

Clozapina y esquizofrenia resistente: patrones de prescripción en un hospital neuropsiquiátrico de la Ciudad de Buenos Aires

Clozapine and Treatment-Resistant Schizophrenia: Prescribing Patterns at a Neuropsychiatric Hospital in the City of Buenos Aires

Julieta Ramírez¹, María Delfina Tavella², Adrián Cabrera³, Germán Weisbrot⁴, Guillermo J. Hönig⁵, Daniel Martínez⁶, Nora S. Crespi⁷, Ricardo Corral⁸

Resumen

Objetivo: a pesar de ser un fármaco altamente eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT), la clozapina continúa siendo subutilizada. Este estudio tiene como objetivo evaluar los patrones de prescripción de clozapina en pacientes ambulatorios de un hospital especializado en psiquiatría de Argentina. **Métodos:** este estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte transversal incluyó pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que realizan tratamiento ambulatorio en nuestra institución. Los datos fueron recolectados mediante la revisión de historias clínicas en el período noviembre 2024-enero 2025. Los análisis estadísticos incluyeron estadísticas descriptivas, pruebas t pareadas, correlaciones de Pearson y regresión múltiple. **Resultados:** la muestra incluyó 199 pacientes y tuvo una edad media de 36 años (DE: 6,6). El 75,4 % recibía medicación concomitante; el uso previo de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) fue bajo (8 %), mientras que la polifarmacia antipsicótica fue frecuente (30,6 %). El tiempo medio entre el diagnóstico de esquizofrenia y el inicio del tratamiento con clozapina fue superior a cinco años (266,47 semanas, DE: 270,4), con un promedio de 3,17 ensayos previos adecuados con antipsicóticos (DE: 1,53). Las hospitalizaciones disminuyeron significativamente después del inicio del tratamiento con clozapina (cambio medio: 1,74, DE: 1,14; tamaño del efecto grande, $d = 1,09$). **Conclusiones:** los hallazgos obtenidos indican que la clozapina continúa siendo subutilizada en nuestro medio y resaltan la importancia de iniciarla de manera más temprana para reducir las tasas de hospitalización y mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: esquizofrenia, esquizofrenia resistente al tratamiento, clozapina, retraso en la prescripción, polifarmacia

RECIBIDO 16/8/2025 - ACEPTADO 2/10/2025

¹Médica especialista en Psiquiatría; Jefa de Sección de Consultorios Externos, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-0535-628X>

²Médica; Residente de Psiquiatría, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0004-1629-6894>

³Médico especialista en Psiquiatría; Jefe de sección de Consultorios Externos, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0003-7748-7072>

⁴Médico especialista en Psiquiatría; Médico de planta de Consultorios Externos, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0002-2611-7648>

⁵Médico especialista en Psiquiatría; Jefe de Servicio 25B, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0007-7613-846X>

⁶Médico especialista en Psiquiatría; Jefe de Servicio 31B, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-5840-5623>

⁷Médica especialista en Psiquiatría; Jefa de Servicio de Consultorios Externos, Hospital José T. Borda; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0009-8606-397X>

⁸Médico especialista en Psiquiatría; Jefe de departamento de Docencia e Investigación, Hospital José T. Borda; Ciudad de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-1388-2009>

Autora correspondiente:

Julieta Ramírez

dra.ramirezj@gmail.com

Institución donde se llevó a cabo el trabajo: Hospital José T. Borda, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.



Abstract

Objective: Despite being a highly effective drug for treatment-resistant schizophrenia (TRS), clozapine remains underutilized. This study aims to evaluate clozapine prescribing patterns in outpatients from a specialized psychiatric hospital in Argentina. **Methods:** This retrospective, observational, cross-sectional study included adult patients with a diagnosis of schizophrenia receiving outpatient treatment at our institution. Data were collected by reviewing medical records from November 2024 to January 2025. Statistical analyses included descriptive statistics, paired t-tests, Pearson's correlations, and multiple regression. **Results:** The sample included 199 patients with a mean age of 36 years (SD: 6.6). A total of 75.4% were receiving concomitant medication; prior use of long-acting injectable antipsychotics (LAIs) was low (8%), while antipsychotic polypharmacy was frequent (30.6%). The mean time from schizophrenia diagnosis to clozapine initiation was greater than five years (266.47 weeks, SD: 270.4), with a mean of 3.17 adequate prior antipsychotic trials (SD: 1.53). Hospitalizations significantly decreased after clozapine initiation (mean change: 1.74, SD: 1.14; large effect size, $d = 1.09$). **Conclusions:** Our findings indicate that clozapine continues to be underutilized in our setting and highlight the importance of earlier initiation to reduce hospitalization rates and improve clinical outcomes.

Keywords: schizophrenia, treatment-resistant schizophrenia, clozapine, prescribing delay, polypharmacy

Introducción

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas positivos persistentes a pesar del tratamiento.

La esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) representa un importante desafío clínico, pudiendo manifestarse desde etapas tempranas del tratamiento o desarrollarse posteriormente en pacientes que, inicialmente, respondieron a la terapia antipsicótica (Correll et al., 2019a; Lally et al., 2016).

La ERT se define como la ausencia de una respuesta clínica significativa, luego de dos ensayos farmacológicos adecuados en cuanto a duración y dosis. Se considera adecuada una duración de seis semanas y una dosis equivalente a seiscientos miligramos diarios de clorpromazina. Además, debe confirmarse adherencia adecuada al fármaco y la sintomatología debe tener impacto funcional (Howes et al., 2017).

La clozapina es considerada el tratamiento más eficaz para los síntomas positivos y se reconoce como el tratamiento gold standard para la ERT (Leucht et al., 2013; Wagner et al., 2021). Meta-análisis de estudios de cohorte han demostrado que la clozapina produce una mayor mejoría sintomática en comparación con otros antipsicóticos de segunda generación, además de asociarse con menores tasas de abandono del tratamiento y un menor riesgo de hospitalización (Masuda et al., 2019).

En comparación con otros antipsicóticos, la clozapina ha demostrado ser eficaz en la reducción de conductas agresivas y violentas, así como en la disminución del riesgo de recaídas en pacientes con trastornos por consumo de sustancias (Lähteenvuo et al., 2022).

Asimismo, estudios epidemiológicos han mostrado que la clozapina reduce el riesgo de suicidio (Taipale et al., 2021). Además, una revisión sistemática y metaanálisis de estudios a largo plazo encontró que la clozapina se asocia con una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, posiblemente debido a su efecto en la disminución de la suicidabilidad (Meltzer et al., 2003).

Alrededor del 40 % de los pacientes con ERT responden a la clozapina (Seppälä et al., 2021), pero las tasas de respuesta pueden alcanzar hasta el 80 % si se inicia dentro de los primeros 2 a 3 años luego de establecerse la resistencia (Yoshimura et al., 2017).

Sin embargo, la clozapina continúa siendo subutilizada en muchos países de altos ingresos, incluidos Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido (Yoshimura et al., 2017; Whiskey et al., 2021; Bachmann et al., 2017). En contraste, las tasas de utilización son relativamente más altas en ciertos países europeos (por ejemplo, Finlandia y los Países Bajos) y en algunas regiones de Asia, lo que refleja una marcada variabilidad en las prácticas de prescripción según la región (Yoshimura et al., 2017; Whiskey et al., 2021; Bachmann et al., 2017).

La mayoría de los estudios identifican un retraso significativo entre el diagnóstico de ERT y la prescripción de clozapina. Trece estudios encontraron que este retraso fue, en promedio, de 5 años, con una media de 5,7 ensayos previos antes de la introducción de clozapina (Latimer et al., 2013).

Además, muchos pacientes inician tratamiento con clozapina solo después de haber recibido tratamientos con polifarmacia antipsicótica (PPA) (Correll

et al., 2019b). A pesar de que las guías de práctica clínica favorecen la monoterapia, la tasa de PPA puede alcanzar hasta el 40 % (Cotes et al., 2018).

Cabe destacar que la falta de adherencia y los niveles subterapéuticos de medicación representan una de las principales causas de casos “pseudo-resistentes”. Dada la posibilidad de no adherencia encubierta, se recomienda la medición de niveles plasmáticos de antipsicóticos en todos los pacientes en tratamiento oral que sean diagnosticados como resistentes al tratamiento (Hiemke et al., 2018).

Como esta evaluación no siempre es posible, se sugiere que al menos uno de los tratamientos fallidos haya involucrado el uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) (Hiemke et al., 2018). No obstante, las tasas de prescripción de IAP también son bajas en la mayoría de los países.

Hasta donde sabemos, no existen estudios en Argentina que evalúen estas variables en muestras de pacientes.

Este es un estudio observacional descriptivo realizado en pacientes ambulatorios de un Hospital Neuropsiquiátrico de la Ciudad de Buenos Aires que se encuentran actualmente en tratamiento con clozapina. El objetivo del estudio es determinar si existen demoras en la prescripción de clozapina, evaluando la cantidad de ensayos adecuados previos a su indicación y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de esquizofrenia y el inicio del tratamiento con clozapina.

Objetivos primarios:

- Determinar el número de ensayos adecuados con antipsicóticos previos a la indicación de clozapina.
- Determinar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de esquizofrenia y el inicio del tratamiento con clozapina.

Objetivos secundarios:

- Calcular la dosis media de clozapina.
- Evaluar la medicación concomitante en pacientes tratados con clozapina.
- Evaluar el uso previo de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) antes de la indicación de clozapina.
- Evaluar el uso de polifarmacia antipsicótica (PPA) antes de la indicación de clozapina.
- Determinar el número de hospitalizaciones antes y después del tratamiento con clozapina.

Métodos

1. Diseño

Este estudio observacional retrospectivo y transversal se llevó a cabo en un Hospital Neuropsiquiátrico de la Ciudad de Buenos Aires. El estudio fue revisado por el Comité de Ética de esta institución, el cual otorgó una exención. No se requirió consentimiento informado debido al carácter retrospectivo y anonimizado de los datos. Todos los datos de los pacientes fueron completamente desidentificados antes del análisis. Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva a partir del registro ambulatorio. Los datos se recolectaron entre noviembre de 2024 y enero de 2025.

La presentación de este estudio cumple con las directrices STROBE (Von Elm et al., 2008).

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1975.

2. Participantes

Criterios de inclusión:

- Pacientes ambulatorios adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme (según el DSM-5), documentado en la historia clínica.
- Pacientes en tratamiento con clozapina.
- Pacientes clínicamente estables según criterio del médico tratante.

Criterios de exclusión:

- Presencia de cualquier otro diagnóstico del Eje I (según el DSM-5).

3. Variables

A partir de las historias clínicas se recopilaron los siguientes datos: a) edad, sexo; b) fecha del diagnóstico; c) fecha de inicio del tratamiento con clozapina; d) dosis actual de clozapina; e) medicación concomitante (distinguiendo entre polifarmacia antipsicótica y otros psicofármacos); f) uso previo de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) o polifarmacia antipsicótica (PPA); g) número de hospitalizaciones antes y después del inicio de clozapina.

Se definió un ensayo adecuado como aquel realizado con cualquiera de los antipsicóticos aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia, a una dosis terapéutica (al menos 600 mg de clorpromazina o dosis equivalente) durante un mínimo de 6 semanas en un paciente adherente.

4. Análisis estadístico

a. Análisis descriptivo

La edad se presenta como media $\pm$ desviación estándar (DE), y el sexo como porcentaje y frecuencia. La dosis promedio de clozapina y el número de medicamentos concomitantes se expresan como media $\pm$ DE. Para los tipos de medicación concomitante se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de esquizofrenia y la indicación de clozapina se presenta como media $\pm$ DE. El número de ensayos adecuados con antipsicóticos se expresa como media $\pm$ DE. El uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) y de polifarmacia antipsicótica (PPA) previos a la indicación de clozapina se presenta como frecuencia y porcentaje. Se comparó el número de hospitalizaciones antes y después del inicio de clozapina mediante una prueba *t* para muestras pareadas. Se utilizó la fórmula de Cohen's *d* para estimar el tamaño del efecto.

b. Análisis de correlación

Estos análisis de correlación fueron de carácter exploratorio, con el objetivo de identificar posibles patrones para la generación de hipótesis.

Se exploró la relación entre la dosis de clozapina y el número de medicamentos concomitantes, así como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de esquizofrenia y la indicación de clozapina, mediante la correlación de Pearson. Para evaluar la posible multicolinealidad entre las variables independientes del modelo de regresión, se calcularon los valores del Factor de Inflación de la Varianza (VIF, por sus siglas en inglés). Todas las variables presentaron valores de $VIF < 2$, lo que indica baja multicolinealidad.

También se analizó la correlación entre el número de hospitalizaciones previas a la indicación de clozapina con las dosis actuales de clozapina y la medicación concomitante, utilizando la correlación de Pearson. Finalmente, se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar los predictores de la reducción de hospitalizaciones. Las variables independientes seleccionadas (dosis de clozapina, medicación concomitante, uso previo de IAP) se eligieron en función de su relevancia clínica, según lo reportado en la literatura sobre predictores de hospitalización y resultados terapéuticos en pacientes tratados con clozapina.

Variable dependiente: cambio en el número de hospitalizaciones.

5. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital, se llevó a cabo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y no requirió consentimiento informado debido al carácter retrospectivo y anonimizado de los datos utilizados.

Resultados

a. Datos demográficos

Se incluyeron 199 pacientes en el estudio; la edad media fue de 36 años (DE: 6,6). El 97,5 % ($n=194$) eran hombres y el 2,5 % ($n = 5$) mujeres. Las características demográficas y clínicas de la muestra se resumen en la *Tabla 1*.

b. Tratamiento con clozapina

La dosis media de clozapina fue de 400 mg (DE: 168; mínimo: 100 mg – máximo: 900 mg).

c. Medicación concomitante

El 75,4 % ($n = 144$) de los pacientes recibía medicación concomitante, mientras que el 27,6 % ($n = 55$) estaba en monoterapia con clozapina. El número medio de fármacos concomitantes fue de 1,26 (DE: 0,95; mínimo: 0 – máximo: 3). Específicamente, el 11 % presentaba polifarmacia antipsicótica, el 50,2 % recibía estabilizadores del ánimo, el 48,7 % benzodiazepinas, el 11 % antidepresivos y el 1 % biperideno. El esquema farmacológico más frecuente fue clozapina más la asociación de un estabilizador del ánimo y una benzodiazepina (31,9 %), seguido del uso de benzodiazepina sola (18 %) o estabilizador del ánimo solo (17,3 %).

d. Tratamientos previos

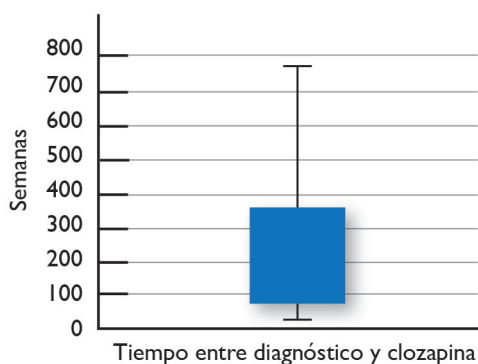
Solo el 8 % ($n = 16$) de los pacientes había recibido antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) antes de la indicación de clozapina, mientras que el 30,6 % ($n = 61$) había recibido polifarmacia antipsicótica (PPA) antes del inicio de la clozapina.

El tiempo transcurrido entre el primer diagnóstico de esquizofrenia y el inicio de la clozapina solo estuvo disponible para el 31,6 % ($n = 63$) de la muestra. La media fue de 266,47 semanas (DE: 270,4; mínimo: 18 – máximo: 1223) (ver *Figura 1*). El número medio de ensayos adecuados con antipsicóticos antes de la clozapina fue de 3,17 (DE: 1,53; mínimo: 1 – máximo: 7). La *Figura 1* presenta un diagrama de caja que muestra la distribución del tiempo (en semanas) transcurrido entre el diagnóstico de esquizofrenia y el inicio del tratamiento con clozapina (media de 266,47 semanas,

Tabla 1. Características de la muestra

Variable	Valor
Tamaño de muestra	199
Edad media (años)	36 (DE 6,6)
Sexo (masculino)	97,5 % (n=194)
Sexo (femenino)	2,5 % (n=5)
Dosis media de clozapina (mg/día)	400 (DE 168; rango 100–900)
Pacientes con medicación concomitante	75,4 % (n=144)
Pacientes en monoterapia	27,6 % (n=55)
Polifarmacia antipsicótica	11 % (n=22)
Uso de estabilizador del ánimo	50,2 % (n=100)
Uso de benzodiazepinas	48,7 % (n=97)
Uso de antidepresivo	11 % (n=22)
Uso de biperideno	1 % (n=2)
Uso de IAP previo al inicio de clozapina	8 % (n=16)
Uso de PPA previo al inicio de clozapina	30,6 % (n=61)
Promedio de ensayos adecuados con antipsicóticos antes del inicio de clozapina	3,17 (DE 1,53; rango 1–7)
Tiempo medio desde el diagnóstico de esquizofrenia hasta el inicio de clozapina (semanas)	266,47 (DE 270,4; rango 18–1223)
Promedio de hospitalizaciones previo al inicio de clozapina	2,94 (DE 1,91; rango 1–6)
Promedio de hospitalizaciones luego del inicio de clozapina	0,31 (DE 0,69; rango 0–3)

La Tabla 1 detalla las características de la muestra de 199 pacientes que actualmente reciben clozapina, incluyendo datos demográficos, detalles del tratamiento, exposición previa a antipsicóticos e historial de hospitalizaciones.

Figura 1. Distribución del tiempo entre el diagnóstico de esquizofrenia y el uso de clozapina

desviación estándar de 270,4 semanas, mínimo de 18 semanas y máximo de 1223 semanas), destacando la amplia variabilidad en el período hasta el inicio del tratamiento con clozapina entre los pacientes.

e. Hospitalizaciones

En cuanto al número de hospitalizaciones previas al tratamiento con clozapina, estos datos no estuvieron disponibles para el 46,2 % (n = 92) de los pacientes. En el resto (53,7 %; n = 107), el número medio de hos-

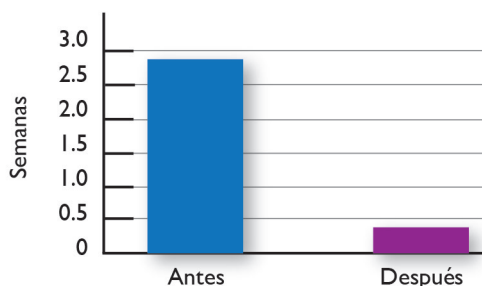
pitalizaciones psiquiátricas fue de 2,94 (DE: 1,91; mínimo: 1 – máximo: 6). Los datos de hospitalizaciones posteriores al inicio de la clozapina estuvieron disponibles para el 63,3 % de los pacientes (n = 126) (no disponibles para el 36,6 %; n = 73).

El número medio de hospitalizaciones fue de 0,31 (DE: 0,69; mínimo: 0 – máximo: 3).

El número de hospitalizaciones previo al uso de clozapina fue mayor (media = 2,94) que el posterior (media = 0,31). Se realizó una prueba t para muestras pareadas, la cual mostró que la diferencia fue estadísticamente significativa, $t(98) = 10,82$, $p < 0,001$, intervalo de confianza del 95 % [1,16 – 1,69]. El tamaño del efecto fue $d = 1,09$ (efecto grande).

La media de la reducción en el número de hospitalizaciones fue de 1,74 (DE: 1,14). La Figura 2 muestra el número promedio de hospitalizaciones antes y después del inicio de la clozapina. La barra de color azul representa el número promedio de hospitalizaciones previas al uso de clozapina (2,94), mientras que la barra de color violeta indica el número promedio de hospitalizaciones luego del inicio de la clozapina (0,31), evidenciando la reducción significativa en las admisiones hospitalarias luego de iniciado el tratamiento.

Figura 2. Número medio de hospitalizaciones antes y después del inicio de clozapina



f. Análisis de correlación y regresión

El análisis de correlación de Pearson mostró una correlación positiva, pero insignificante, entre una mayor dosis de clozapina y el intervalo entre el diagnóstico de esquizofrenia y la indicación de clozapina, $r(77) = 0,02$, $p = 0,86$. También se observó una correlación positiva baja entre la dosis de clozapina y el número de medicamentos concomitantes, aunque no fue estadísticamente significativa, $r(77) = 0,15$, $p = 0,19$. No se encontró correlación entre el número de hospitalizaciones previas al uso de clozapina y la dosis de clozapina, y se observó una correlación positiva baja entre el número de hospitalizaciones previas y el número de fármacos concomitantes; sin embargo, esta tampoco fue estadísticamente significativa, $r(64) = 0,13$, $p = 0,289$. Tampoco se halló una correlación estadísticamente significativa entre la dosis de clozapina y el cambio medio en hospitalizaciones, $r(71) = -0,08$, $p = 0,484$.

En general, el análisis de correlación mostró asociaciones insignificantes y no significativas. Los valores de Factor de Inflación de la Varianza (VIF) oscilaron entre 1,02 y 1,47, lo que confirma una baja multicolinealidad.

Se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar predictores de la reducción en hospitalizaciones (variables independientes: dosis de clozapina, número de medicamentos concomitantes, uso previo de IAP; variable dependiente: cambio en el número de hospitalizaciones).

Según este modelo, la dosis de clozapina ($p = 0,825$) y el uso previo de IAP ($p = 0,761$) no tuvieron un efecto significativo sobre el cambio en las hospitalizaciones.

El número de medicamentos concomitantes surgió como un predictor significativo del cambio en hospitalizaciones tras el inicio de la clozapina ($p = 0,016$).

Discusión

La dosis media de clozapina en este estudio (400 mg) se encuentra dentro del rango terapéutico establecido para este fármaco. Se observó una alta prevalencia de uso de medicación concomitante (75,4 %) en estos pacientes. Las combinaciones más frecuentes fueron con estabilizadores del ánimo (50,2 %) y benzodiacepinas (48,7 %). Esta práctica es común en nuestro contexto y podría reflejar la complejidad clínica de estos pacientes.

Llama la atención la baja tasa de prescripción de litio en nuestra muestra, en contraste con datos internacionales que informan un uso más elevado de este fármaco en poblaciones similares (Ochi et al., 2022). Esta discrepancia puede deberse a preferencias locales de prescripción en Argentina, donde los clínicos suelen optar por otros estabilizadores del ánimo o antipsicóticos atípicos, debido a factores como las dificultades para el monitoreo, la preocupación por el perfil de efectos adversos del litio y la carga logística asociada al control hematológico obligatorio. Además, las variaciones en las guías nacionales, la familiaridad del profesional con el medicamento y los hábitos históricos de prescripción podrían contribuir a esta subutilización. Reconocer estas diferencias es fundamental para interpretar nuestros hallazgos dentro de un contexto internacional más amplio e identificar áreas que podrían beneficiarse de intervenciones educativas o sistémicas específicas.

El uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (IAP) previo al inicio de clozapina fue notablemente bajo en nuestra muestra (8 %), a pesar de la evidencia sólida que respalda su eficacia para prevenir recaídas y descartar pseudo-resistencia. Esto es coherente con la subutilización de estas formulaciones en nuestro país. En cambio, la polifarmacia antipsicótica fue una estrategia común antes del inicio de clozapina (30,6 %), a pesar de que la evidencia que respalda su eficacia es menos concluyente. Esto pone de manifiesto la brecha existente entre la práctica clínica habitual y las recomendaciones basadas en la evidencia.

El tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y el uso de clozapina fue superior a cinco años (266,47 semanas). Esta demora podría explicarse, en parte, por los requisitos regulatorios locales. En Argentina, la prescripción de clozapina está regulada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Corrales et al, 2021). Los prescriptores deben registrar a los pacientes en un sistema nacional de monitoreo, realizar controles hematológicos periódicos y dispensar la medicación a través de farmacias centralizadas, lo cual supone una carga logística significativa.

Estudios realizados en otros países dan cuenta de demoras similares o superiores en el inicio de clozapina en poblaciones análogas (John et al., 2018). Los médicos pueden anticipar que los pacientes tendrán dificultades para adherirse al riguroso esquema de controles sanguíneos. Además, la preocupación por los efectos adversos graves puede desincentivar a los psiquiatras a utilizar clozapina de forma temprana, incluso cuando las guías clínicas así lo recomiendan (Corrales et al., 2021).

Otro factor que podría contribuir a esta demora es la subdetección del trastorno resistente al tratamiento (TRT), dado que los criterios estandarizados no siempre se aplican de forma sistemática, y esto puede verse agravado por la documentación clínica incompleta o el acceso limitado a atención especializada. Teniendo en cuenta que la resistencia al tratamiento suele manifestarse en etapas tempranas de la enfermedad y que una menor duración de la psicosis se asocia con mejor respuesta a la clozapina, esta situación plantea preocupaciones importantes sobre oportunidades perdidas para lograr resultados clínicos óptimos.

El promedio de 3,17 ensayos previos con antipsicóticos antes del inicio de la clozapina supera los dos intentos recomendados por las guías clínicas. Una vez más, esto refleja la subutilización y el inicio tardío de la clozapina en nuestro entorno, donde la preocupación por los efectos adversos y la falta de experiencia parecen ser los principales factores que determinan dicha demora.

Se observó un efecto grande en la reducción de hospitalizaciones (media: 1,74; DE: 1,14; $p < 0,001$; IC 95 % [1,16 – 1,69]; $d = 1,09$). Este hallazgo es consistente con la evidencia existente que respalda la eficacia de la clozapina para reducir hospitalizaciones.

En el análisis de regresión múltiple para evaluar predictores de reducción en hospitalizaciones, la dosis de clozapina y el uso previo de IAP no emergieron como predictores significativos. Sin embargo, el número de fármacos concomitantes sí se identificó como un predictor significativo del cambio en hospitalizaciones después del inicio de clozapina ($p = 0,016$). Esto podría deberse a que la medicación concomitante permite abordar síntomas comórbidos que la clozapina por sí sola no controla adecuadamente.

No obstante, este análisis de regresión debe interpretarse con cautela, ya que fue de carácter exploratorio y se basó en variables seleccionadas por su relevancia clínica. El modelo fue relativamente débil y no identificó predictores robustos más allá del número de medicamentos concomitantes.

Limitaciones

Este estudio se realizó en un único hospital, lo cual puede limitar la generalización de nuestros hallazgos a poblaciones más amplias en Argentina. La alta predominancia de pacientes masculinos (97,5 %) probablemente refleja la estructura demográfica del programa ambulatorio del hospital y no representa la distribución por sexo de la población general con esquizofrenia. Por lo tanto, se debe tener precaución al extrapolar estos resultados a otros entornos clínicos. Esta limitación subraya la necesidad de investigaciones futuras en contextos clínicos más diversos.

Además, se observó una proporción significativa de datos faltantes para algunas variables, particularmente en lo referente al historial de hospitalizaciones. Esto probablemente se deba al carácter retrospectivo de la recolección de datos y a la documentación incompleta en las historias clínicas. Esta limitación puede reducir la potencia estadística e introducir sesgos. Se recomienda la realización de estudios prospectivos futuros con recolección de datos estandarizada.

Debido al diseño retrospectivo del estudio y al tamaño limitado de la muestra, no fue posible realizar análisis de sensibilidad formales; sin embargo, estudios prospectivos futuros deberían abordar este aspecto para fortalecer la validez de los resultados.

Al tratarse de un estudio transversal, no es posible establecer relaciones causales entre las variables analizadas. Asimismo, factores como las intervenciones psicosociales, la adherencia al tratamiento o la gravedad de la resistencia al tratamiento no fueron evaluados, y podrían actuar como variables de confusión.

Conclusiones

La clozapina continúa siendo una opción terapéutica altamente eficaz para la esquizofrenia resistente al tratamiento, aunque en nuestro medio se observa un inicio tardío y una clara subutilización. De manera alentadora, el inicio de clozapina se asoció con una reducción significativa y clínicamente relevante en el número de hospitalizaciones. Estas demoras reflejan una brecha entre la práctica clínica y las recomendaciones basadas en la evidencia, con consecuencias potencialmente negativas sobre la evolución de la enfermedad. Nuestros hallazgos subrayan la necesidad de promover un reconocimiento más temprano de la resistencia al tratamiento, optimizar la formación de los profesionales, simplificar los protocolos de monitoreo y abordar las barreras regulatorias y logísticas en Argentina.

Agradecimientos: agradecemos al equipo por su colaboración y reconocemos que se utilizaron herramientas de inteligencia artificial (ChatGPT) exclusivamente para la edición lingüística y el formato del manuscrito.

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflictos de interés. No se recibió financiamiento específico para este estudio.

Referencias bibliográficas

- Bachmann, C. J., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Cartabia, M., Clavenna, A., ... Taylor, D. (2017). International trends in clozapine use: A study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 37–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12742>
- Correll, C. U., Brevig, T., & Brain, C. (2019a). Exploration of treatment-resistant schizophrenia subtypes based on a survey of 204 US psychiatrists. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 3461–3473. <https://doi.org/10.2147/NDT.S234813>
- Correll, C. U., Brevig, T., & Brain, C. (2019b). Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: Results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC Psychiatry*, 19(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2318-x>
- Corrales, A., Gargoloff, P. D., Vilapriño, M., & Rebok, F. (2021). P.0902 Pattern of use of clozapine in Argentina. *European Neuropsychopharmacology*, 53, S662–S663. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.090>
- Cotes, R. O., Goldsmith, R., Kopelovich, L., Lally, C., & Druss, B. (2018). Characteristics of Medicaid recipients receiving persistent antipsychotic polypharmacy. *Community Mental Health Journal*, 54(6), 699–706. <https://doi.org/10.1007/s10597-017-0183-y>
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., ... Baumann, P. (2018). Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(1–02), 9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., ... Correll, C. U. (2017). Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *The American Journal of Psychiatry*, 174(3), 216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- John, A. P., Ko, E. K. F., & Dominic, A. (2018). Delayed initiation of clozapine continues to be a substantial clinical concern. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 63(8), 526–531. <https://doi.org/10.1177/0706743718772522>
- Lähteenvuo, M., Luykx, J. J., Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., Batalla, A., & Tiihonen, J. (2022). Associations between antipsychotic use, substance use and relapse risk in patients with schizophrenia: Real-world evidence from two national cohorts. *The British Journal of Psychiatry*, 221(6), 758–765. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.117>
- Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., Trotta, A., Demjaha, A., Kolliakou, A., ... Murray, R. M. (2016). Two distinct patterns of treatment resistance: Clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychological Medicine*, 46(15), 3231–3240. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002014>
- Latimer, E., Wynant, W., Clark, R., Malla, A., Moodie, E., Tamblyn, R., & Naidu, A. (2013). Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Québec. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 7(1), 33–41. <https://doi.org/10.3371/CSRPLAWY.012513>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., ... Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Masuda, T., Misawa, F., Takase, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2019). Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry*, 76(10), 1052–1062. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1702>
- Meltzer, H. Y., Alphs, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., ... International Suicide Prevention Trial Study Group. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60(1), 82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>
- Nielsen, J., Dahm, M., Lublin, H., & Taylor, D. (2010). Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 24(7), 965–971. <https://doi.org/10.1177/0269881108100320>
- Ochi, S., Tagata, H., Hasegawa, N., Yasui-Furukori, N., Iga, J. I., Kashiwagi, H., ... Hashimoto, R. (2022). Clozapine treatment is associated with higher prescription rate of antipsychotic monotherapy and lower prescription rate of other concomitant psychotropics: A real-world nationwide study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(10), 818–826. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac036>
- Seppälä, A., Pylvänäinen, J., Lehtiniemi, H., Hirvonen, N., Corripio, I., Koponen, H., ... Jääskeläinen, E. (2021). Predictors of response to pharmacological treatments in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 236, 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.005>
- Taipale, H., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Mittendorfer-Rutz, E., & Tiihonen, J. (2021). Comparative effectiveness of antipsychotics for risk of attempted or completed suicide among persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 47(1), 23–30. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa111>
- Thien, K., & O'Donoghue, B. (2019). Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: A literature review. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(1), 18–23. <https://doi.org/10.1111/eip.12683>
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Götzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & STROBE Initiative. (2008). The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(4), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
- Wagner, E., Sifakis, S., Fernando, P., Falkai, P., Honer, W. G., Röhl, A., ... Hasan, A. (2021). Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders: A systematic quantitative meta-review. *Translational Psychiatry*, 11(1), 487. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01613-2>
- Whiskey, E., Barnard, A., Oloyede, E., Dzahini, O., Taylor, D. M., & Shergill, S. S. (2021). An evaluation of the variation and underuse of clozapine in the United Kingdom. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(4), 339–347. <https://doi.org/10.1111/acps.13280>
- Yoshimura, B., Yada, Y., So, R., Takaki, M., & Yamada, N. (2017). The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: Secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Research*, 250, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.064>