



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis de factores predictores de inicio de tratamiento
con clozapina en primeros episodios de psicosis**

**Analysis of predictive factors for initiating clozapine
treatment in first-episode psychosis**

Autor/a: Sara Abascal Mata

Director/es: Paula Suárez Pinilla

Blanca Fernández-Abascal

Santander, Mayo 2025

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Psicosis	3
2.1.1. Concepto	3
2.1.2. Clasificación de los trastornos psicóticos y epidemiología	3
2.2. Tratamiento en primeros episodios de psicosis.....	3
2.2.1. Papel de la clozapina.....	4
2.3. Motivaciones para la realización del trabajo	5
3. OBJETIVOS.....	6
4. METODOLOGÍA	7
4.1. Búsqueda de literatura	7
4.2. Proceso de selección	7
4.3. Recopilación de los datos.....	7
4.4. Análisis de los datos.....	8
5. RESULTADOS.....	9
5.1. Compendio de la búsqueda.....	9
5.2. Características principales de los estudios seleccionados	9
5.3. Características socio-demográficas de los pacientes tratados con clozapina y otros antipsicóticos	10
5.4. Características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes tratados con clozapina y otros antipsicóticos.....	14
5.5. Efectos secundarios asociados al tratamiento con clozapina.....	16
5.6. Dosis media, antipsicóticos previos y tiempo hasta clozapina.....	18
5.7. Pérdidas durante el seguimiento	18
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	19
6.1. Resumen de los resultados obtenidos.....	19
6.2. Comparación con investigaciones existentes	19
6.3. Limitaciones.....	20
6.4. Perspectivas de futuro	21
6.5. Conclusiones	21
7. BIBLIOGRAFÍA	22
8. AGRADECIMIENTOS.....	26

1. RESUMEN Y ABSTRACT

1.1. Resumen

La psicosis es una experiencia psicopatológica que supone una ruptura con la realidad, se divide en psicosis afectiva (en la que se incluye el trastorno bipolar) y no afectiva (esquizofrenia y trastornos relacionados) y su tratamiento de elección son los fármacos antipsicóticos, entre los que se encuentra la clozapina. Esta revisión sistemática compara el tratamiento con clozapina con otros antipsicóticos en pacientes con primeros episodios de psicosis usando las guías PRISMA para realizar la búsqueda en PubMed y EMBASE. Los artículos fueron incluidos en base a criterios de inclusión y exclusión definidos previamente y sus datos fueron evaluados sistemáticamente. En general, los individuos tratados con clozapina son mayoritariamente varones, con un inicio temprano de psicosis, diagnosticados de esquizofrenia, solteros, desempleados y viven solos. La dosis media de clozapina (314,4 mg) se corresponde con la recomendada por las guías clínicas, pero el número de antipsicóticos previos (2,8) y el tiempo hasta su prescripción (1,5 años) difiere de lo habitual. Además, la clozapina se relaciona directamente con mayores tasas de remisión clínica y recuperación funcional, así como efectos secundarios como sialorrea, sedación y alteraciones metabólicas, pero no tanto agranulocitosis.

Palabras clave: clozapina, psicosis, primeros episodios, antipsicótico, revisión sistemática.

1.2. Abstract

Psychosis is a psychopathological experience that involves a break from reality. It is divided into affective psychosis (which includes bipolar disorder) and non-affective psychosis (schizophrenia and related disorders). Its treatment of choice is antipsychotic medication, among which clozapine is included. This systematic review compares treatment with clozapine to other antipsychotics in patients experiencing a first-episode of psychosis, using PRISMA guidelines to search in PubMed and EMBASE. Articles were included based on predefined inclusion and exclusion criteria, and their data were systematically evaluated. In general, individuals treated with clozapine are predominantly male, have an early onset of psychosis, are diagnosed with schizophrenia, are single, unemployed, and live alone. The average daily dose of clozapine (314.4 mg) aligns with clinical guideline recommendations, but the number of previous antipsychotics used (2.8) and the time until clozapine was prescribed (1.5 years) differ from usual practice. Furthermore, clozapine is directly associated with higher rates of clinical remission and functional recovery, as well as side effects such as sialorrhea, sedation, and metabolic disturbances, while agranulocytosis appears less frequently.

Keywords: clozapine, psychosis, first-episode, antipsychotic, systematic review.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Psicosis

2.1.1. Concepto

La psicosis o cuadro psicótico se define como una experiencia psicopatológica que supone una ruptura con la realidad, cuyos signos y síntomas se caracterizan por interferir en el individuo con la introspección y la capacidad del mismo para mantener un adecuado contacto con la realidad (1).

Normalmente, alude a aquel cuadro clínico que presenta alteraciones de la percepción (alucinaciones, principalmente), ideas delirantes, comportamiento y lenguaje desorganizados. Estos síntomas son comunes a otras situaciones y pueden aparecer en el contexto de: consumo de tóxicos, por un sustrato orgánico y alteración del nivel de conciencia (delirium tremens), entre otros.

2.1.2. Clasificación de los trastornos psicóticos y epidemiología

Para mencionar la clasificación de los trastornos psicóticos se debe aludir a la dicotomía de E. Kraepelin (1856-1926), quien ya en el siglo XIX diferencia la “demencia precoz” de la “locura maniaco-depresiva”, pues de ellas surgen los conceptos de psicosis no afectiva y psicosis afectiva, respectivamente (2).

Así, actualmente, en el esquema global de los trastornos psicóticos distinguimos dos grandes grupos: por un lado, las psicosis afectivas (entre las que se incluye el trastorno bipolar) y, por otro lado, las psicosis no afectivas (esquizofrenia y trastornos relacionados).

Respecto a la epidemiología, ambas entidades poseen un gran impacto en la sociedad. La prevalencia media de por vida de la esquizofrenia es algo menor del 1% (3), encontrándose una tasa del 0,87% en el estudio más detallado sobre este tema, realizado en Finlandia (4). Por el contrario, la prevalencia agrupada del trastorno bipolar (tipos 1 y 2) es del 0,84%, según una de las primeras revisiones sistemáticas realizadas sobre este tema (5). En cuanto a la incidencia, es similar entre sexos en el caso de la esquizofrenia, presentando una ligera superioridad en varones; mientras que el trastorno bipolar es algo más frecuente en mujeres.

2.2. Tratamiento en primeros episodios de psicosis

Respecto al manejo terapéutico en primeros episodios de psicosis, durante la fase aguda el objetivo principal consiste en aliviar los síntomas psicóticos más graves. Para ello, la base del tratamiento son los medicamentos antipsicóticos (6), siendo de elección también en la fase de mantenimiento.

Sigue habiendo controversia respecto a la elección de un antipsicótico sobre otro en primeros episodios de psicosis. Sin embargo, la mayor parte de las guías tienden a centrarse más en los efectos secundarios, siendo la distinción más significativa entre dichos medicamentos (7).

Así, se aconseja comenzar el tratamiento con un antipsicótico de segunda generación, ya que este grupo ha demostrado mejorar la evolución de la enfermedad, así como reducir las tasas de recaída en fases tempranas de esquizofrenia y trastornos relacionados en comparación a los antipsicóticos de primera generación (8).

Por otro lado, es bien sabido que los pacientes con primeros episodios de psicosis tienen una alta tasa de respuesta a los antipsicóticos (entre el 40-90% responden a estos fármacos). No obstante, se ha visto que la ausencia de respuesta a antipsicóticos de primera línea en pacientes con primeros episodios de psicosis se asocia a una peor respuesta a los posteriores antipsicóticos prescritos que sean distintos a la clozapina (9).

2.2.1. Papel de la clozapina

La clozapina es un eficaz antipsicótico de amplio espectro caracterizado por su acción relativamente rápida y apenas causar sintomatología extrapiramidal. Las guías clínicas nacionales e internacionales para primeros episodios de psicosis recomiendan la clozapina en aquellos pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia que no han respondido adecuadamente al tratamiento con al menos dos antipsicóticos, uno de ellos siendo de segunda generación (10), a una dosis adecuada durante al menos 6-8 semanas (11).

Por tanto, se recomienda iniciar tratamiento con clozapina de forma temprana cuando exista evidencia de resistencia al tratamiento (12), difiriendo de la práctica clínica actual, donde existe una baja prescripción y uso de este fármaco (13). El principal motivo es que se ha demostrado que la clozapina es superior respecto a otros antipsicóticos en cuanto a mejorar la sintomatología positiva, presentar menores tasas de hospitalización, discontinuación del tratamiento (14) y mortalidad a corto plazo, además de mayor probabilidad de conseguir remisión sintomática (15). Sin embargo, también ha generado controversia por asociarse con un aumento de la agranulocitosis (16) y ocasionar efectos secundarios neurovegetativos, así como otros a los que los pacientes con primer episodio de psicosis son más vulnerables, como la ganancia de peso y el síndrome metabólico (6).

Por ello, muchos clínicos, a pesar de las recomendaciones de las guías, consideran que su uso debería limitarse únicamente a pacientes con enfermedad grave que responden inadecuadamente a otras terapias antipsicóticas; y en varios países la clozapina es el único fármaco registrado para la esquizofrenia resistente a tratamiento (17), que constituye alrededor de un 33% de las personas diagnosticadas con esquizofrenia (18).

De hecho, los estudios sugieren que tan solo el 30% de los pacientes con resistencia al tratamiento recibirán clozapina y que la demora en su uso es frecuente (19). Aun así, las tasas de tratamiento con clozapina en estos pacientes siguen siendo muy inferiores, alcanzando tan solo un 2-3% en Estados Unidos y 7% en Canadá (10); y en aquellos pocos que finalmente comienzan tratamiento con clozapina, existe una demora de hasta 5 años en su prescripción (20).

Por tanto, la infrautilización de la clozapina es un asunto que afecta a nivel mundial y la razón de esta se basa tanto en las preocupaciones por parte de los clínicos y pacientes por sus efectos secundarios, como en la falta de conocimiento sobre este fármaco y experiencia en su uso (9).

2.3. Motivaciones para la realización del trabajo

El objetivo de este trabajo es profundizar en estudios que comparen el uso de diversos antipsicóticos con el tratamiento con clozapina para obtener una visión global sobre este aspecto y determinar qué factores están a favor del uso de esta última en primeros episodios de psicosis, en detrimento de su actual infrautilización.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este TFG es describir los indicadores de uso de clozapina en pacientes con primeros episodios de psicosis desde el punto de vista socio-demográfico y clínico.

Respecto a los objetivos específicos, estos serían:

- Delimitar el subgrupo de pacientes candidatos a uso de clozapina en cohortes de primeros episodios de psicosis.
- Comparar la respuesta al tratamiento entre clozapina y otros antipsicóticos en términos de efectividad y remisiones.
- Definir el perfil de efectos secundarios en los pacientes tratados con clozapina.

4. METODOLOGÍA

4.1. Búsqueda de literatura

Para la realización de este trabajo, se siguieron las directrices establecidas por las guías *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). La estudiante titular del trabajo realizó la búsqueda de la literatura en su totalidad, que fue verificada por la directora del proyecto en todas sus fases. Las principales fuentes utilizadas para la obtención de los artículos que conforman la base de esta revisión fueron PubMed y EMBASE, de las cuales se extrajo información hasta enero de 2025. La búsqueda se realizó empleando las siguientes palabras clave: “*first-episode psychosis*” AND “*clozapine*”.

4.2. Proceso de selección

Tras la búsqueda inicial, la primera evaluación para determinar la inclusión o exclusión de los estudios dentro del trabajo se basó en la lectura del título y/o *abstract*.

Posteriormente, se realizó una lectura exhaustiva de cada texto con el objetivo de revisar si cumplían los criterios de inclusión descritos a continuación:

- Idioma español o inglés.
- Se basa en primeros episodios de psicosis.
- Explora la relación entre la clozapina y el primer episodio de psicosis, comparando con otros fármacos antipsicóticos.
- Reporta resultados de forma cualitativa o cuantitativa.

No fueron consideradas restricciones relacionadas con la fecha de publicación.

En cuanto a los criterios de exclusión, estos fueron:

- El idioma difiere del español y del inglés.
- No se refiere a primeros episodios de psicosis.
- No hace referencia a la clozapina dentro del tratamiento.
- No realiza comparación entre el uso de clozapina y otros fármacos antipsicóticos.
- El diseño del estudio es una revisión sistemática, metaanálisis o caso clínico.
- El estudio está publicado en formato de carta al director o comentario.

Las discrepancias en la inclusión de algún artículo se resolvieron a través de un tercer cribaje en el que se discutió el contenido con la directora del trabajo.

4.3. Recopilación de datos

Cada artículo finalmente seleccionado fue evaluado de manera independiente para identificar y extraer la información de interés de cada uno, que se organizó en una base de datos previamente diseñada específicamente para este trabajo en el programa *Microsoft Excel*.

La base de datos fue elaborada contemplando las siguientes variables:

- Autor(es), título del artículo, año de publicación y país.
- Tamaño de la muestra total y de cada subgrupo (pacientes tratados con clozapina y pacientes tratados con otros antipsicóticos).
- De cada subgrupo se recogieron otras variables adicionales: información demográfica (sexo, edad), social y ocupacional (situación laboral, estatus relacional, educación) y otros datos clínicos como la duración de la psicosis no tratada y pacientes resistentes al tratamiento.
- Dentro del grupo de pacientes tratados con clozapina, se incluyeron la media de antipsicóticos previos usados al tratamiento con clozapina, dosis media de clozapina y efectos adversos derivados de este antipsicótico.
- Comentarios.

4.4. Análisis de los datos

Por razones organizativas, los artículos se agruparon en tres categorías en función de los siguientes factores analizados: 1) estudios que recogen factores socio-demográficos; 2) estudios que recogen factores clínicos y de respuesta al tratamiento; y 3) estudios que contemplan posibles efectos secundarios asociados al uso de clozapina.

Con todos los datos recopilados a través de este proceso, se describió la información obtenida de cada estudio con el objetivo de alcanzar las conclusiones que establecieran la relación entre el uso de clozapina y pacientes con primeros episodios de psicosis, para analizar posteriormente qué factores están a favor del uso de dicho fármaco en estos.

5. RESULTADOS

5.1. Compendio de la búsqueda

Utilizando las palabras clave mencionadas previamente en la base electrónica de datos PubMed, se obtuvo un resultado de 195 artículos (**Figura 1**). A partir de esta cantidad total y, haciendo uso de los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una primera selección en base a la lectura de título y *abstract*. Así, se obtuvieron 109 artículos para realizar la lectura completa de los mismos.

De esta última cantidad, se descartaron, en una segunda selección, 52 artículos por tratarse de revisiones, 16 por estar en otro idioma que no fuera español o inglés, 9 por no realizar comparación entre el tratamiento con clozapina y otros antipsicóticos, 9 por no contemplar la clozapina y 6 por no referirse a primeros episodios de psicosis. Finalmente, se incluyeron 17 artículos en la revisión.

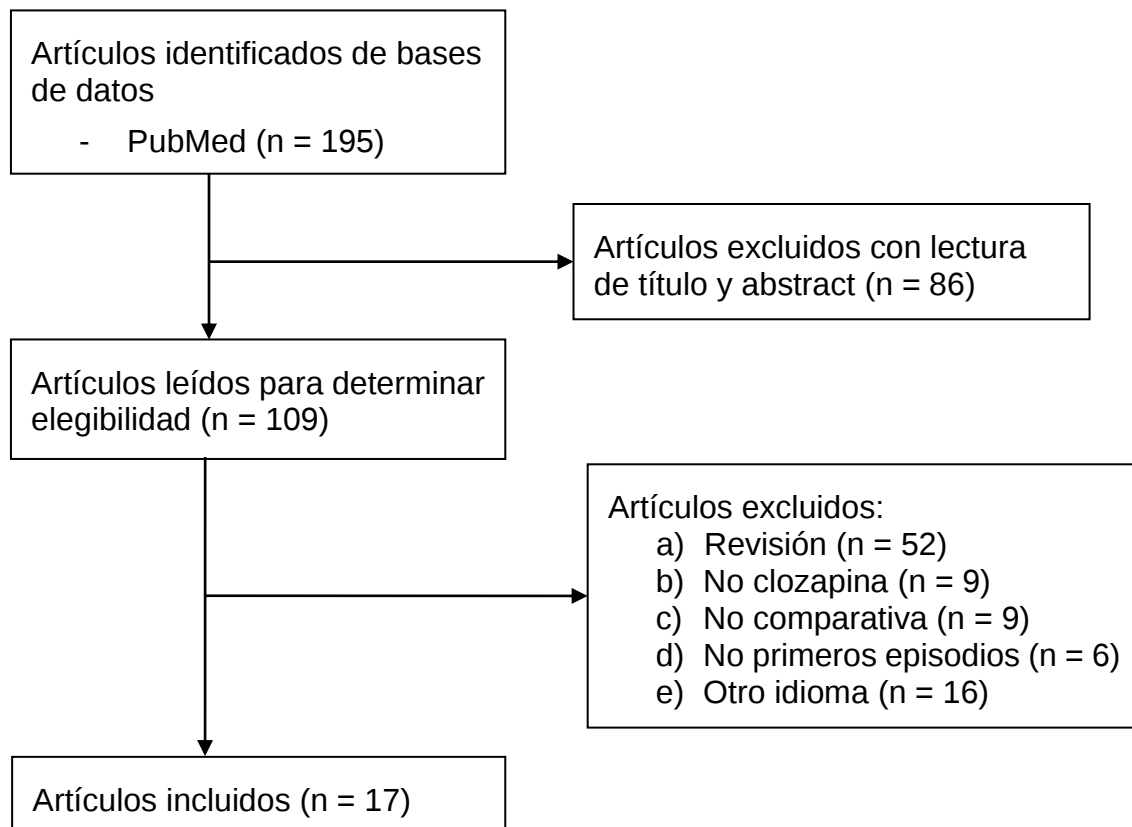


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de la revisión sistemática.

5.2. Características principales de los estudios seleccionados

Los artículos incluidos en la selección abarcan desde el año 1987 hasta 2024. El año más representativo en cuanto a número de publicaciones fue 2020, como se aprecia en la **Figura 2**.

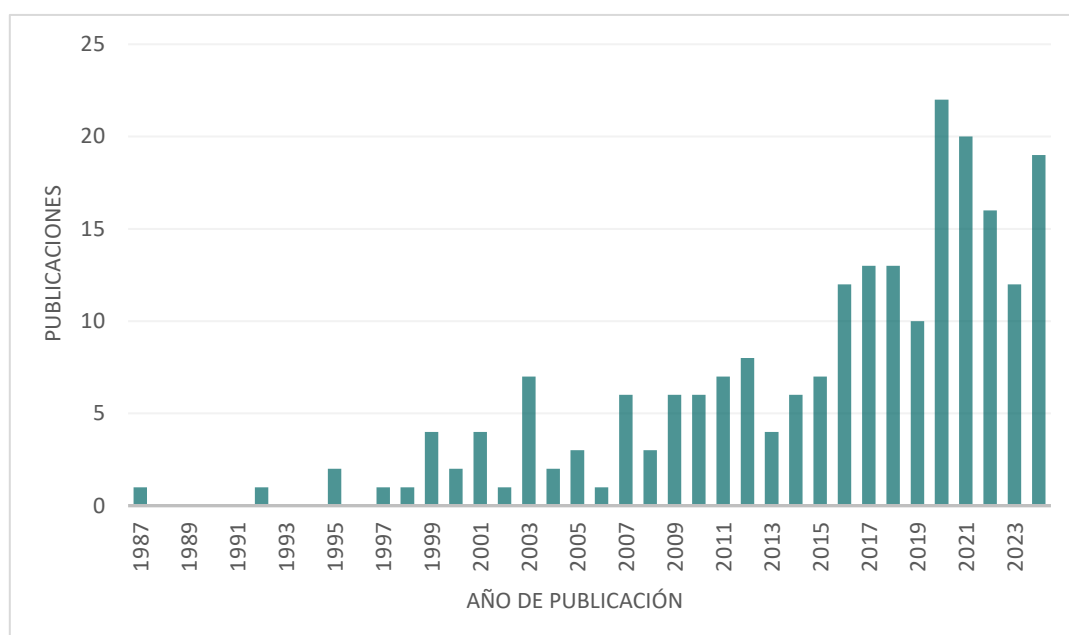


Figura 2. Número de artículos publicados anualmente.

Por otro lado, de los 17 artículos analizados, el país más repetido es China, donde se llevaron a cabo cuatro de los estudios. Por orden de frecuencia, le siguen tres estudios realizados en España, dos en Canadá, dos en Australia, dos en Reino Unido y el resto en diferentes países (Irlanda, Bulgaria, Israel y Singapur).

Finalmente, el tiempo de seguimiento de los distintos estudios y programas de primeros episodios de psicosis está comprendido entre 6 meses y 20 años.

5.3. Características socio-demográficas de los pacientes tratados con clozapina y otros antipsicóticos

Las principales variables socio-demográficas recogidas de los estudios que conforman esta revisión son las siguientes: edad, sexo, estado civil, estado de convivencia y situación laboral.

En la **Tabla 1** se resumen las variables sexo y edad de cada subgrupo y estudio. De los 17 artículos que forman parte de esta revisión, únicamente uno mostraba la comparación entre clozapina con otros antipsicóticos en primeros episodios de psicosis de forma cualitativa (21), por lo que los restantes artículos (9) (12) (14) (15) (18) (19) (20) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) son los descritos a continuación.

En general, se observa que en todos los estudios existe un claro predominio de varones en ambos subgrupos. Esta diferencia resulta estadísticamente significativa en cuatro de los estudios (18) (20) (24) (30), de forma que existe un mayor predominio de varones en el subgrupo de pacientes tratados con clozapina con respecto al subgrupo tratado con otros antipsicóticos. En el resto de estudios, aunque la diferencia no alcanza la significación estadística, se mantiene la tendencia hacia una mayor proporción de varones en el subgrupo de clozapina en seis de ellos (9) (14) (19) (23) (25) (27).

Respecto a la edad media de inicio del primer episodio de psicosis, esta comprende entre los 19 y 32 años. Se observan diferencias estadísticamente significativas en cinco estudios (18) (19) (20) (24) (30), con una menor edad media en el subgrupo de clozapina. Únicamente en cinco del resto de estudios analizados (9) (12) (26) (27) (29), aunque no de forma significativa, la edad media de inicio es mayor en el subgrupo de clozapina, con muy poca diferencia con respecto a la edad media de inicio en el subgrupo de otros antipsicóticos.

Por otro lado, en la **Tabla 2** se recogen las variables estado civil, estado de convivencia y situación laboral. De los 17 artículos incluidos, once de ellos (9) (12) (14) (15) (19) (21) (25) (26) (28) (29) (30) no hacen mención a ninguna de las variables previamente expuestas. Por ende, se exponen a continuación los datos obtenidos de los seis estudios remanentes (18) (20) (22) (23) (24) (27) que sí describen alguna de estas categorías.

En cuanto al estado civil, únicamente no existe información al respecto en uno de los estudios (27). En los demás, se observa un predominio de solteros en el subgrupo de clozapina en todos ellos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en dos (18) (24). Además, el estudio llevado a cabo por Rowntree y su equipo (18), demuestra la existencia de una menor proporción de casados y mayor de divorciados en el subgrupo de clozapina frente al subgrupo de otros antipsicóticos, ambos resultados con significación estadística; con 3,1% frente a 25,4% y 6,3% frente a 3,6%, respectivamente.

En lo referente al estado de convivencia, nuevamente, no aparece información en uno de los estudios (23). En el resto, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos, a pesar de que en tres de ellos (18) (20) (27) hay una superioridad de pacientes que viven solos en el subgrupo de clozapina.

Con respecto a la situación laboral, uno de los estudios (22) no aporta información sobre ello. Sin embargo, en todos los demás se observa una mayoría de desempleados en el subgrupo de clozapina, demostrando esta diferencia ser estadísticamente significativa en cuatro estudios (18) (20) (23) (24).

Por otro lado, los estudios realizados por Rowntree y compañía (18) y Doyle y su equipo (20) son los únicos que ofrecen datos sobre el número de estudiantes que se encuentran entre ambos subgrupos. No obstante, solamente este último presenta resultados estadísticamente significativos, observando un mayor porcentaje de estudiantes en el subgrupo de clozapina, con un 32,1% frente a 14,1%. Lo contrario es demostrado en el estudio de Rowntree y sus compañeros, pero sin alcanzar la significación estadística.

Por último, seis artículos (19) (22) (24) (25) (27) (29) hacen mención del consumo de sustancias. Si bien no constan diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en casi ningún estudio y los resultados sobre qué subgrupo es el que consume más sustancias son variables, Sanz-Fuentenebro y colaboradores (29) describen que el 93,3% de los pacientes del subgrupo de clozapina poseen antecedentes de consumo de sustancias, en comparación con el 66,7% en el subgrupo de otros antipsicóticos. Esta diferencia resulta estadísticamente significativa, a favor de mayores antecedentes de consumo en el primer subgrupo.

ARTÍCULO	Total, N	Subgrupos, n (%)	Perdidos CLZ, n (%)	Varones, n (%)	Edad media
Doyle et al. (2017)	171	CLZ: 28 (16,4) NCLZ: 142 (83)	4 (14,3)	CLZ: 23 (82,1) NCLZ: 76 (53,5)	CLZ: 23,1 NCLZ: 30,3
Rowntree et al. (2020)	339	CLZ: 32 (9,4) NCLZ: 307 (90,6)	1 (3,1)	CLZ: 24 (75) NCLZ: 174 (56,7)	CLZ: 28,4 NCLZ: 33,2
Tang et al. (2016)	1603	CLZ: 69 (4,3) NCLZ: 1534 (95,7)	NE	CLZ: 39 (56,5) NCLZ: 783 (51)	CLZ: 26,1 NCLZ: 27,6
Moreno-Sancho et al. (2022)	218	CLZ: 35 (16,1) NCLZ: 183 (83,9)	NE	CLZ: 27 (77,1) NCLZ: 98 (53,6)	CLZ: 24,7 NCLZ: 29,2
Pechuán et al. (2024)	255	CLZ: 20 (7,8) NCLZ: 178 (69,8)	NE	CLZ: 12 (60) NCLZ: 109 (61,2)	CLZ: 23,1 NCLZ: 25,2
Leclerc et al. (2021)	147	CLZ: 29 (19,7) NCLZ: 118 (80,3)	NE	CLZ: 26 (89,7) NCLZ: 92 (78)	CLZ: 21,1 NCLZ: 21,8
O' Donoghue et al. (2024)	60	CLZ: 36 (60) NCLZ: 24 (40)	NE	CLZ: 25 (69,4) NCLZ: 17 (70,8)	CLZ: 19,8 NCLZ: 19,1
Chan et al. (2020)	450	CLZ: 146 (32,4) NCLZ: 304 (67,6)	19 (13)	CLZ: 83 (56,8) NCLZ: 159 (52,3)	CLZ: 19,4 NCLZ: 20,5
Tungaraza et al. (2017)	431	CLZ: 33 (7,7) NCLZ: 398 (92,3)	NE	CLZ: 27 (81,8) NCLZ: 302 (75,9)	CLZ: 24,9 NCLZ: 24,8
Kahn et al. (2018)	446	CLZ: 28 (6,3) NCLZ: 418 (93,7)	10 (35,7)	CLZ: 21 (75) NCLZ: 291 (69,6)	CLZ: 26,3 NCLZ: 26
Agid et al. (2007)	314	CLZ: 14 (4,5) NCLZ: 123 (39,2)	1 (7,1)	CLZ: 10 (71,4) NCLZ: 88 (71,5)	CLZ: 28 NCLZ: 24,8
Girgis et al. (2011)	160	CLZ: 80 (50) NCLZ: 80 (50)	17 (21,3)	CLZ: 43 (53,8) NCLZ: 41 (51,3)	CLZ: 27,1 NCLZ: 27,2
Lieberman et al. (2003)	164	CLZ: 80 (48,8) NCLZ: 80 (48,8)	12 (15)	CLZ: 42 (52,5) NCLZ: 42 (52,5)	CLZ: 28,7 NCLZ: 28,7
Sanz-Fuentenebro et al. (2013)	30	CLZ: 15 (50) NCLZ: 15 (50)	NE	CLZ: 12 (80) NCLZ: 9 (60)	CLZ: 24,5 NCLZ: 24,4
Edwards et al. (2011)	48	CLZ: 14 (29,2) NCLZ: 34 (70,8)	NE	CLZ: 9 (64,3) NCLZ: 25 (73,5)	CLZ: 20,5 NCLZ: 21,4
Zhang et al. (2016)	347	CLZ: 84 (24,2) NCLZ: 263 (75,8)	NE	CLZ: 46 (54,8) NCLZ: 113 (43)	CLZ: 31,7 NCLZ: 29,1

Tabla 1. Características demográficas de los subgrupos tratados con clozapina y otros antipsicóticos en primeros episodios de psicosis.

CLZ: clozapina; NCLZ: no clozapina; NE: no especificado.

ARTÍCULO	Total, N	Subgrupos, n (%)	Perdidos CLZ, n (%)	Solteros, n (%)	Viven solos, n (%)	Desempleados, n (%)
Doyle et al. (2017)	171	CLZ: 28 (16,4) NCLZ: 142 (83)	4 (14,3)	CLZ: 28 (100) NCLZ: 117 (82,4)	CLZ: 3 (10,7) NCLZ: 13 (9,2)	CLZ: 12 (42,9) NCLZ: 42 (29,6)
Rowntree et al. (2020)	339	CLZ: 32 (9,4) NCLZ: 307 (90,6)	1 (3,1)	CLZ: 29 (90,6) NCLZ: 205 (66,8)	CLZ: 17 (53,1) NCLZ: 134 (43,6)	CLZ: 29 (90,6) NCLZ: 193 (62,9)
Tang et al. (2016)	1603	CLZ: 69 (4,3) NCLZ: 1534 (95,7)	NE	CLZ: 58 (84,1) NCLZ: 1159 (75,6)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: 36 (52,2) NCLZ: 639 (41,7)
Moreno-Sancho et al. (2022)	218	CLZ: 35 (16,1) NCLZ: 183 (83,9)	NE	CLZ: 33 (94,3) NCLZ: 131 (71,6)	CLZ: 7 (20) NCLZ: 50 (27,3)	CLZ: 21 (60) NCLZ: 64 (35)
Pechuán et al. (2024)	255	CLZ: 20 (7,8) NCLZ: 178 (69,8)	NE	CLZ: 19 (95) NCLZ: 140 (78,7)	CLZ: 0 (0) NCLZ: 14 (7,9)	CLZ: NE NCLZ: NE
Kahn et al. (2018)	446	CLZ: 28 (6,3) NCLZ: 418 (93,7)	10 (35,7)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: 8 (28,6) NCLZ: 75 (17,9)	CLZ: 18 (64,3) NCLZ: 243 (58,1)

Tabla 2. Características sociales de los subgrupos tratados con clozapina y otros antipsicóticos en primeros episodios de psicosis.

CLZ: clozapina; NCLZ: no clozapina; NE: no especificado.

5.4. Características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes tratados con clozapina y otros antipsicóticos

Entre las principales variables clínicas y de respuesta terapéutica identificadas en los estudios que integran esta revisión se encuentran: diagnóstico de esquizofrenia, remisión clínica y resistencia al tratamiento. En la **Tabla 3** se resumen estas variables. De los 17 artículos que conforman esta revisión, cuatro (14) (21) (29) (30) no reportan información en ninguno de dichos campos; en consecuencia, los datos recopilados provienen de los trece restantes (9) (12) (15) (18) (19) (20) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28).

Globalmente, se aprecia un predominio de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en ambos subgrupos. Esta diferencia es todavía mayor en el subgrupo de clozapina en todos los estudios excepto uno (15), que muestra un mayor número de diagnósticos de esquizofrenia en el subgrupo de otros antipsicóticos. No obstante, únicamente dos estudios (22) (23) aportan resultados estadísticamente significativos en este aspecto y ambos a favor de un predominio de diagnóstico de esquizofrenia en el subgrupo de clozapina.

En contraposición, el diagnóstico de trastorno bipolar en todos los estudios alcanza cifras muy inferiores al de esquizofrenia, abarcando entre el 0 y el 17% de los pacientes dependiendo del estudio. En este aspecto y, nuevamente, únicamente dos estudios (22) (23) ofrecen resultados con significación estadística, mostrando una mayor prevalencia de diagnóstico de trastorno bipolar en el subgrupo de otros antipsicóticos.

Respecto a la respuesta terapéutica, se denota una escasez de artículos que comparen dicha variable cuantitativamente entre ambos subgrupos. Por un lado, si bien cuatro estudios (15) (23) (27) (28) ponen en paralelo el número de pacientes que alcanzan la remisión clínica en el subgrupo de clozapina y en el subgrupo de otros antipsicóticos, en dos de ellos (23) (27) se observa un predominio de remisiones clínicas en este último subgrupo mencionado, pero solamente en uno (23) alcanza resultados estadísticamente significativos. En cambio, solo dos estudios (19) (24) contrastan la resistencia al tratamiento en ambos subgrupos: uno de ellos (24) evidencia una clara mayoría de pacientes resistentes al tratamiento en el grupo de clozapina, pues todos los que integran este subgrupo lo son; mientras que el segundo (19) revela todo lo contrario, con una superioridad de resistencias en el subgrupo de otros antipsicóticos, pero ningún resultado con significación estadística en ambos casos. Cualitativamente, varios estudios (12) (15) (23) (27) (28) señalan tasas de remisión y recuperación funcional significativamente mayores en el subgrupo de clozapina.

Finalmente, los estudios realizados por Doyle y su equipo (20) y Rowntree y sus compañeros (18) señalan que el número medio de ingresos tras el inicio de clozapina se redujo de 6 a 0,9 al año y de 2,3 a 0,3 al año, respectivamente; así como la estancia hospitalaria en este último caso (de 146,9 a 53,2 días).

ARTÍCULO	Total, N	Subgrupos, n (%)	Perdidos CLZ, n (%)	SCZ, n (%)	CR, n (%)	TR, n (%)
Doyle et al. (2017)	171	CLZ: 28 (16,4) NCLZ: 142 (83)	4 (14,3)	CLZ: 23 (82,1) NCLZ: 64 (45,1)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: NE
Rowntree et al. (2020)	339	CLZ: 32 (9,4) NCLZ: 307 (90,6)	1 (3,1)	CLZ: 16 (50) NCLZ: 75 (24,4)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: NE
Tang et al. (2016)	1603	CLZ: 69 (4,3) NCLZ: 1534	NE	CLZ: 60 (87) NCLZ: 1086 (70,8)	CLZ: 13 (18,8) NCLZ: 462 (30,1)	CLZ: NE NCLZ: NE
Moreno-Sancho et al. (2022)	218	CLZ: 35 (16,1) NCLZ: 183 (83,9)	NE	CLZ: 33 (94,3) NCLZ: 118 (64,5)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: 35 (100) NCLZ: 15 (7,1)
Pechuán et al. (2024)	255	CLZ: 20 (7,8) NCLZ: 178 (69,8)	NE	CLZ: 2 (10) NCLZ: 9 (5)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: NE
Leclerc et al. (2021)	147	CLZ: 29 (19,7) NCLZ: 118 (80,3)	NE	CLZ: 29 (100) NCLZ: 67 (56,8)	CLZ: 20 (69) NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: 14 (11,9)
O' Donoghue et al. (2024)	60	CLZ: 36 (60) NCLZ: 24 (40)	NE	CLZ: 31 (86,1) NCLZ: 18 (75)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: NE
Chan et al. (2020)	450	CLZ: 146 (32,4) NCLZ: 304 (67,6)	19 (13)	CLZ: 146 (100) NCLZ: 304 (100)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: 36 (24,7) NCLZ: 157 (51,6)
Tungaraza et al. (2017)	431	CLZ: 33 (7,7) NCLZ: 398 (92,3)	NE	CLZ: 33 (100) NCLZ: 306 (76,9)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: NE
Kahn et al. (2018)	446	CLZ: 28 (6,3) NCLZ: 418 (93,7)	10 (35,7)	CLZ: 18 (64,3) NCLZ: 211 (50,5)	CLZ: 5 (17,9) NCLZ: 282 (67,5)	CLZ: 13 (46,4) NCLZ: NE
Agid et al. (2007)	314	CLZ: 14 (4,5) NCLZ: 123 (39,2)	1 (7,1)	CLZ: 14 (100) NCLZ: 95 (77,2)	CLZ: NE NCLZ: NE	CLZ: NE NCLZ: NE
Lieberman et al. (2003)	164	CLZ: 80 (48,8) NCLZ: 80 (48,8)	12 (15)	CLZ: 42 (52,5) NCLZ: 42 (52,5)	CLZ: 65 (81,3) NCLZ: 63 (78,8)	CLZ: NE NCLZ: NE
Edwards et al. (2011)	48	CLZ: 14 (29,2) NCLZ: 34 (70,8)	NE	CLZ: 11 (78,6) NCLZ: 28 (82,4)	CLZ: 7 (50) NCLZ: 14 (41,2)	CLZ: NE NCLZ: NE

Tabla 3. Características clínicas y de respuesta al tratamiento de los subgrupos tratados con clozapina y otros antipsicóticos en primeros episodios de psicosis.

CLZ: clozapina; NCLZ: no clozapina; NE: no especificado; SCZ: esquizofrenia; CR: remisión clínica; TR: resistencia al tratamiento.

5.5. Efectos secundarios asociados al tratamiento con clozapina

Siete de los artículos incluidos en esta revisión (9) (12) (15) (19) (23) (25) (30) no aportan datos de forma cualitativa ni cuantitativa sobre este aspecto, por lo que la información descrita a continuación se basa en los diez restantes (14) (18) (20) (21) (22) (24) (26) (27) (28) (29). En la **Tabla 4** se recopilan los efectos secundarios más frecuentemente asociados al tratamiento con clozapina de aquellos estudios con datos cuantitativos (14) (18) (20) (21) (22) (26) (27).

En general, se percibe que la gran mayoría de los pacientes en tratamiento con clozapina tienen efectos secundarios. De hecho, en dos estudios (18) (20) se señala que todos los individuos a los que se les prescribió clozapina obtuvieron resultados anormales en, al menos, las áreas de tensión arterial, índice de masa corporal (IMC), glucemia y perfil lipídico.

Los efectos secundarios más frecuentes son la sialorrea (18) (20) (21) (22) (24), la sedación (18) (20) (21) (22) (24) (29) y las alteraciones metabólicas, entre las que destaca la ganancia de peso (18) (20) (22) (24) (27). Uno de estos estudios (22) reporta un incremento estadísticamente significativo en cuanto al IMC y el nivel de triglicéridos en el subgrupo de clozapina respecto a otros antipsicóticos. Sin embargo, otros dos (24) (28) constatan que no se dan diferencias significativas en cuanto al IMC y síndrome metabólico entre la clozapina y la olanzapina o clorpromazina, pero sí en lo referente a la sialorrea; y al comparar la clozapina con otros antipsicóticos distintos a los recién mencionados sí se observa una mayor prevalencia de síndrome metabólico en el subgrupo de clozapina (38,2% frente a 18,7%), así como de sedación, sialorrea, ganancia de peso y estreñimiento a los 10 años de seguimiento (24).

Por orden de frecuencia, siguen otros efectos adversos como estreñimiento (18) (20) (24) y complicaciones cardiovasculares (22) (26). En este segundo grupo, aparecen taquicardia (18) (22), hipertensión arterial (20) (21) (22) y, en una ocasión, miocarditis (26).

Esporádicamente, se observan efectos secundarios menos frecuentes como vértigo ortostático (24), hipotensión ortostática (18) (22), sudoración (18) (28), rigidez (27) y discinesia tardía (14) (27); aunque este último es más frecuente en la clorpromazina que en la clozapina (14). En un estudio (28) se objetiva que los efectos extrapiramidales son mucho menores con el uso de clozapina que con otros antipsicóticos y, adicionalmente, este primer grupo tiene menor riesgo de desarrollar otros efectos adversos como distonía, visión borrosa, xerostomía, tensión muscular, oliguria y acatisia.

Por su parte, la agranulocitosis tiene lugar tan solo en dos estudios (14) (18) y su frecuencia es muy baja, abarcando entre el 1,3% y el 3,1% de los individuos en tratamiento con clozapina. En su defecto, también se evidencia en un par de estudios neutropenia, que llega a ser moderada (25) y en una ocasión grave (18), pero igualmente con una frecuencia escasa, aproximadamente del 3%.

ARTÍCULO	Pacientes con efectos secundarios, n (%)	Ganancia de peso, n (%)	Sialorrea, n (%)	Sedación, n (%)	Estreñimiento, n (%)	Complicaciones cardíacas, n (%)	Agranulocitosis, n (%)
Doyle et al. (2017)	21 (87,5)	13 (54,2)	12 (50)	9 (37,5)	8 (33,3)	NE	0 (0)
Rowntree et al. (2020)	24 (77,4)	10 (32,3)	11 (35,5)	17 (54,8)	5 (16,1)	2 (6,5)	1 (3,1)
Pechuán et al. (2024)	NE	5 (25)	7 (35)	15 (75)	NE	5 (25)	NE
O' Donoghue et al. (2024)	NE	NE	NE	NE	0	1 (2,8)	NE
Kahn et al. (2018)	NE	8 (44,4)	NE	NE	NE	NE	NE
Girgis et al. (2011)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1 (1,3)
Panteleeva et al. (1987)	87 (72,5)	NE	51 (42,5)	48 (40)	NE	33 (27,5)	NE

Tabla 4. Efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento con clozapina.

CLZ: clozapina; NE: no especificado.

5.6. Dosis media, antipsicóticos previos y tiempo hasta clozapina

En cuanto a la dosis media utilizada de clozapina, este dato no se menciona en cinco (9) (19) (23) (24) (30) de los 17 artículos que conforman esta revisión. En base a los datos proporcionados por los otros doce artículos (12) (14) (15) (18) (19) (20) (21) (22) (25) (26) (28) (29), la dosis media de clozapina es 314,4 mg.

En lo referente al número de antipsicóticos previos a la prescripción de clozapina, siete estudios (15) (19) (21) (27) (28) (29) (30) no especifican este dato, por lo que, a partir de los diez artículos restantes (9) (12) (14) (18) (20) (22) (23) (24) (25) (26), el número de antipsicóticos previos utilizados fue 2,8.

Asimismo, en los estudios realizados por Tungaraza y compañía (9) y Doyle y su equipo (20) se indica que 8 (33,3%) y 5 (32,3%) pacientes necesitaron otro antipsicótico además de la clozapina, respectivamente. Del mismo modo, en el trabajo realizado por Rowntree y sus compañeros (18), 10 (15,2%) individuos requirieron un estabilizador del ánimo u otro antipsicótico.

Por último, se referencia al tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento con clozapina en trece artículos (9) (12) (14) (18) (19) (20) (21) (23) (24) (25) (26) (28) (29) y, en función de ello, el tiempo, cuantificado en años, es 1,5.

5.7. Pérdidas durante el seguimiento

De los 17 artículos incluidos, en diez de ellos (9) (15) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (29) (30) no se indica si durante el seguimiento se produjo alguna pérdida entre los participantes en tratamiento con clozapina del estudio. Por otro lado, en uno de ellos (27) no se especifica el motivo y, en los otros siete, las causas eran las siguientes:

En el trabajo de Doyle y su equipo (20) 2 individuos no consiguieron alcanzar la estabilización con clozapina y en otros 2 faltaba una cantidad significativa de datos, resultando en 4 (14,3%) pérdidas.

En el estudio realizado por Rowntree y compañía (18) solo 1 (3,1%) paciente fue excluido del análisis por presentar resultados atípicos en cuanto a días de hospitalización y duración de estancia.

Chan y sus compañeros (19) sufrieron un total de 19 (13%) pérdidas en el análisis posterior a consecuencia de la interrupción temprana de clozapina en 14 (9,6%) casos y por dosis insuficiente de la misma a pesar de la persistencia de síntomas positivos en otros 5 (3,4%). Lo mismo ocurrió en el estudio de Agid y compañía (12), donde 1 (7,1%) individuo dejó de tomar clozapina debido a la monitorización hematológica semanal.

En el estudio llevado a cabo por Girgis y su equipo (14) un total de 17 (21,3%) individuos abandonaron el estudio, de los cuales 6 (7,5%) retiraron su consentimiento, 1 (1,3%) abandonó por los efectos adversos, 2 (2,5%) por muerte, 7 (8,8%) por pérdida del seguimiento y 1 (1,3%) por fuga del hospital.

Finalmente, en el estudio de Lieberman y sus compañeros (28) las pérdidas fueron causadas por 12 (15%) pacientes que retiraron su consentimiento, 2 (2,5%) de los mismos a consecuencia de efectos adversos.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

6.1. Resumen de los resultados obtenidos

Revisamos 17 estudios que comparaban las características socio-demográficas, clínicas y de respuesta terapéutica entre la clozapina y otros antipsicóticos en el contexto de pacientes con primeros episodios de psicosis, incluyendo dosis media, número de antipsicóticos previos y tiempo hasta la prescripción de la clozapina, así como los efectos secundarios asociados a esta. Nuestra revisión encontró diferencias en cuanto a que los individuos tratados con clozapina son, en mayor proporción, varones, con un comienzo más temprano de psicosis, diagnosticados de esquizofrenia, solteros, viven solos y desempleados. Sin embargo, bien por falta de estudios que traten estos temas y/o resultados variables, no hay evidencia concluyente sobre una posible relación entre el tratamiento con clozapina, consumo de sustancias, número medio de ingresos y estancia hospitalaria.

Adicionalmente, la clozapina parece asociarse directamente con mayores tasas de remisión, recuperación funcional y efectos secundarios como la sialorrea, sedación y alteraciones metabólicas. Por otro lado, la dosis media de clozapina es 314,4mg, el número de antipsicóticos previos es 2,8 y el tiempo hasta la prescripción de este fármaco es 1,5 años.

6.2. Comparación con investigaciones existentes

Mientras que las características estudiadas en esta revisión comparan la clozapina con otros antipsicóticos, en términos clínicos la evidencia actual sugiere que una prescripción temprana de este primer fármaco desempeña un papel crucial en el pronóstico de los pacientes con primeros episodios de psicosis. En muchos estudios de esta revisión las tasas de remisión y recuperación funcional con clozapina mejoraron y la evidencia actual sustenta esa idea; tal y como describen Muñoz-Manchado y su equipo (31), el inicio temprano de tratamiento con clozapina (en los 3 primeros años tras del primer episodio de psicosis) promueve la remisión funcional y reducción de la sintomatología negativa, aunque otros estudios describen reducción de la positiva (32), generando cierta incertidumbre al respecto a día de hoy. Esta misma idea sugieren Chan y compañía (19) al afirmar que el retraso en la prescripción de clozapina disminuye la probabilidad de respuesta a la misma.

Por otro lado, Gale-Grant y colaboradores (33) resaltan que más de la mitad de los pacientes con primer episodio de psicosis será diagnosticado de esquizofrenia y una minoría de trastorno bipolar, que se corresponde con lo obtenido en esta revisión; si bien varios de los estudios incluidos usaron muestras de pacientes exclusivamente diagnosticados previamente de esquizofrenia y, por ende, conforman el total de la muestra.

En términos socio-demográficos, la mayoría de estudios demuestran que ser varón es un factor predisponente para ser prescrito clozapina. Ferrara y sus compañeros (34) respaldan esta idea, concienciando sobre la barrera de sexos existente en la práctica clínica.

Del mismo modo, una edad de inicio de psicosis temprana incrementa la probabilidad de ser prescrito clozapina (23), como destacan Kim y colaboradores en su estudio (35), en comparación a grupos de juventud tardía o mediana edad. Igualmente, el desempleo, ser soltero y vivir solo se asocian con un menor tiempo de inicio de clozapina (23). Además, a pesar de que en nuestra revisión no hubiera datos cuantitativos concluyentes, cualitativamente la evidencia actual sugiere que un menor nivel educacional predispone al uso de clozapina (24).

En gran parte de guías clínicas la dosis estándar de clozapina se comprende entre 200mg y 400mg (36) y el momento recomendado de inicio de su prescripción es tras dos ensayos con antipsicóticos a dosis y duración adecuadas. No obstante, en la práctica clínica habitual esto cambia, pues existe un retraso en su prescripción aproximadamente de 4 años, donde muchos pacientes son tratados con polifarmacia y reciben dosis más altas (37), contradiciendo las recomendaciones de dichas guías clínicas.

En esta revisión el valor obtenido de dosis media es 314,4mg, concordante con la dosis estándar recomendada. En contra, el número de antipsicóticos previos a la clozapina alcanzado es 2,8, ligeramente superior a lo que describen las guías clínicas, pero al mismo tiempo inferior a lo que ocurre en la práctica clínica actual, donde este fármaco se usa menos frecuentemente y más tarde (38). La justificación para esta cifra obtenida es que varios de los estudios incluidos son de programas de intervención temprana en psicosis o ensayos donde se usa la clozapina como primera opción terapéutica en pacientes no expuestos a antipsicóticos previamente, que disminuyen notoriamente la media alcanzada. Por este mismo motivo, el tiempo medio hasta la prescripción de clozapina en esta revisión (1,5 años) es igualmente inferior al de la práctica clínica habitual.

Por último, Bioque y sus compañeros (39) destacan que los efectos secundarios son el principal motivo del cese del tratamiento con clozapina, a diferencia de lo que sucede en los artículos incluidos, donde ello representa una minoría de las pérdidas. Al contrario de lo esperado, la agranulocitosis es un efecto adverso relativamente infrecuente que, aunque representa una dificultad relevante en el uso de este fármaco, se ha descrito tan solo en aproximadamente el 0,8% de los pacientes tratados con clozapina (40). Sin embargo, el porcentaje de agranulocitosis dentro del subgrupo de clozapina analizado en esta revisión excede ligeramente esta cifra. El principal motivo es que en la mayoría de los estudios no se hace referencia a la agranulocitosis dentro de los efectos secundarios asociados a clozapina, pudiendo interpretarse como una ausencia de casos. En cambio, hay estudios que describen neutropenias leves mantenidas durante largos periodos de tiempo (18) (25), que con controles analíticos mensuales no obligan a retirar el fármaco.

6.3. Limitaciones

Dentro de lo esperable, la principal limitación de esta revisión es el número relativamente bajo de estudios que hicieran uso de la clozapina como tratamiento de primera elección y lo comparase con otros antipsicóticos en primeros episodios de psicosis (n=17). Pese a intentar ampliar los criterios de búsqueda, se infiere la necesidad de realizar mayor investigación en este ámbito. Además, la mitad de los artículos incluidos pueden considerarse antiguos, pues sus años de publicación son previos a 2017.

Por otro lado, el tamaño de la muestra presente en los estudios constituye otra importante limitación. Si bien, en general, los artículos incluidos ofrecen un tamaño muestral total de entre 30 y 450 pacientes (descontando uno con 1603), la mayoría presenta una proporción significativamente menor de individuos tratados con clozapina con respecto al resto de antipsicóticos; representando, de media, el 28,6% de la muestra. Asimismo, varios estudios reconocen que los resultados se ven afectados por tales tamaños muestrales, particularmente en cuanto a respuesta terapéutica y efectos secundarios se trata. Por ello, es necesario muestras de mayor tamaño para mejorar la fiabilidad de los resultados.

Por otro lado, factores como el consumo de tóxicos no son recogidos en muchos de los artículos, por lo que no se lograron obtener conclusiones firmes sobre este tema, ni tampoco contemplarlo como posible factor de confusión, considerando el impacto demostrado de las sustancias tóxicas sobre el desarrollo de la psicosis. Del mismo modo, otras variables de interés como la respuesta terapéutica de forma cuantitativa, el número medio de ingresos y la estancia hospitalaria tampoco fueron recogidos en muchos estudios.

Finalmente, cabe señalar que el sesgo de publicación constituye una limitación inherente a las revisiones sistemáticas y metaanálisis (41). La preferencia de publicar solamente resultados estadísticamente o clínicamente significativos podría afectar a los hallazgos disponibles en la literatura. Por ello, los resultados de este estudio deben ser interpretados con precaución.

6.4. Perspectivas de futuro

Actualmente, existen pocos estudios que utilicen la clozapina de primera elección en primeros episodios de psicosis y hay evidencia de que un retraso en la prescripción de clozapina disminuye la probabilidad de respuesta a la misma. Asimismo, es un hecho que la baja utilización de la clozapina se debe tanto a las preocupaciones de los clínicos como de los pacientes por los efectos secundarios, que resulta de las dudas generadas por la falta de conocimientos sobre este fármaco.

Por ello, los futuros estudios deberían enfocarse en investigar en mayor profundidad tanto la eficacia del tratamiento con clozapina como la evolución de la enfermedad en pacientes no expuestos previamente a antipsicóticos, en lugar de reservar su prescripción únicamente para casos resistentes, puesto que su importancia radica en las implicaciones que podría tener para el desarrollo de estrategias terapéuticas, así como la detección precoz de pacientes respondedores y el abordaje de las dudas sobre este fármaco.

6.5. Conclusiones

Hemos analizado 17 estudios donde se compara la clozapina con otros antipsicóticos en primeros episodios de psicosis. De todos los factores estudiados, la edad más joven, el sexo masculino, el diagnóstico de esquizofrenia, el desempleo, vivir solo, ser soltero y un menor nivel educacional se identifican como predictores claves en el uso de clozapina. Además, la clozapina se asocia con mayores tasas de remisión clínica y recuperación funcional, así como con efectos secundarios como sialorrea, sedación y alteraciones metabólicas, pero no tanto con agranulocitosis.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Mon MA, Vidal C, Ortuño F. Actualización clínica de la psicosis. Vol. 12, Medicine. Pamplona; 2019.
2. Llovera NF, Ramos PRG, Ballesteros AA. Psychosis. Medicine (Spain). 2015 Sep 1;11(85):5086–97.
3. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2015 Nov 12;1.
4. Perälä J, Suvisaari J, Samuli J, Saarni I, Kuoppasalmi K, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. Vol. 64, Arch Gen Psychiatry. 2007.
5. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. Vol. 134, Journal of Affective Disorders. 2011. p. 1–13.
6. Drosos P, Brønnick K, Joa I, Johannessen JO, Johnsen E, Kroken RA, et al. One-Year Outcome and Adherence to Pharmacological Guidelines in First-Episode Schizophrenia: Results from a Consecutive Cohort Study. J Clin Psychopharmacol. 2020 Nov 1;40(6):534–40.
7. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. A Pharmacovigilance Study in First Episode of Psychosis: Psychopharmacological Interventions and Safety Profiles in the PEPs Project. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016 Apr 1;19(4).
8. Álvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the second episode: A systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. Vol. 37, Schizophrenia Bulletin. 2011. p. 619–30.
9. Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, Turner E, Mayaki S, Nandhra HS, et al. Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. Ther Adv Psychopharmacol. 2017 Mar 1;7(3):103–11.
10. Thien K, Bowtell M, Eaton S, Bardell-Williams M, Downey L, Ratheesh A, et al. Clozapine use in early psychosis. Schizophr Res. 2018 Sep 1;199:374–9.
11. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. American Journal of Psychiatry. 2017 Mar 1;174(3):216–29.

12. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Aug;27(4):369–73.
13. Gören JL, Meterko M, Williams S, Young GJ, Baker E, Chou CH, et al. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2013 Jun 1;64(6):527–33.
14. Girgis RR, Phillips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naïve, first-episode schizophrenia: 9-Year outcomes of a randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*. 2011 Oct;199(4):281–8.
15. Edwards J, Cocks J, Burnett P, Maud D, Wong L, Yuen HP, et al. Randomized Controlled Trial of Clozapine and CBT for First-Episode Psychosis with Enduring Positive Symptoms: A Pilot Study. *Schizophr Res Treatment*. 2011;2011:1–8.
16. Stephens P. A Review of Clozapine: An Antipsychotic for Treatment-Resistant Schizophrenia. 1990 Jul.
17. Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, Sommer IEC, Leucht S, Kahn RS, et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Oct 1;138(4):281–8.
18. Rowntree R, Murray S, Fanning F, Keating D, Szigeti A, Doyle R, et al. Clozapine use – has practice changed? *Journal of Psychopharmacology*. 2020 May 1;34(5):567–73.
19. Chan SKW, Chan HYV, Honer WG, Bastiampillai T, Suen YN, Yeung WS, et al. Predictors of Treatment-Resistant and Clozapine-Resistant Schizophrenia: A 12-Year Follow-up Study of First-Episode Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Schizophr Bull*. 2021 Mar 1;47(2):485–94.
20. Doyle R, Behan C, O’Keeffe D, Masterson S, Kinsella A, Kelly A, et al. Clozapine Use in a Cohort of First-Episode Psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2017 Oct 1;37(5):512–7.
21. Panteleeva GP, Kovskaya MYT, Belyaev BS, Minsker EI, Vynar O, Ceskova E, et al. Clozapine in the Treatment of Schizophrenic Patients: An International Multicenter Trial. Vol. 10, *CLINICAL THERAPEUTICS*. 1987.
22. Pechuán E, Toll A, Bergé D, Legido T, Martínez-Sadurní L, Trabsa A, et al. Clozapine use in the first two years after first-episode psychosis in a real-world clinical sample. *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*. 2024.
23. Tang C, Subramaniam M, Ng BT, Abidin E, Poon LY, Verma SK. Clozapine use in first-episode psychosis: The Singapore early psychosis intervention programme (EPIP) perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2016 Nov 1;77(11):e1447–53.

24. Moreno-Sancho L, Juncal-Ruiz M, Vázquez-Bourgon J, Ortiz-Garcia de la Foz V, Mayoral-van Son J, Tordesillas-Gutierrez D, et al. Naturalistic study on the use of clozapine in the early phases of non-affective psychosis: A 10-year follow-up study in the PAFIP-10 cohort. *J Psychiatr Res*. 2022 Sep 1;153:292–9.
25. Leclerc LD, Demers MF, Bardell A, Bilodeau I, Williams R, Tibbo P, et al. A Chart Audit Study of Clozapine Utilization in Early Psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 May 1;41(3):275–80.
26. O'Donoghue B, Mora L, Bismark M, Thompson A, McGorry P. Identifying and managing treatment resistance early with the integration of a clozapine clinic within an early intervention for psychosis service. *Early Interv Psychiatry*. 2024 Jan 1.
27. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *Lancet Psychiatry*. 2018 Oct 1;5(10):797–807.
28. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: A 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):995–1003.
29. Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T, Aragües M, Ovejero S, Del Alamo C, et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: Results after one year. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1–3):156–61.
30. Zhang C, Chen MJ, Wu GJ, Wang ZW, Rao SZ, Zhang Y, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs for 24-month maintenance treatment in first-episode schizophrenia: Evidence from a community-based “real-world” study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2016 Nov 1;77(11):e1460–6.
31. Muñoz-Manchado LI, Perez-Revuelta JI, Banerjee A, Galindo-Guarin L, Bernardo M, González-Saiz F, et al. Influence of time to clozapine prescription on the clinical outcome. *Schizophr Res*. 2024 Jun 1;268:189–92.
32. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis . *British Journal of Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385–92.
33. Gale-Grant O, Dazzan P, Lappin JM, Donoghue K, Reininghaus U, Croudace T, et al. Diagnostic stability and outcome after first episode psychosis. *Journal of Mental Health*. 2021;30(1):104–12.
34. Ferrara M, Domenicano I, Bellagamba A, Zaffarami G, Benini L, Sorio C, et al. Sex differences in clozapine prescription: Results from an Italian 30-year health records registry. *J Psychiatr Res*. 2025 May 1.

35. Kim JS, Park CM, Choi JA, Park E, Tchoe HJ, Choi M, et al. The association between season of birth, age at onset, and clozapine use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Nov 1;136(5):445–54.
36. Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
37. Tohen M. Author's reply. Vol. 202, *British Journal of Psychiatry*. 2013. p. 153–4.
38. Vera I. Clozapine as treatment of first choice in first psychotic episodes. What do we know? 2012.
39. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. A Pharmacovigilance Study in First Episode of Psychosis: Psychopharmacological Interventions and Safety Profiles in the PEPs Project. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016 Apr 1;19(4).
40. Mijovic A, Maccabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Aug;(99):2477–82. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg178.
41. Dalton JE, Bolen SD, Mascha EJ. Publication Bias: The Elephant in the Review. Vol. 123, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 812–3.

8. AGRADECIMIENTOS

“Embrace your dreams. If you want to be a hero, you need to have dreams”

– Zack Fair, *Crisis Core: Final Fantasy VII*.

A mis padres, Eduardo y Susana, por vuestro sacrificio y apoyo incondicional. A mi mejor amigo peludo, Zar, por cada paseo que me permitió respirar y seguir.

Y a mis amigos de dentro y fuera de la carrera, por compartir conmigo risas, llantos, aficiones y mil aventuras interminables.