al., 2005)
- **Hiperprolactinemia:** Aripiprazol+Risperidona

Tratamiento Antipsicótico: Cambios de AP y Combinación de AP

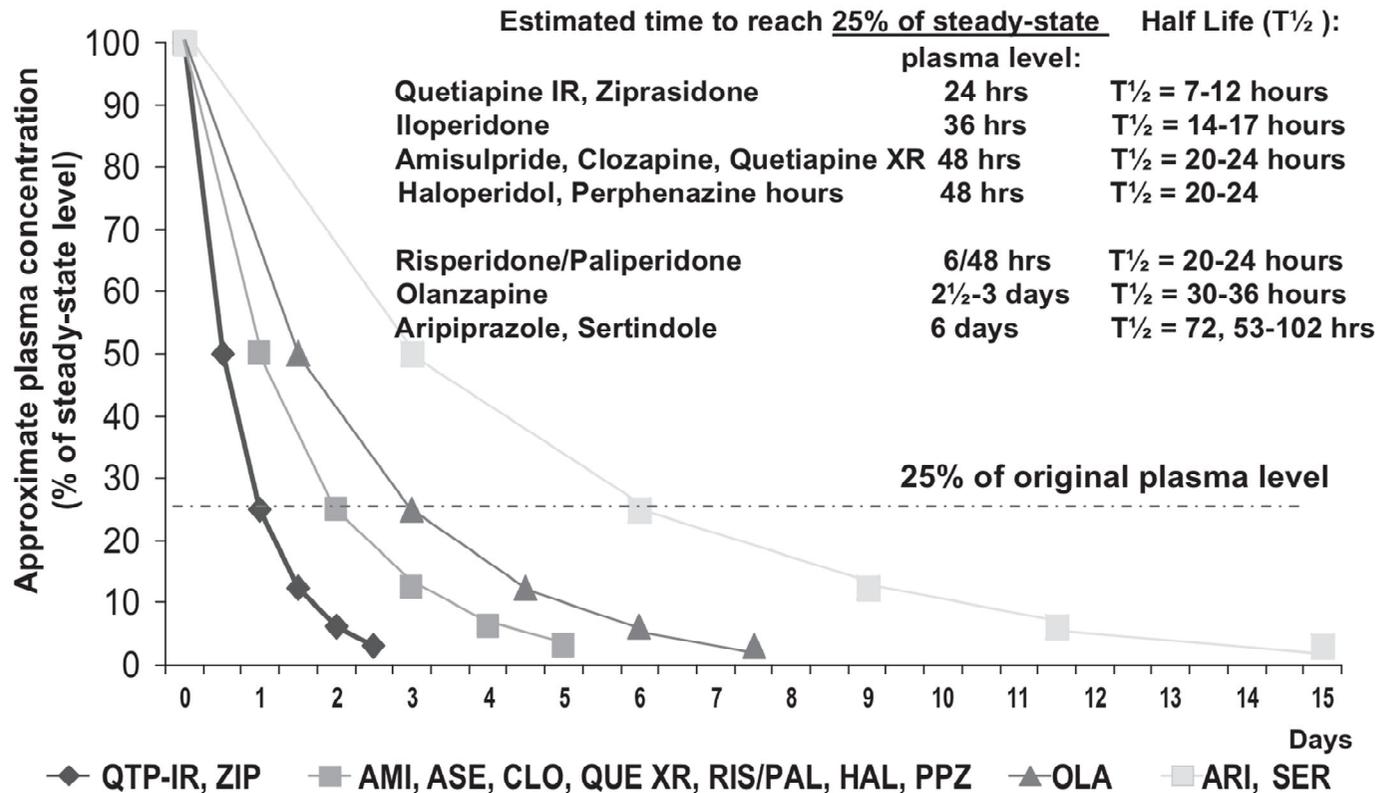
Consideraciones Farmacocinéticas Farmacodinámicas

Consideraciones Farmacocinéticas

Correll 2010

- Drug-Drug interacciones: metabolización por el mismo enzima
- Discontinuación o switching (Rebote farmacocinético): $T_{1/2}$
 - AP post-switch infradosis o mal cumplimiento
 - Ziprasidona sin comida, lento titration para evitar E2° (clozapina), pasa BHE más lentamente precisando dosi más altas (de risperidona a paliperidona)
 - “Si un AP con un $t_{1/2}$ largo (aripiprazol o sertindole) es introducido y se le permite llegar a SDS antes de retirar un AP previo con $t_{1/2}$ corto (quetiapina, ziprasidona) se mantiene el bloqueo RD2 y se disminuye el riesgo de recaída”

Bloqueo RD2: E2º Rebote farmacodinámico



Elimination half-life values obtained from Summary of Product Characteristics for each antipsychotic

AMI: Amisulpride; ARI: Aripiprazole; ASE: Asenapine; CLO: Clozapine; ILO: Iloperidone; IR: immediate release; OLA: Olanzapine; PAL: Paliperidone; PPZ: Perphenazine; QUE: Quetiapine; RIS: Risperidone; SER: Sertindole; ZIP: Ziprasidone; XR: extended release

Consideraciones Farmacodinámicas

Correll 2010

- Bloqueo RD2 efectivo =f (Activ. Intrínseca Receptor)
 - Antagonista: 60-70%
 - Agonista parcial: 80-85%

- Afinidad Relativa Receptores no DA > DA
 - Mayores E2° x bloqueo de receptores no DA
 - Clorpromz, Cloz, olanzapina, quetiapina fuerte afinidad H1, Ach

- Discontinuación o switching (Rebote farmacodinámico) Afinidad receptorial
 - **Rebote no DA: Afinidad Relativa H1 o Ach AP retirado > AP iniciado**
 - aripipazol, ziprasidona, haloperidol, risperidona, paliperidona, amisulpride
 - **Rebote DA: si AP retirado es un potente Antagonista RD2 y el AP iniciado:**
 - Menor Afinidad D2 (Clozapina, Quetiapina)
 - Potente 5HT2A (Ziprasidona)
 - Agonista DA parcial (ariripazol)

Terapia Antipsicótica

Tolerancia

Table 3.

Effects of blockade of receptors and side effects that can result from withdrawal/rebound during switching [7].

Receptor	Effects of blockade	Potential rebound/withdrawal effects
D ₂	Antipsychotic, antimanic, antiaggression, EPS/akathisia, tardive dyskinesia, increased prolactin	Psychosis, mania, agitation, akathisia, withdrawal dyskinesia
alpha ₁ -adrenergic	Postural hypotension, dizziness, syncope	Tachycardia, hypertension
alpha ₂ -adrenergic	Antidepressant, increased alertness, increased blood pressure	Hypotension
H ₁	Anxiolytic, sedation, sleep induction, weight gain, anti-EPS/akathisia	Anxiety, agitation, insomnia, restlessness, EPS/akathisia
M ₁ (central)	Memory, cognition, dry mouth, anti-EPS/akathisia	Agitation, confusion, psychosis, anxiety, insomnia, sialorrhoea, EPS/akathisia
M ₂₋₄ (peripheral)	Blurred vision, constipation, urinary retention, tachycardia, hypertension	Diarrhoea, sweating, nausea, vomiting, bradycardia, hypotension, syncope
5-HT _{1A} (partial agonism)	Anxiolytic, antidepressant, anti-EPS/akathisia	Anxiety, EPS/akathisia
5-HT _{2A}	Anti-EPS/akathisia, ?antipsychotic	EPS/akathisia, ?psychosis
5-HT _{2C}	Increased appetite/weight (?)	Decreased appetite (?)

Efectos secundarios antipsicóticos atípicos

	<i>Cloza-pina</i>	<i>Risperi-dona</i>	<i>Olanza-pina</i>	<i>Quetia-pina</i>	<i>Ziprasi-dona</i>	<i>Aripiprazol</i>	<i>Amisulprida</i>
EPS	0	+	0	0	0	0	++
↑PRL	0	+++	0	0	+	0	+
↑Peso	+++	++	+++	++	+	+	++
Δ glucosa Δ lípidos	+++	++	+++	++	0	0	++
↑QTc	0	+	0	0	++	0	+
Sedación	+++	+	+	++	0	+	+
Hipotensión	+++	+	+	++	0	+	+
Efectos Anticolinérgicos	+++	0	++	0	0	0	¿

Agranulocitosis

- Risperidona + clozapina (Godleski y Sernyak, 96)
- Clozapina + quetiapina (Díaz y Hogan, 2001)

Obsesividad

- Clozapina + risperidona (Chong y cols., 96; Patel y cols., 1997)

Arritmias y alteraciones cardiacas

- Clozapina + risperidona (Chong y cols., 97)
- Clozapina + antipsicótico convencional (Peacock y Gerlach, 1994)
- Risperidona + quetiapina (Beelen y cols., 2001)
- Quetiapina+ amisulpride (O'Shea et al., 2003)

Elevación concentraciones plasmáticas

- Clozapina + risperidona (Koreen y cols., 1995; Tyson y cols.,1995)

Incremento de la prolactina

- Clozapina + risperidona (Henderson y cols., 2001)
- Parkinsonismo
- Olanzapina + haloperidol (Gomberg, 1999)

Acatisia

- Clozapina + risperidona (Henderson y Goff, 1996)
- Priapismo
- Olanzapina + risperidona (Seeger y Lamberti, 2001)
- Muerte
- Clozapina + haloperidol (Grohman y cols., 1989)

Sialorrea

- Clozapina + risperidona (Henderson y Goff, 1996)
- Clozapina + olanzapina (Gupta, 1998)

Aumento de peso

- Clozapina + olanzapina (Gupta, 1998)

Sedación

- Clozapina + olanzapina (Gupta, 1998)
- Clozapina + ziprasidona (Canales y cols., 1999)

Hipotensión

- Clozapina + ziprasidona (Canales y cols., 1999)

Alteraciones sexuales

- Risperidona + olanzapina (Seeger y cols., 2001)
- Risperidona + quetiapina (Chue y cols., 2001)

Convulsiones

- Olanzapina + quetiapina (Hedges y Jeppson, 2002)

Síndrome neuroléptico maligno

- Olanzapina + levomepromazina (Jarventausta y Leinonen, 2000)
- Olanzapina + haloperidol (Mujica y Weiden, 2001)
- Clozapina + risperidona (Beauchemin, 2002)

POLITERAPIA NO ANTIPSICÓTICA

Politerapia resistentes: Eutimizantes

SALES DE LITIO

Neutotoxicidad

AC VALPROICO

Enuresis, náuseas o neurotoxicidad

CARBAMACEPINA

haloperidol: Ataxia, desorientación

clozapina: Agranulocitosis

Inductor enzimático: NP↓

Estrategia Potenciación: Antidepresivos

- Habitualmente utilizados TEA o Esquizofrenia si predominio de síntomas: negativos, depresivos, obsesivos o dual, TEA
- Estudios controvertidos más apoyados por estudios abiertos que por EC placebo eficacia moderada o modesta (negativo con clozapina)
 - Goff et al.,1998; Buchanan et al., 1996; ; Decina et al., 1994; Bodkin et al., 1996; Berk et al., 2001
- Situación especial **aparición síntomas obsesivos con tt Clozapina** (Fluvoxamina) Baker et al.,1992
- Considerar potenciación FC (inhibidor metabolismo hepático) y monitorizar NP (fluoxetina, fluvoxamina)
- Importancia de un buen DD síntomas depresivos (Siris et al., 1987, 1993)
 - 2º a síntomas psicóticos, TDM 2º a EPS
 - **TDM concomitante**

TEC en la esquizofrenia resistente

- Eficaz (55%) incluso con CLZ con más recaídas en monoterapia
 - Chanpattana et al., 1999, 2006; Milstein et al., 1990; Havaki-Kontaxaki et al., 2006
- Potencia a corto plazo, con gran labilidad tras retirada: valorar TEC mantenimiento
 - Havaki-Kontaxaki et al., 2006
- TEC en inducción clozapina (incumplidores, muy graves)
 - James y Gray, 1999



Estrategias psicosociales

- Psicoeducación familiar
- Terapia cognitivo-conductual
- Rehabilitación cognitiva

Otras estrategias potenciación AP



- **Agonistas NMDA: Hipofunción R NMDA en esquizofrenia:**

- D-cicloserina glicina en síntomas cognitivos/ negativos

- bien toleradas
- Resultados positivo con típicos, negativos con clozapina

Tuominen et al., 2006; Goff et al., 1999, 1999 (clozapina), Heresco-Levy et al., 1999 (glicina)

- Efecto limitado

- **Ácido grasos Ω 3**

Pouwer et al., 2004; Peet, 2003; Fenton et al., 2001

- **Ciproheptadina**

Akhondzadeh et al., 1999

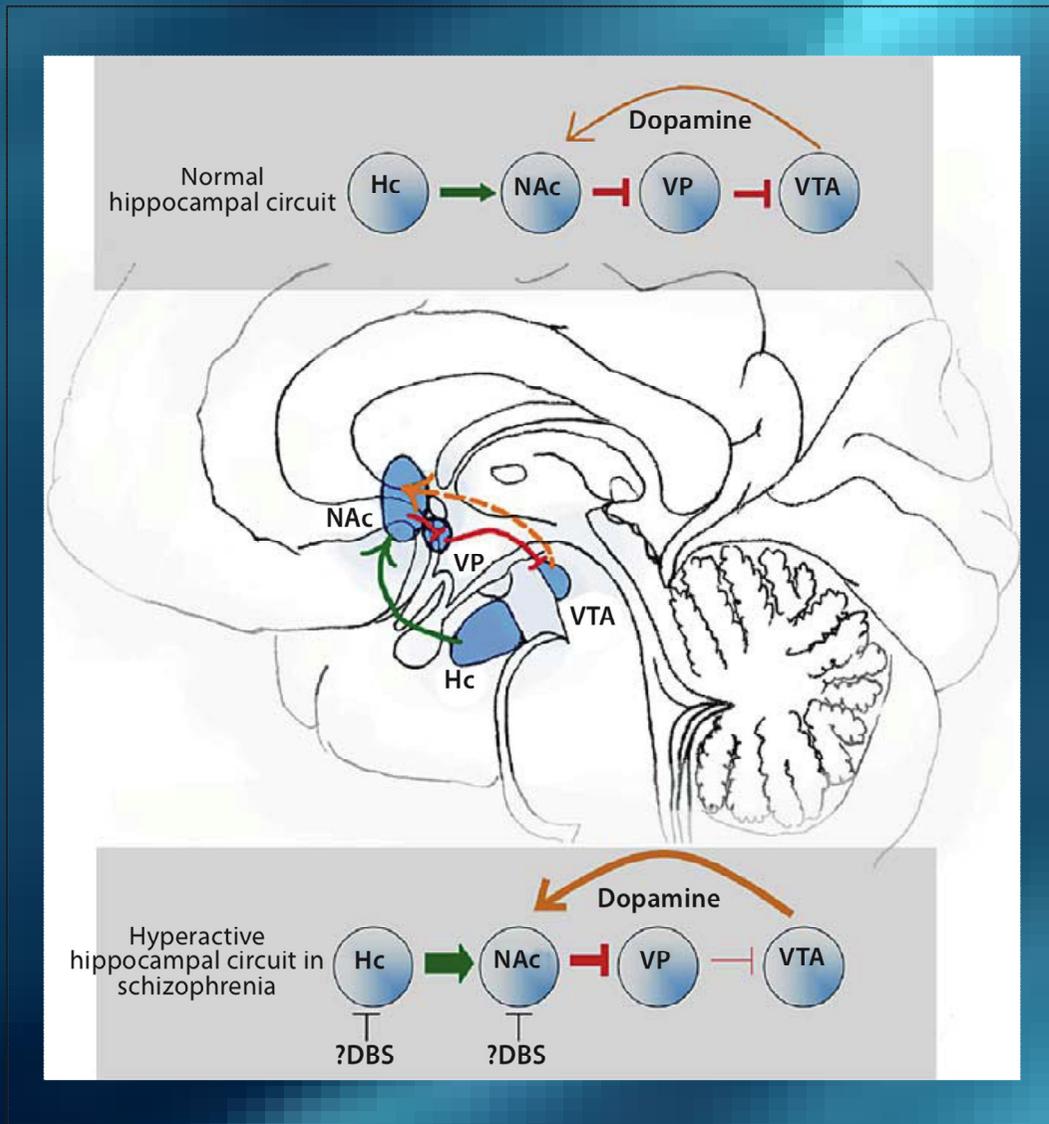
- **TMS (Est magnética transcraneal) en alucinadores crónicos**

Fitzgerald et al., 2006; Hoffman et al., 2005; Novak et al., 2006; Lewis et al., 2006

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

¿Realidad o ficción?

Targets quirúrgicos en Esquizofrenia



Tecnica HFS (High Frequency Stimulation) en el hipocampo ANT-MED (Hc) o Núcleo Accumbens (Nac): efecto inhibitorio estabilizaría la liberación de DA en el estriado, mejorando los síntomas positivos resistentes

Utilizado en Epilepsia temporal refractaria con mínimos E2º

Stereotactic and Functional Neurosurgery. Mikell et al., 2009