

Abordajes para el tratamiento de la esquizofrenia que no responde a la clozapina o esquizofrenia ultrarresistente: revisión de la evidencia

Guillermo J. Hömig

Médico especialista en Psiquiatría (UBA)

Magister en Psiconeurofarmacología (UF)

Jefe del Servicio 25 B, Hospital José Tiburcio Borda, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-mail: gjhonig@gmail.com

Resumen

Un 30% de las personas con esquizofrenia presenta resistencia al tratamiento con antipsicóticos. En estos casos se indica el tratamiento con clozapina, pero de esta subpoblación sólo el 40% responde al tratamiento, con lo que se configura un subgrupo de los pacientes resistentes que tampoco responden a la clozapina y que por lo tanto se los denomina ultrarresistentes. Entre un 12 y un 20% de las personas con esquizofrenia es ultrarresistente. El objetivo de este trabajo es revisar los posibles tratamientos para la ultrarresistencia y su evidencia científica.

De la revisión realizada se desprende que: 1) El agregado de segundo antipsicótico a la clozapina tiene una respuesta parcial, no habiendo un antipsicótico que muestre significativa diferencia frente a otros. 2) De los antiepilépticos el que genera leve mejoría clínica es el valproato de sodio, pero aun así no se alcanza una respuesta completa. La lamotrigina, por su parte, genera respuesta terapéutica en estudios con pacientes leve a moderadamente sintomáticos. 3) La utilización de inhibidores de la de d-amino oxidasa, como el benzoato de sodio, solo logró leve mejoría clínica sin lograr respuesta terapéutica. 4) El agregado de memantina no resultó eficaz. 5) El agregado de terapia electroconvulsiva genera respuesta terapéutica significativa en pacientes severamente sintomáticos tanto para la dimensión de síntomas positivos como negativos. La terapia electroconvulsiva no genera alteraciones cognitivas, produce mejoría en memoria verbal inmediata y de largo plazo y en las funciones ejecutivas.

Aún carecemos de evidencia más sólida sobre los enfoques terapéuticos adecuados para tratar a las personas con esquizofrenia ultrarresistente. En particular, serán una ayuda valiosa los estudios aleatorizados y controlados que incluyan con un número significativo de pacientes. Ello ayudará en la toma de decisiones para el tratamiento de esta subpoblación con un deterioro importante en su funcionalidad y calidad de vida.

Palabras clave: Terapia electroconvulsiva - Potenciación de clozapina - Memantina - Valproato - Lamotrigina - Benzoato de sodio.

APPROACHES FOR THE TREATMENT OF PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA THAT DOES NOT RESPOND TO CLOZAPINE OR ULTRA-RESISTANT SCHIZOPHRENIA. REVIEW OF THE EVIDENCE

Abstract

30% of people with schizophrenia do not respond to antipsychotics. In these cases, treatment with clozapine is indicated, but only 40% of this subpopulation responds to treatment, thus forming a subgroup of resistant patients who do not respond to clozapine and are therefore referred to as ultra-resistant. Between 12 and 20% of people with schizophrenia are ultra-resistant. The objective of this work is to review the possible treatment for ultra-resistance and its scientific evidence.

From the review carried out, it is clear that: 1) The addition of a second antipsychotic to clozapine has a partial response, and there is no antipsychotic that shows significant difference compared to others. 2) Of the antiepileptics, the one that generates a slight clinical improvement is sodium valproate, but even so, a complete response is not achieved. Lamotrigine, in turn, generates a therapeutic response in studies with mild to moderately symptomatic patients. 3) The use of inhibitors of d-amino oxidase, such as sodium benzoate, only achieved a slight clinical improvement without achieving a comprehensive therapeutic response. 4) The addition of memantine was not effective. 5) The addition of electroconvulsive therapy generates significant therapeutic response in severely symptomatic patients for both the positive and negative symptomatic dimensions. Electroconvulsive therapy does not generate cognitive alterations, produces improvement in immediate and long-term verbal memory and in executive functions.

Currently more robust evidence concerning therapeutic approaches to ultrarresistant schizophrenia are lacking. In particular, randomized and controlled studies with significant number of patients will be valuable of help to make decisions in this subpopulation with an important impairment in their functionality and quality of life.

Keywords: Electroconvulsive therapy - Potentiation of clozapine - Memantine - Valproate - Lamotrigine - Sodium benzoate.

¿Cuándo consideramos que estamos frente a la presencia de un cuadro de esquizofrenia ultrarresistente?

Un 30% de las personas con esquizofrenia, que aun cuando recibe dos tratamientos antipsicóticos adecuados y consecutivos, en tiempo y dosis, no presenta respuesta terapéutica y permanecen sintomático, forma así parte de la subpoblación denominada resistente (1,2,3). La resistencia al tratamiento puede detectarse tempranamente ya que en el primer episodio el 23% de los pacientes presentan resistencia al tratamiento con antipsicóticos. El 84% de los pacientes resistentes al tratamiento comenzaron su resistencia desde el comienzo de la enfermedad y solo un pequeño porcentaje la desarrolla con la progresión de la misma (4).

A partir de distintos trabajos, metaanálisis y revisiones se evidenció que la clozapina es más eficaz que otros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia resistente (5, 6, 7, 8, 9, 10). A pesar de ello, solo el 40% de los pacientes con esquizofrenia resistente responde a la clozapina, permaneciendo un 60% sin respuesta terapéutica (6, 11). Esta subpoblación recibe la denominación de ultrarresistente, y como puede deducirse de los porcentajes indicados, es una proporción significativamente alta de las personas que padecen la enfermedad. Entre un 12 y un 20% de todas las personas con esquizofrenia son ultrarresistentes (11, 12). Para definir la resistencia a la clozapina la misma debe haber sido administrada entre 8 y 12 semanas a una dosis mayor o igual a 400mg/día, y si es posible debe constatar una concentración plasmática igual o mayor a 350ng/ml, junto con una falla en la respuesta terapéutica. Se considera que una respuesta terapéutica adecuada consiste en una disminución de al menos un 20% en el puntaje de las escalas PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) o BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) o en otra escala equivalente o una calificación en la escala CGI (*Clinical*

Global Impression Severity Scale) correspondiente a leve mejoría (13).

El objetivo de este trabajo es revisar, a partir de los criterios de la medicina basada en evidencia, los tratamientos propuestos para abordar la esquizofrenia ultrarresistente y resumir su efectividad. Nos referiremos, este orden, al cambio de clozapina por olanzapina, al agregado de otros fármacos sin retirar la clozapina (sean estos antipsicóticos o no) y a la aplicación concomitante de terapia electroconvulsiva.

Recursos farmacológicos para el abordaje de la esquizofrenia ultrarresistente

1) Cambio de antipsicótico

El antipsicótico ensayado como alternativa a la clozapina en pacientes ultrarresistentes es la olanzapina administrada en dosis altas de entre 25 y 45 mg por día. Se realizó un estudio doble ciego randomizado en el cual un grupo recibió olanzapina y el otro continuó tratamiento con clozapina. El total de pacientes fue de 40 y la duración máxima fue de 6 meses, con dos evaluaciones: una a las 6 semanas y otra al final del ensayo. Curiosamente, tanto los pacientes con clozapina como los que recibieron olanzapina mostraron fuerte y significativa mejoría (14).

2) Agregado o potenciación de la clozapina con otros fármacos

Agregado de otros antipsicóticos y polifarmacia

La mayoría de los clínicos ante la falta de respuesta terapéutica tanto en la resistencia como en la ultrarresistencia utiliza la polifarmacia agregando a la clozapina

dos o más antipsicóticos (15). De los distintos metaanálisis llevados adelante surge que hay pocos estudios de calidad randomizados y en condiciones doble ciego contra placebo, con un número suficiente de pacientes incluidos para que los resultados adquieran un nivel de evidencia satisfactorio. Resumiremos a continuación los estudios individuales y metaanálisis más significativos por el número de pacientes incluidos y la rigurosidad de la metodología empleada.

El metaanálisis llevado a cabo por Barbui y colaboradores (16) solo encuentra alguna tendencia a la mejoría cuando toma los 21 trabajos incluidos, pero cuando toma los únicos 6 randomizados y a doble ciego no encuentra ninguna mejoría como resultado del agregado de un segundo antipsicótico. Por otro lado, en el trabajo de Correll y colaboradores (17) que también incluye trabajos de polifarmacia con antipsicóticos distintos a clozapina señala que las ventajas se presentan en cuadros de exacerbación aguda en relación a los crónicamente enfermos y estables. Toma 19 trabajos con 1216 participantes en total. Once trabajos doble ciego randomizados, incluyeron clozapina (n= 542). La polifarmacia en general fue asociada con mayor eficacia. Sólo cuando se comienza con polifarmacia en el estudio y cuando el tratamiento dura más de 10 semanas encuentra evidencia de la ventaja, pero no encuentra ventaja cuando la polifarmacia se inicia luego de la falla terapéutica con el antipsicótico primariamente administrado, en su mayoría clozapina. Llama la atención que la mayoría de los estudios con resultados positivos son de origen chino y la mayoría de resultados negativos son europeos o estadounidenses lo que abriría la duda acerca de la participación de factores étnicos asociados a la respuesta. La adición de risperidona y sulpirida se acompañó de mayor prevalencia de hiperprolactinemia (17).

En un metaanálisis que recopiló todos los trabajos que compararon la eficacia de agregar a la clozapina un segundo antipsicótico versus el agregado de placebo, Taylor y colaboradores identificaron 14 trabajos doble ciego randomizados, con un total de 734 participantes. Sus conclusiones son que el agregado de un segundo antipsicótico solo brinda pequeños beneficios sobre el placebo. En relación a la duración de los estudios y en oposición a lo que informaron Correll y colaboradores (antes citados) no hay diferencias entre tratamientos de más o de menos de 10 semanas ($p= 0.25$). No hay un antipsicótico que se destaque sobre otro en efectividad. La debilidad de este trabajo es que se incluyeron estudios que no se referían a fallas del tratamiento con clozapina sola y que solo cinco trabajos incluyen criterios de severidad sintomática y dosis adecuadas de clozapina (18).

Cipriani y colaboradores realizaron un metaanálisis que incluyó solo tres estudios controlados randomizados de adición de un segundo antipsicótico a la clozapina en pacientes resistentes a la clozapina con grado de severidad moderada. De los tres trabajos, que son pequeños con 28 a 60 participantes se desprende que ningún antipsicótico demostró superioridad con respecto a los otros (risperidona versus sulpirida, zipra-

sidona versus risperidona y amisulprida versus quetiapina) (19).

Se realizó un metaanálisis que incluyó cinco estudios con un total de 339 participantes. Los estudios fueron todos randomizados y estudiaron la eficacia a través de analizar la eficacia de distintos antipsicóticos adicionales a la clozapina sin la evaluación contra placebo. Algunos de los estudios incluidos en este metaanálisis fueron también analizados en el trabajo de Cipriani y colaboradores antes citado. Sintetizaremos a continuación los resultados mostrados en este metaanálisis. En un estudio de clozapina más aripiprazol contra clozapina más haloperidol no hay diferencias en los cambios de estado clínico en la BPRS entre aripiprazol y haloperidol, con baja calidad de evidencia. Los efectos adversos extrapiramidales se evidenciaron con el haloperidol en las primeras 12 semanas pero no había diferencias a las 52 semanas. Clozapina asociada a amisulprida en comparación con clozapina asociada a quetiapina mostró significativa diferencia de la amisulprida en la CGI con muy baja calidad de evidencia y en la BPRS con baja calidad de evidencia. La clozapina más risperidona comparada con la clozapina más sulpirida, no mostraron respuesta clínica significativa en la reducción de al menos 20% de la escala PANSS con muy baja calidad de evidencia. Clozapina más risperidona contra clozapina más ziprasidona, no logran respuesta terapéutica en disminuir 20% escala PANSS, con muy baja calidad de evidencia. Clozapina más ziprasidona contra clozapina más quetiapina, no lograron respuesta significativa en la disminución de 25% de la escala PANSS. La calidad de la evidencia fue baja. Existe cierta evidencia de baja calidad de que ciertas estrategias de combinación pueden ser superiores a otras en resultados particulares. Aripiprazol puede producir menos efectos adversos que el haloperidol como complemento. El tratamiento con amisulprida y ziprasidona puede producir una mejor respuesta clínica a corto plazo en términos de estado mental (BPRS/PANSS) y global (CGI) que la quetiapina. La risperidona puede ser superior a la sulpirida en la reducción de delirios y alucinaciones, y superior a ziprasidona en mejorar el estado de ánimo, pero toda esta evidencia no es concluyente. Por lo tanto, no es posible mostrar una estrategia de combinación como superior a todas las demás. Además, ningún estudio evaluó la calidad de vida, un resultado de suma importancia para las personas con esquizofrenia resistente al tratamiento (20).

En un estudio multicéntrico randomizado y a doble ciego, se comparó la eficacia de agregar amisulprida a la clozapina con la obtenida con placebo en pacientes con insuficiente respuesta a la clozapina. El estudio fue llevado adelante en Gran Bretaña por el NHS (*National Institute for Health Research*) e incluyó 68 pacientes con evaluación a las 6 y 12 semanas. La dosis inicial de amisulprida era de 400 mg/día pero podía aumentarse según criterio clínico hasta a 800 mg/d. Los autores no pudieron encontrar ventajas por el agregado de amisulprida, sino solo alguna tendencia a la mejoría en síntomas negativos (21).

Otro metaanálisis rescata los trabajos que evaluaron la eficacia de la sulpirida para potenciar la eficacia de la clozapina usando placebo como control. Incluye de cuatro trabajos, tres a corto plazo y uno a largo plazo, con un total de 221 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre la sulpirida y el placebo ni a corto ($p=0.09$) ni a largo plazo en el estado clínico global y en las recaídas. La rama de la sulpirida presentó mayores alteraciones de movimiento, mayores niveles de prolactina, así como también por otro lado menor incidencia de hipersalivación, y menor ganancia de peso (22).

La eficacia del aripiprazol para potenciar el efecto de la clozapina se evaluó en un estudio randomizado doble ciego contra placebo que incluyó 62 participantes. El estudio duró 8 semanas y la dosis administrada fue de entre 5 y 30 mg por día. La eficacia, evaluada a través de la escala BPRS no fue mayor en los pacientes que recibieron aripiprazol comparados con los que recibieron placebo. Sin embargo, la evaluación secundaria de los resultados atendiendo específicamente la sintomatología negativa a través de la escala SANS y a los parámetros metabólicos y endocrinológicos (trigliceridemia y prolactinemia) mostró una leve superioridad en los pacientes del grupo experimental (23).

La eficacia de la pimozida adicionada a clozapina en pacientes con esquizofrenia ultrarresistente fue evaluada en un estudio randomizado doble ciego comparado contra placebo que incluyó 32 pacientes ambulatorios. El ensayo duró 12 semanas y no pudo documentar ninguna mejoría clínica significativa a través de los puntajes en la BPRS, en la SANS, ni en evaluaciones cognitivas. En el apartado de efectos adversos, no se observaron alteraciones en el intervalo QTc (24).

Para concluir este apartado es importante señalar los riesgos implicados en la polifarmacia con antipsicóticos ya que podría observarse un aumento de efectos adversos debido a interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas. Velligan D. y colaboradores realizaron sobre usuarios del sistema de salud nacional de EE.UU. *Medicaid*, un análisis retrospectivo que incluyó 2440 pacientes con polifarmacia antipsicótica (PFA) sin clozapina, contra 479 pacientes con clozapina sola y evaluó entre los años 2006 y 2009 la utilización de los servicios de internación médica (37% PFA contra 15% clozapina), de intervenciones en urgencia (57% PFA contra 29% clozapina), de internación psiquiátrica (29% PFA contra 15% clozapina) y de emergencia psiquiátrica (30% PFA contra 17% clozapina), siendo en forma abrumadora significativamente mayor la necesidad de utilización de todos los servicios clínicos y psiquiátricos por los pacientes polimedicados (25).

Agregado de antiepilépticos

El agregado de topiramato a la clozapina se acompaña de pequeños a moderados beneficios, con altas tasas de abandono por las alteraciones cognitivas que provoca, pero sirve como estrategia para una leve disminución del aumento de peso producido como efecto

adverso de los antipsicóticos en general y de la clozapina en particular (26).

Sin embargo, en un estudio controlado doble ciego randomizado contra placebo de 80 pacientes a los que se les adjuntó topiramato (entre 200 y 300 mg/día) durante 17 semanas, no se obtuvo eficacia significativa contra el placebo en ninguna de las subescalas PANSS (27).

En relación a la lamotrigina agregada a la clozapina, Tiihonen y colaboradores llevaron adelante un metaanálisis que incluyó cinco estudios randomizados y de comparación con placebo, todos de buena calidad con leve a moderado sesgo de diseño y con un total de 161 pacientes. La eficacia del agregado de lamotrigina fue superior a la del placebo para disminuir 20% el puntaje de la escala PANSS (tanto en los síntomas negativos como en los positivos) en el 40,7% de los pacientes tratados (28). Un señalamiento no menor que se le puede realizar a este metaanálisis es que el promedio de puntuación de la escala PANSS del que partieron en la línea de base de los estudios, para medir el efecto de la lamotrigina era de 70,75 puntos. Los pacientes evaluados eran esquizofrénicos resistentes a la clozapina pero según criterios generales estaban leve a moderadamente enfermos ya que la línea de corte para considerar severidad sintomática utilizando la PANSS es de más de 80 puntos (29, 30). Por lo tanto, sería interesante replicar este estudio con pacientes severamente enfermos con más de 80 puntos de PANSS o analizar secundariamente los datos, incluyendo sólo los pacientes con más de 80 puntos al iniciar el ensayo. Hay otros estudios que evaluaron el agregado de lamotrigina a antipsicóticos (no clozapina) contra placebo en donde no se encontraron diferencias significativas (31). Por lo que se podría pensar en un posible efecto glutamatérgico sinérgico entre la clozapina y la lamotrigina.

Zheng W. y colaboradores llevaron adelante un metaanálisis recogiendo trabajos de potenciación de clozapina con antiepilépticos en pacientes esquizofrénicos resistentes. Fueron seleccionados 22 trabajos controlados randomizados contra clozapina sola, con un total de 1227 pacientes: 5 con topiramato ($n=270$), 8 con lamotrigina ($n=299$), 6 con valproato de sodio ($n=430$) y 3 con valproato de magnesio ($n=228$). Los estudios mostraron superioridad significativa en la mejoría de la psicopatología general para topiramato ($p=0.0001$), lamotrigina ($p=0.05$) y valproato de sodio ($p=0.02$). Pero las diferencias observadas con la lamotrigina parecen un artefacto derivado de la dispersión de los datos, dado que cuando se omiten los valores extremos, las únicas diferencias que se conservan son para el valproato de sodio y el topiramato, mientras que las observadas con la lamotrigina desaparecen. El agregado de valproato de magnesio no logró ninguna diferencia significativa en relación a la clozapina sola. El topiramato logró mejoría en síntomas positivos, negativos y psicopatología general pero tuvo una alta tasa de discontinuación por efectos adversos. El metaanálisis concluye que la actual evidencia no justifica el agregado de lamotrigina o de valproato de magnesio a la clozapina. Sí avalaría el agre-

gado de valproato de sodio y eventualmente topiramato, atendiendo en este último caso la presencia de efectos adversos, entre los cuales los cognitivos no son de poca importancia en esta población de pacientes (32).

Agregado de memantina

Se realizó un estudio randomizado doble ciego de adición de memantina a la clozapina en 52 pacientes y con seguimiento durante 12 semanas. Se utilizó para evaluar memoria y funciones ejecutivas la batería CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), y para evaluar la sintomatología clínica las escalas PANSS y CGI. Los pacientes tratados con memantina con respecto al placebo, tuvieron una mejoría en la memoria de reconocimiento verbal y visual en las tareas de reconocimiento de pares asociados. También tuvieron una leve mejoría en la subescala negativa de la PANSS sobre todo mejorando más la expresividad facial que el retraimiento emocional o falta de motivación social. No produjo mejoría en las funciones ejecutivas, ni en los síntomas positivos ni totales de la PANSS, ni en la CGI (33).

Inhibidores de la d-amino oxidasa (DAAO)

Un estudio controlado randomizado y en condiciones doble ciego contra placebo fue realizado en 60 pacientes resistentes a la clozapina. La duración del ensayo fue de 6 semanas e incluyó tres ramas de tratamiento adjuntando a la clozapina benzoato de sodio 1 gr/día, 2 gr/día o placebo. Las dos dosis de benzoato de sodio produjeron mejorías significativas en la reducción de la sintomatología negativa en la escala PANSS con respecto al placebo. La dosis de 2 gr produjo mejoría en la escala PANSS total, en la subescala de síntomas positivos y en la evaluación de calidad de vida (usando la escala QOLS de la OMS) con respecto al placebo. No hubo mejorías en las funciones cognitivas. El benzoato de sodio es inhibidor de la DAAO y actuaría inhibiendo la metabolización de D aminoácidos como la d-alanina d-serina y glicina, aminoácidos que podrían mejorar la funcionalidad del receptor glutamatérgicos NMDA que los utiliza como cotransmisor. El benzoato de sodio también tiene una fuerte acción antioxidante sobre las especies reactivas al oxígeno. Se registraron cambios en la catalasa que se correlacionan con cambios en la subescala positiva de la PANSS (34). Cabe mencionar que la mejoría sintomática a pesar de tener diferencias con el placebo, solo llegó a reducir un promedio de 7,4% de la PANSS lo que no debe ser considerado respuesta terapéutica sino una leve tendencia a la mejoría.

Terapia electro-convulsiva como adyuvante de la clozapina

La guía de tratamiento de la APA del 2004, recomienda la Terapia Electro Convulsiva (TEC) para pacientes que no respondieron al tratamiento con clozapina y

que muestren psicosis persistente y severa, catatonia y/o pacientes con conducta o ideas de suicidio (35).

La revisión sistemática del *Cochrane Schizophrenia Group ECT review* del año 2005 concluye que la terapia electroconvulsiva es una opción eficaz para la esquizofrenia resistente en combinación con antipsicóticos (36). La TEC solo no sería más eficaz que la terapia farmacológica antipsicótica sola, ni la terapia combinada (36, 37).

La respuesta terapéutica de la combinación clozapina más TEC va de un 50 a un 70% de los pacientes (38).

En relación a los efectos, a la respuesta y a la necesidad de llevar adelante TEC de mantenimiento para sostener la misma, un estudio observacional informa un seguimiento de 12 meses de pacientes que lograron respuesta terapéutica. El 37% de los pacientes respondedores no tuvieron recaídas continuando solo con el antipsicótico, pudiéndose hablar de un efecto reactivador de la TEC de la terapia antipsicótica. El 63% restante necesitó continuar con TEC de mantenimiento para sostener la mejoría clínica lograda (39).

Usando una estrategia diferente, Grover y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo que buscó identificar entre los pacientes que habían recibido TEC a los que además estaban tratados con clozapina. El número de pacientes identificados ascendió a 59 y el diagnóstico prevalente era esquizofrenia. Aun cuando las dosis promedio de clozapina eran menores a las recomendadas (alrededor de 200 mg/d) se consideró que el 22% del grupo presentaba esquizofrenia ultrarresistente. Los pacientes presentaban un promedio de 21.9 años de evolución de la enfermedad y de 93.8 meses de administración de otros tratamientos combinados antes de la administración de la TEC. El 63% del total mostró una reducción media del 30% en los puntajes de distintas escalas que valoraban la respuesta terapéutica a la combinación. La duración máxima del seguimiento posterior a la TEC fue de 30 meses, a lo largo de los cuales cerca del 75% se mantuvo sin recaídas recibiendo únicamente clozapina. El efecto adverso más frecuente fue un aumento de la presión arterial y de las crisis convulsivas (7% de los pacientes) en quienes recibieron la terapia combinada (40).

Petrides y colaboradores llevaron adelante un estudio randomizado para evaluar la eficacia de aplicar TEC a personas con esquizofrenia ultrarresistente. Solo los evaluadores de los resultados ignoraban el grupo de pertenencia del paciente. Incluyó un total de 39 pacientes randomizados, 20 con clozapina más TEC y 19 que continuaron con clozapina sola. El seguimiento total duró 8 semanas. Tomaron un criterio de respuesta alto de disminución de la escala BPRS de 40%. Un 50% de los pacientes que recibieron TEC con clozapina obtuvieron respuesta terapéutica, mientras los que siguieron solo con la clozapina ninguno mostró respuesta (0%). Al realizar un cruzamiento y agregar TEC a los pacientes que habían recibido solo la clozapina, obtuvieron respuesta en el 47% de los pacientes. Adoptando criterios de respuesta más conservadores (una disminución del

20% de la escala BPRS) obtuvieron respuesta terapéutica en el 60% de los pacientes. Los pacientes no presentaron alteraciones cognitivas significativas a la novena semana luego de la aplicación de la TEC. De hecho algunos aspectos del funcionamiento cognitivo mejoraron como resultado de la disminución de la desorganización (41).

Una revisión sistemática y metaanálisis de TEC adjuntado a antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia refractaria seleccionó 22 estudios randomizados con un total de 1394 pacientes de los cuales 368 recibieron TEC y clozapina o clozapina sola. El resultado de este metaanálisis fue que la combinación de antipsicóticos con TEC presentan tasas de mejoría clínica significativamente mayores en relación al tratamiento antipsicótico solo. La calidad de los resultados medida en criterios GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) fue "moderada" lo que habla de una calidad de resultados bastante robustos. La principal dificultad de diseño que tienen estos trabajos es que solo uno de ellos era doble ciego, por la dificultad metodológica de realizar TEC frustro como grupo control (42).

La mayoría de los trabajos están enfocados en la respuesta terapéutica en la sintomatología positiva y no en la negativa. Pawelczyk T. y colaboradores realizaron un estudio abierto prospectivo de pacientes resistentes al tratamiento con síntomas predominantemente negativos, agregando TEC a la terapia antipsicótica. Aun cuando el estudio no incluyó pacientes con esquizofrenia ultrarresistente, sino solo resistente, lo mencionamos aquí por el interés que tiene la evaluación de los síntomas negativos, tan refractarios a los tratamientos disponibles a la fecha. Los autores consideraron como línea de corte para evaluar una respuesta positiva una disminución del 25% de la escala PANSS. Tuvieron un promedio de 13 aplicaciones de TEC con una frecuencia de tres veces por semana. Obtuvieron respuesta en el 60% de los pacientes. El promedio de disminución total de la escala PANSS fue de un 32%, la subescala positiva disminuyó un 37,5% y la subescala negativa un 23,8% (en el 54% de los pacientes bajó un 25%). El único predictor de falta de respuesta en estos pacientes fue la duración del episodio actual. Los no respondedores tenían un promedio de duración del episodio de 10,4 meses y los respondedores de 5,5 meses. Esto hablaría de la necesidad de agregar una terapéutica eficaz como es la TEC lo antes posible para obtener una respuesta adecuada (43).

En relación al tipo de aplicación de electrodos en la TEC se llevó adelante un estudio randomizado de 122 pacientes esquizofrénicos de los cuales el 30% era resistente al tratamiento (no necesariamente ultrarresistentes), para medir efectividad clínica y efectos cognitivos según que el emplazamiento de los electrodos fuera bitemporal (BFTEC) o bifrontal (BTTEC). A las 2 semanas luego de 6 sesiones el 63% de los BFTEC y el 13% de los BTTEC tenían criterios de respuesta (disminución de más del 40% de la BPRS). Los pacientes que recibieron BFTEC tuvieron un puntaje significativamente mayor en la escala de memoria PGI, versión India de la escala de memoria de Wechsler y otros parámetros cognitivos. En

pacientes resistentes al tratamiento el emplazamiento BFTEC mostró un significativo grado de mejoría en todas las variables, tanto clínicas como cognitivas (44).

Con respecto a la cognición, se realizó un estudio en pacientes severos, 23 resistentes al tratamiento con dos antipsicóticos y 8 sin respuesta a la clozapina, con un grado de severidad de 127 puntos promedio en la escala PANSS. Se evaluó el agregado en promedio de 10 sesiones de TEC a razón de 3 por semana a través de funciones cognitivas antes y después de las sesiones. Los pacientes tuvieron un 85% de respuesta terapéutica con un promedio de disminución del 30% de la escala PANSS. Mejoraron significativamente en memoria verbal inmediata y retardada y en el funcionamiento ejecutivo, teniendo una tendencia estadística a la mejoría en memoria visual y rapidez psicomotora, sin evidencia de empeoramiento en el resto de las funciones cognitivas. Los pacientes fueron evaluados con el *California Verbal Learning Test*—Segunda edición que mide memoria verbal, con el *Benton Visual Retention Test* que mide memoria visual y procesamiento visoespacial, el *Digit Span* que es parte del Wechsler y mide atención y memoria de trabajo, con el test de categorías semánticas (animales) fonemáticas y fluencia verbal, y el *Stroop test* en block de colores palabras e interferencia (45).

Discusión

Muchas son las estrategias ensayadas para potenciar la clozapina en pacientes resistentes que no responden al tratamiento. En la práctica diaria la mayoría de los clínicos prefiere agregar a la clozapina otro antipsicótico o la utilización de la polifarmacia con dos o más antipsicóticos distintos. Estas estrategias cuentan con evidencia de muy leve mejoría en estudios de muy baja calidad o no mejoría en estudios de alta calidad como el AMICUS en el que se evaluó la eficacia de la amisulprida sumada a la clozapina. El agregado de otro antipsicótico por lo general busca aumentar el bloqueo dopaminérgico. La esquizofrenia resistente, distinto que la esquizofrenia que responde a estrategias antipsicóticos tradicionales (no clozapina), estaría ligada a altos niveles de glutamato y bajos de dopamina, tanto en ganglios de la base como en corteza, razón por la cual no resultarían efectivas las terapias que potencian el bloqueo dopaminérgico (4, 46, 47). Por otro lado también se adjudica a la fisiopatología de la esquizofrenia resistente una disminución en la conectividad entre la sustancia nigra y el estriado ventral y mayores alteraciones en la conectividad de la corteza con los ganglios de la base (48). Nuevamente, el incremento del bloqueo dopaminérgico sería inconsistente con estas hipótesis fisiopatológicas, como queda en principio demostrado a partir de la falta de respuesta a la potenciación de la clozapina con otros antipsicóticos con perfil bloqueante dopaminérgico, en la ultrarresistencia.

Otras estrategias farmacodinámicas no dopaminérgicas como la potenciación de la funcionalidad NMDA con inhibidores de la DAAO, como el benzoato de sodio, o glutamatérgicas, como el agregado de lamotrigina,

solo generan leves mejorías clínicas sin lograr respuesta terapéutica de disminución de al menos un 20% de la escala PANSS, y cuando la generan son en estudios que incluyen pacientes con severidad clínica leve a moderada. Estos no son los pacientes ultrarresistentes que se encuentran en la mayoría de los servicios de internación psiquiátrica con más de 80 puntos de PANSS o inclusive mucho más de 100 puntos.

La esquizofrenia como enfermedad está ligada a alteraciones estructurales y funcionales de la corteza cerebral que se evidencian tanto en estudios imagenológicos como funcionales, sobre todo en corteza prefrontal y más específicamente en corteza prefrontal dorso lateral (48). Lo que genera mayores deficiencias en el control de corteza a estructuras subcorticales y mayores alteraciones cognitivas y sintomatología negativa (49). La esquizofrenia resistente al tratamiento presenta mayores alteraciones y características fisiopatológicas que implican repensar estrategias de tratamiento adecuadas a la resistencia, pero sobre todo para la ultrarresistencia. La no utilidad terapéutica de potenciar el bloqueo dopaminérgico con el agregado de otro antipsicótico a la clozapina, exige la búsqueda de otras estrategias terapéuticas. Las esquizofrenias resistentes y probablemente las ultrarresistentes presentan mayor afinamiento de la corteza prefrontal, hiperglutamatergia con hipofunción del receptor a glutamato NMDA. El receptor NMDA se encuentra altamente presente en neuronas de interconexión gabaérgicas, lo que implica que su hipofunción genere una alteración del funcionamiento del sistema gabaérgico cortical, con mayor excitabilidad glutamatergica por receptores glutamatergicos no NMDA. Por eso estas estrategias son promisorias pero no suficientes: la modulación NMDA con inhibidores de la DAAO o con un neuromodulador sinérgico a la clozapina como lo es la lamotrigina, o un neuromodulador gabaérgico que potenciaría el efecto de la clozapina como lo es el valproato de sodio.

La esquizofrenia en general y la esquizofrenia resistente en particular presentan déficits en la inhibición cortical, que se evidencian en la alteración de las oscilaciones de la banda gama electroencefalográfica dependiente de la sincronidad GABAérgica (49, 50). La clozapina produce potenciación GABAérgica mediando mayor inhibición cortical. Esta inhibición se produciría en las primeras 6 semanas de tratamiento con clozapina coincidiendo con la respuesta clínica, cuando la hay, no generando mayores cambios con el tratamiento a 6 meses. Este cambio se correlacionaría con una mejoría en la respuesta del receptor metabotrópico de acción lenta GABAB que media la inhibición por el período cortical silente, y no con mayor respuesta inotrópica de rápida acción GABAA que se verifica en intervalos cortos de inhibición cortical que son los influenciados por esta inhibición y que no cambian con la clozapina (51). Esta mejoría de la funcionalidad cortical en el estado de reposo producida por la clozapina podría ser potenciada, cuando no se obtiene respuesta, con la aplicación de otras estrategias gabaérgicas como el valproato de sodio,

o como del TEC en pacientes que reciben clozapina (52).

De los posibles efectos propuestos para entender la efectividad del TEC se ha señalado que: disminuye la unión de serotonina al receptor 5HTA₂ en corteza, aumenta factores neurotróficos como el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*, o factor neurotrófico derivado del cerebro) y VEGF (*vascular endotelial growth factor* o factor de crecimiento derivado de endotelio vascular), disminuye factores inflamatorios como TNF- y TNF- e interleuquina 5 (IL5), genera cambios estructurales neuropilásticos en hipocampo y amígdala y genera mejorías funcionales cerebrales en el estado de reposo (uno de los estados electrofisiológicos en que se puede hallar la conectividad neural) (52).

El agregado de TEC a la clozapina, es una terapéutica efectiva y segura, a pesar de que faltan estudios doble ciego, debido a la dificultad de realizar TEC frustrado en la rama del placebo. Hay estudios simple ciego con cruzamiento como el estudio de Petrides de 2015, o estudios abiertos con evaluadores que ignoran el grupo de pertenencia del paciente, como el estudio de Pawelczyk T, et al de 2014. Asimismo, en la mayoría de los metaanálisis, los criterios de severidad clínica de los pacientes incluidos son altos (PANSS mayor a 80 puntos), y los criterios de respuesta terapéutica también ya que exigen al menos un 40% de mejoría en la escala PANSS o BPRS. Ello habla de que la prueba a la que se somete la TEC en esta población de pacientes es exigente y por lo tanto los resultados favorables son interesantes. Uno de los indicadores de falta de respuesta terapéutica en TEC en el estudio de Pawelczyk fue el retardo de la utilización de TEC por más de 10 meses.

La mayoría de los clínicos postergan la utilización de estrategias terapéuticas eficaces utilizando polifarmacia antes de incluir la clozapina, o cuando esta falla, agregan otro antipsicótico en vez de practicar TEC. Detectar la resistencia en los estadios tempranos de la enfermedad podría hacer que la respuesta al tratamiento sea más eficaz (53) y que se eviten efectos neurotóxicos generados por hiperglutamatergia con hipofunción NMDA, e inflamatorios propios de la progresión de la enfermedad con los consecuentes cambios neuropilásticos deletéreos mediados por la activación de la microglía, factores que pueden explicar la falta de respuesta a nuevos tratamientos (54, 55, 56).

Conclusiones

Las estrategias de potenciación de la clozapina con antipsicóticos pueden acompañarse de una leve mejoría sintomática siendo la categoría de evidencia baja. Ningún antipsicótico aventaja a otro claramente en la respuesta terapéutica obtenida.

El agregado de antiepilépticos genera leves mejorías sintomáticas sin llegar a lograr una respuesta clínica completa, como es el caso del valproato de sodio, o si genera respuesta como la lamotrigina es en estudios con pacientes de leve a moderada gravedad sintomática.

El agregado de memantina no produjo mejoría clí-

nica significativa sino solo una tendencia en la mejoría de sintomatología negativa y mejoría en algunas funciones cognitivas, pero no en las ejecutivas.

El agregado de benzoato de sodio produjo una leve mejoría sintomática sin obtener respuesta terapéutica.

El agregado de TEC produjo respuesta terapéutica significativa tanto para la sintomatología positiva como para la negativa, en pacientes con cuadros severos documentados por escalas específicas. En relación a la cognición, el TEC mejoró significativamente la memoria verbal inmediata y retardada y el funcionamiento ejecutivo, sin

evidenciar empeoramiento en ninguna función cognitiva. El grado de recomendación del metaanálisis medido en GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), fue “moderada” lo que habla de una calidad de resultados bastante robustos.

Es necesario llevar adelante trabajos randomizados en condiciones doble ciego con mayor cantidad de pacientes ultrarresistentes en los que se haya fijado como criterio de inclusión líneas de corte para la severidad del cuadro, para poder aplicar tratamientos con evidencia más robusta. ■

Referencias bibliográficas

- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374(9690):635–45.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res*. Elsevier Ltd; 2012; 197(1–2):1–6. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.013>
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC Psychiatry* 2014; 14:1–5.
- Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 2017; 47(11).
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151(1):20–6.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9):789–96. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3046553>
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):600–10.
- Davis J, Chen N, Glick I. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553–64.
- Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1(CD000059).
- Agid O, Foussias G, Singh S, Remington G. Where to Position Clozapine: Re-Examining the Evidence. *Can J Psychiatry* 2010; 55(10):677–84. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964947>
- Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry* 2017; 62(11):772–7.
- Lee J, Takeuchi H, Gagan, Sin GL, Foussias G, Ofer Agid, et al. Subtyping Schizophrenia by Treatment Response: Antipsychotic Development and the Central Role of Positive Symptoms [Internet]. *Can J Psychiatry* 2015 Vol. 60.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Canadian Schizophrenia Guidelines Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62(9):604–16. [Internet] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593252/pdf/10.1177_0706743717720448.pdf
- Meltzer HY, Bobo W V, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(2):274–85. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18232726>
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012; 201(6):481–5.
- Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the Addition of a Second Antipsychotic Drug Improve Clozapine Treatment? *Schizophrenia Bulletin* 2009 vol. 35 no. 2 pp. 458–468. doi:10.1093/schbul/sbn030 [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659302/pdf/sbn030.pdf>
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2009; 35(2 pp):443–57.
- Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125(1):15–24.
- Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD006324. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588385>
- Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. Vol. 2017, *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
- Barnes TR, Leeson VC, Paton C, Marston L, Davies L, Whittaker W, Osborn D, et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess (Rockv)* 2017; 21. [Internet] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453009/pdf/Bookshelf_NBK453009.pdf
- Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010; 36(2):229–30.

23. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):720–31. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370574>
24. Gunduz-Bruce H, Oliver S, Gueorguieva R, Forselius-Bielen K, D'Souza DC, Zimolo Z, et al. Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013; 143(2–3):344–7. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.008>
25. Velligan DI, Carroll C, Lage MJ, Fairman K. Outcomes of Medicaid Beneficiaries With Schizophrenia Receiving Clozapine Only or Antipsychotic Combinations. *Psychiatr Serv* 2015; 66(2):127–33. [Internet] Disponible en: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.201300085>
26. Hahn, M. K., Cohn, T., Teo, C., & Remington G. Topiramate in Schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013; 6(4):186–96. [Internet] Disponible en: <http://doi.org/10.3371/CSRP.HACO.01062013>
27. Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A, Rafee E. Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 2011; 14(4):270–5. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726104>
28. Tiitonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109(1-3):10–4. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186030>
29. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical Implications. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31, 2318–2325.
30. Leucht S. Measurements of Response, Remission, and Recovery in Schizophrenia and Examples for Their Clinical Application. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(suppl 1):8–14. [Internet] Disponible en: <http://article.psychiatrist.com/?Contentype=START&ID=10008580>
31. Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(6):582–9. [Internet] Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004714-200712000-00005>
32. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, De Leon J. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78(5):e498–505.
33. Veerman SRT, Schulte PFJ, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychol Med* 2016; 46(9):1909–21. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048954>
34. Lin CH, Lin CH, Chang YC, Huang YJ, Chen PW, Yang HT, et al. Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2018; 84(6):422–32. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.006>
35. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2 edition):1–56.
36. Tharyan P. ACE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2(CD000076.).
37. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pakistan J Biol Sci* 2007;10(23):4287–90. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086588>
38. Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A KM. Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(1):14–6.
39. Hustig H, Onilov R. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2009; 24(8):521–5.
40. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr* 2018;1–13. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501675>
41. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. *Am J Psychiatry* 2015; 172(1):52–8. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157964>
42. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao X, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch psychiatry* 2015; 27(4):206–19. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549957>
43. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Augmentation of antipsychotics with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia patients with dominant negative symptoms: A pilot study of effectiveness. *Neuropsychobiology* 2014; 70(3):158–64.
44. Phutane VH, Thirthalli J, Muralidharan K, Naveen Kumar C, Keshav Kumar J, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Brain Stimul* 2013; 6(2):210–7. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.002>
45. Vuksan Cúsa B, Klepac N, Jakšić N, Bradaš Z, Božičević M, Palac N, et al. The Effects of Electroconvulsive Therapy Augmentation of Antipsychotic Treatment on Cognitive Functions in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *J ECT* 2018; 34(1):31–4.
46. Gillespie AL, Samanaita R, Mill J, Egerton A, Maccabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry* 2017; 1–14.
47. Kim S, Jung WH, Howes OD, Veronese M, Turkheimer FE, Lee Y, et al. Frontostriatal functional connectivity and striatal dopamine synthesis capacity in schizophrenia in terms of antipsychotic responsiveness: an [18 F] DOPA PET and fMRI study. *Psychological Medicine* 2018; 1–10. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0033291718003471>
48. White TP, Wigton R, Joyce DW, Collier T, Fornito A, Shergill SS. Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group* 2015; 41(5):1–12. [Internet] Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/npp.2015.277>
49. Lisman J. Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia? *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22(3):537–44.
50. Senkowski D, Gallinat J. Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2015; 77(12):1010–9. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.034>
51. Kaster TS, de Jesus D, Radhu N, Farzan F, Blumberger DM, Rajji TK, et al. Clozapine potentiation of GABA mediated cortical inhibition in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 165(2–3):157–62.

-
52. Jiang J, Wang J, Li C. Potential Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Electroconvulsive Therapy. *Neurosci Bull* 2017;33(3):339-47. [Internet] Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12264-016-0094-x>
53. Williams R, Malla A, Roy M-A, Joobor R, Manchanda R, Tibbo P, et al. What is the place of clozapine in the treatment of early psychosis in Canada. *Can J Psychiatry* 2017; 62(2):109-14. [Internet] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298522/pdf/10.1177_0706743716651049.pdf
54. Zang Y. Inhibition of NMDARs in the nucleus reticularis of the thalamus produces delta frequency bursting. *Front Neural Circuits* 2009; 3:20. [Internet] Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.04.020.2009>
55. Plitman E, Nakajima S, de la Fuente-Sandoval C, Gerretsen P, Mallar Chakravarty M, Kobylanski J, et al. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: A review PubMed Central CANADA. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(10):1591-605.
56. Laskaris LE, Biase D, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2016; 173:666-80. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.2016.173.issue>