



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Lermandá S., Víctor; Holmgren G., Dagmar; Fuentes L., Cristóbal; Guerra R., David

Uso de clozapina en trastorno bipolar refractario

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 48, núm. 4, diciembre-, 2010, pp. 335-343

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527722008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Uso de clozapina en trastorno bipolar refractario

Clozapine in refractory bipolar disorder

Víctor Lermandá S.¹, Dagmar Holmgren G.²,
Cristóbal Fuentes L.³ y David Guerra R.³

Background: The combination of multiple agents including lithium, mood stabilizers and antipsychotics, represents the most commonly strategy in bipolar disorder treatment. Lack of response, breakthrough episodes during adequate maintenance treatment, functional impairment, including re-hospitalization, suicide attempts and intolerance of medication are considered clinical inclusion criteria for treatment resistance in bipolar disorder. In bipolar disorder, Clozapine as mono-therapy or in combination treatment, remains as a efficacious second line agent, with few clinical data available, mainly including short observational periods, small samples and uncontrolled trials. **Methods:** We analyze retrospectively clinical data about five female bipolar refractory patients who were under combined treatment including atypical antipsychotics. Due to this combined first line treatment resistance, Clozapine was indicated as an add-on agent. Equivalent analysis periods were established for each patient, previous and under Clozapine use. These periods extends from 8 months to 5 years and 2 months. **Results:** Clozapine average daily dose was 260 mgs. No adverse effects were noticed. Total hospitalization days decrease from 979 days to 118 days and suicide attempts decrease from 14 episodes in pre Clozapine period to 1 episode in the Clozapine treatment period. No re-hospitalization neither self harm attempts with Clozapine add on treatment were reported in 3 patients. **Conclusion:** Clozapine efficacy, in treatment resistance bipolar patients, should be considered as a second line option in combination therapy with insufficient response. Therapeutic benefits of Clozapine may include potential decrease of self harm conduct in bipolar patients as in schizophrenia and schizoaffective disorder.

Key words: bipolar (bipolar), refractory (refractariedad), Clozapine (Clozapina).

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (4): 335-343

Introducción

En los últimos cuarenta años el concepto de la enfermedad bipolar ha sido una de las áreas de atención preferente para la Psiquiatría.

Su investigación clínica ha llevado a importantes reformulaciones en cuanto a sus perspectivas epidemiológicas, sus características clínicas, evolución y tratamiento. Hacia fines de la década de los años 80, utilizando criterios diagnósticos DSM III, para

Recibido: 5/08/2010

Aceptado: 24/09/2010

No hubo organizaciones o fuentes de apoyo financiero involucradas en el desarrollo del estudio.

¹ Profesor asistente, Departamento de Psiquiatría, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar.

² Servicio de Psiquiatría, Hospital Naval "A. Nef", Viña del Mar.

³ Ayudante alumno Departamento de Psiquiatría, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar.

el Trastorno Bipolar, se estimaba una prevalencia del 0,8 al 1,2%, según estudios en población de los Estados Unidos, como el Epidemiological Catchmen Area Study del NIMH¹. Valores similares fueron reportados en estudios multi-nacionales que informaron prevalencias para el Trastorno Bipolar de 0,3% (Taiwan) a 1,5% (Nueva Zelanda)².

Desde finales de los años noventa, para el Trastorno Bipolar se considera una prevalencia de vida mayor. Según la rigurosidad de los criterios de inclusión que se apliquen al diagnóstico de este trastorno afectivo, su prevalencia alcanzaría al 5 a 6% en población general³. Con la incorporación del concepto de espectro bipolar, hoy se considerarían como bipolares tipo II al menos al 30-40% de cuadros inicialmente considerados como depresiones monopolares. En el concepto de "espectro" se describen aparte de los subtipos I y II, ocho subtipos de trastornos bipolares que incluyen cuadros afectivos de presentación física con características hipomaníacas, hipertímicas y depresivas. En el 20% de la población habría algún temperamento afectivo predominante, el cual se consideraría una manifestación subsindromática y en el cual subyacería el potencial para el desarrollo de trastornos afectivos mayores^{4,5}. Respecto a las características clínicas del Trastorno Bipolar, la antigua distinción que señalaba que la enfermedad maníaco depresiva se acompañaba de una restitución *ad integrum*, a diferencia de la esquizofrenia, ha sido reemplazada por la consistente evidencia de compromiso neurocognitivo en el trastorno bipolar que más bien tiene la condición de ser un trastorno crónico, progresivo e incapacitante en un grado variable⁶. Respecto a la farmacoterapia del Trastorno Bipolar, se aprueban nuevos estabilizadores del ánimo y se incorporan a la primera línea de tratamiento fármacos antipsicóticos atípicos⁷⁻⁹.

En los trastornos afectivos bipolares actualmente no obstante el uso combinado de estabilizadores del ánimo, Carbonato de Litio y neurolépticos atípicos, sigue siendo un desafío para el clínico, el paciente bipolar que se muestra refractario a este tratamiento convencional combinado.

La asociación de varios agentes terapéuticos, claramente se impone en la práctica clínica sobre la

monoterapia. En bipolares I menos del 10% de los pacientes en fases agudas maníacas, recibe monoterapia. En promedio los pacientes reciben tres fármacos, siendo la poli farmacia una constante en el tratamiento del trastorno bipolar

Los criterios frente a la falta de respuesta o respuesta insuficiente al tratamiento, están sustentados más en la experiencia clínica que la evidencia publicada. En general la respuesta insuficiente debe determinarse a lo menos dos semanas después de instalarse un nuevo tratamiento. Si no hay respuesta o esta es parcial, el clínico deberá decidir sobre continuar o discontinuar el tratamiento, reemplazar o agregar otro fármaco.

Respecto al concepto de refractariedad y su aplicación al diagnóstico de trastorno bipolar se mencionan diversos criterios y en general esta se establece en función de la intolerancia al tratamiento en curso y la respuesta insuficiente.

En el trastorno bipolar, la resistencia al tratamiento se ha definido como la persistencia de síntomas a pesar de tratamiento adecuado y simultáneo con dos estabilizadores del ánimo en rango terapéutico habitual. Si hay presencia de síntomas psicóticos se requiere además que no haya habido respuesta a un anti psicótico típico. La intolerancia a la medicación también ha sido utilizada como criterio de tratamiento refractario o resistente. La utilización de Clozapina, ha sido mencionada como eficaz en cuadros refractarios distintos de la esquizofrenia que incluyen al trastorno bipolar desde hace más de 15 años. La mayoría de estos estudios son no controlados, retrospectivos y series de casos¹⁰⁻¹².

En la interpretación de resultados en estos estudios, surgen varias dificultades, la primera de ellas radica en la diversidad de diagnósticos de los pacientes considerados en las diversas series. Frequentemente el uso de Clozapina en enfermedades refractarias incluye esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar. Si bien en todos estos estudios los resultados son satisfactorios, los análisis globales no permiten discriminar la utilidad específica de Clozapina en el trastorno bipolar. Una segunda dificultad surge de si el uso de Clozapina se considera como monoterapia o como Add

On en asociación a otros fármacos. Estudios en manía psicótica refractaria evalúan positivamente Clozapina como monoterapia¹³.

Aún siendo algunos resultados informados en monoterapia auspiciosos, también se ha informado efectividad de su uso en asociación a otros agentes, como benzodiazepinas, estabilizadores del ánimo, litio, terapia electro convulsiva y otros neurolépticos¹². En la práctica clínica lo más probable es que se plantee el uso de Clozapina como estrategia de potenciación del tratamiento asociado a otros fármacos.

En la literatura son escasos los estudios prospectivos controlados sobre el uso de Clozapina, específicamente en el trastorno bipolar. La duración del período de observación, en general se limita a plazos breves, muchos de los cuales comprenden 6 meses o menos, siendo escasas las observaciones por períodos prolongados (Tabla 1).

Desde otra perspectiva la utilidad demostrada por Clozapina en la prevención de la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo abren una interesante perspectiva respecto a que este beneficio terapéutico también pudiera extenderse a pacientes bipolares en quienes la conducta auto lesiva no muestre suficiente control mediante la terapia convencional¹⁴.

La guía clínica sobre trastorno bipolar de la asociación psiquiátrica americana versión 2002, actualmente en vísperas de actualización, conside-

ra a Clozapina como un agente anti psicótico que podría ser muy efectivo en la enfermedad bipolar refractaria. Anotaciones complementarias a esta guía, publicadas el año 2005 agregan advertencia respecto al síndrome metabólico que puede asociarse al uso de Clozapina^{8,15}.

La guía clínica de tratamiento de trastorno bipolar, más reciente publicada por la Federación mundial de sociedades de psiquiatría biológica, con la actualización el año 2009, considera a Clozapina entre los anti psicóticos atípicos que muestran evidencia de eficacia anti maníaca pero en los cuales aún no se ha aprobado su uso en esta indicación. Clozapina se considera como un último recurso farmacológico en el tratamiento de los pacientes bipolares refractarios. En el tratamiento de mantención del trastorno bipolar, el uso de Clozapina en casos refractarios se reporta desde hace más de tres décadas. Ha mostrado en series, en general pequeñas, eficacia tanto en el tratamiento agudo como en el tratamiento de mantención. La evidencia publicada para el uso profiláctico de Clozapina en el trastorno bipolar I es limitada y está calificada como nivel C⁹.

Se describe Manía refractaria en términos de respuesta insuficiente al tratamiento combinado que considera el uso de por lo menos 6 semanas de Litio en rango terapéutico asociado a un antipsicótico atípico, equivalente a 500 mg de clorpromazina diarios¹³.

Tabla 1.

Estudio	Control	Prosp./Retrosp	Uso Clozapina	N	Duración
McElroy SL (1991)	No	Retrospectivo	Monoterapia	14	6 semanas
Ciapparelli A (2003)	No	Prospectivo	Monoterapia	37	4 años ⁽¹⁾
Suppes T (2002)	Sí	Prospectivo	Add On	26	1 año
Fehr BS (2005)	No	Prospectivo	Add On	9	1 año
Hummel B (2002)	No	Prospectivo	Add On	2	6 meses
Kant R (2004)	No	Retrospectivo	Monoterapia	7	4 meses
Chang JS (2006)	No	Retrospectivo	Add On	51	6 meses
Calabrese JR (1996)	No	Prospectivo	Monoterapia	10	13 semanas
Green AI (2000)	No	Prospectivo	Monoterapia	22	12 semanas

⁽¹⁾Sólo el 37.8% de los pacientes completó el período de observación.

La eficacia anti maníaca de Clozapina, en términos de la calidad de la evidencia disponible, se cataloga como C-1, que corresponde a que la evidencia está basada en estudios abiertos y no controlados. Clozapina también se considera de opción en los pacientes refractarios con ciclos rápidos indicación en la cual el nivel de evidencia actual es más bajo y corresponde a categoría D⁹.

Aunque para el Trastorno Bipolar no existe una definición global de consenso respecto a refractariedad, la resistencia al tratamiento se establecería en consideración a la falta de respuesta, irrupción de nuevos episodios y discapacidad funcional. Son condiciones necesarias para establecer resistencia al tratamiento la existencia de una fase clínicamente especificada, un tratamiento combinado apropiado y contar con adherencia del paciente. Por otra parte, al hablar de resistencia al tratamiento, se deben excluir de manera absoluta el uso de Antidepresivos, por su efecto desestabilizador en el paciente Bipolar. Otra condición que debe excluirse es el abandono e interrupción del tratamiento. Y en forma relativa se considera como parte de la refractariedad la intolerancia a la medicación¹⁶.

Si bien la falta de respuesta al tratamiento puede objetivarse en el caso de la manía, utilizando el criterio de reducción menor al 50% en la escala YMRS, en el caso de fases depresivas, mixtas, ciclos rápidos la acreditación de la falta de respuesta es fundamentalmente clínica.

La discapacidad funcional del paciente bipolar también es considerada como criterio de refractariedad. Incluye la interferencia significativa, persistente o en curso de agravación en el funcionamiento familiar, social o laboral, a pesar de un tratamiento combinado adecuado. La necesidad de re hospitalización frecuente también es un indicar de esta discapacidad funcional, y puede ser utilizada como criterio de refractariedad. El aspecto más dramático tanto para el paciente como su entorno, que guarda relación con la discapacidad funcional en los pacientes bipolares, deriva de la recurrencia de la conducta auto lesiva a pesar del tratamiento indicado.

Clozapina ha mostrado eficacia en la reducción de síntomas psicóticos, en los síntomas de la

disfunción neurocognitiva en la Esquizofrenia y frente a trastornos del ánimo con y sin síntomas psicóticos asociados². Desde el punto de vista de su seguridad, Clozapina tiene un riesgo entre 0,5 a 2% de desarrollar agranulocitosis, lo cual determina el control hematológico del paciente en forma rigurosa para mantener su medicación. Clozapina también puede aumentar el riesgo de convulsiones, especialmente a dosis altas. Otras posibles reacciones adversas a este fármaco son Miocarditis, aumento de peso y riesgo cardio-metabólico⁷.

Material y Método

En el servicio de Psiquiatría del Hospital Naval Almte. "A. Nef" se registra en 1997, el primer caso de uso de Clozapina en una paciente con Trastorno Bipolar refractario a tratamiento convencional combinado. Se revisa la indicación del uso de Clozapina en este diagnóstico hasta Octubre del año 2009, encontrándose un total de 5 pacientes de sexo femenino, de quienes se analiza antecedentes demográficos y clínicos mediante la revisión de fichas clínicas. Las pacientes cumplen con criterios DSM IV de trastorno Bipolar I y II, y fueron tratadas previo al uso de Clozapina, con tratamiento combinado, que incluyó Litio, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos. Por refractariedad a este tratamiento convencional combinado se incluyó Clozapina como anti psicótico atípico add-on. Se revisa el historial de la farmacoterapia en estas pacientes, dosis de Clozapina, el número y duración de las hospitalizaciones antes y después de agregar Clozapina, la presencia de eventos auto lesivos pre y post Clozapina, antecedentes de Terapia Electro convulsiva y presencia de efectos adversos al medicamento. Dos pacientes presentan índices de masa corporal en 30 y 31,5 el antecedente de Síndrome Metabólico, con perímetros de cintura abdominal de 102 y 108 cm, elevación de triglicéridos sobre 150 mg/dl, y colesterol HDL menor a 50 mg/dl, en un caso un año y en el otro seis meses antes de la instalación de Clozapina.

Para evaluar la respuesta clínica de Clozapina se establecen intervalos de igual extensión para los

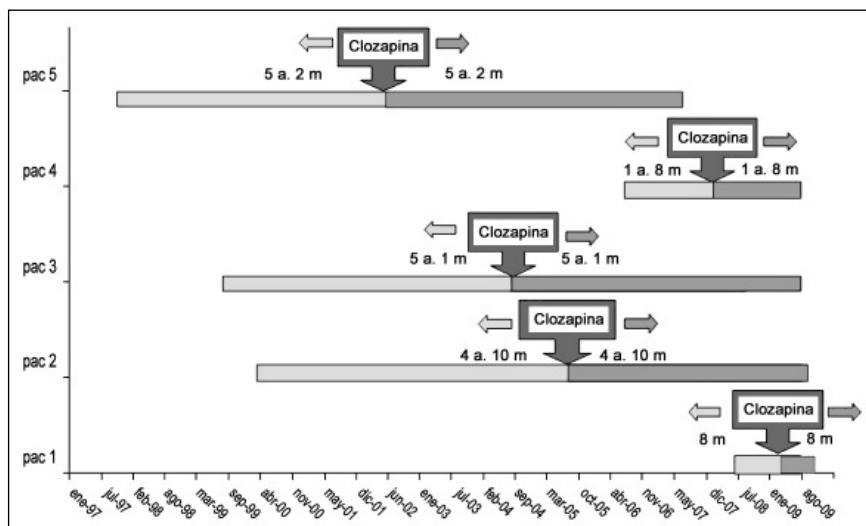


Figura 1. Períodos de observación.

períodos de comparación antes y después de su instalación; el menor tiempo de observación fue de 8 meses, y el mayor de 5 años y 2 meses. Una paciente fallece en Septiembre del año 2007 por causas no relacionadas a su tratamiento ni al diagnóstico psiquiátrico (Figura 1).

Los efectos clínicos de la adición de Clozapina en el tratamiento de estas pacientes, se valoran mediante la evaluación del patrón de recurrencia de las hospitalizaciones y los eventos auto lesivos. Siendo una muestra reducida se utiliza la prueba de Wilkoxon Rank Sum Test para comparar los períodos de observación pre y post Clozapina.

Resultados

Todas las pacientes en su evolución recibieron tratamiento combinado que incluyó Litio, 2 estabilizadores del ánimo y antipsicóticos. Previo a la decisión del uso de Clozapina, la indicación de antipsicóticos incluyó para todas las pacientes agentes de 2^a o 3^a generación, como Olanzapina, Quetiapina, Risperidona y/o Aripripazol. Al momento de iniciar el tratamiento con Clozapina, 3 pacientes se encuentran en edades entre 22 y 23 años, habiendo iniciado su trastorno afectivo entre los 15 y 19 años con 1 a 3 años de evolución previo al diagnóstico de Trastorno Bipolar. Las otras 2 pacientes inician tratamiento con Clozapina a los 54 y 58 años,

habiéndose iniciado su cuadro afectivo a los 21 y 30 años y respectivamente con 11 y 27 años de evolución previa al diagnóstico de Trastorno Bipolar. Cuatro de las pacientes tenían el antecedente previo a la utilización de Clozapina, de haber recibido Terapia Electro convulsiva, tres de las pacientes en dos oportunidades, en la paciente restante, una sola serie. La dosis promedio de Clozapina en las pacientes fue de 260 mg por día, siendo la dosis menor de 200 mg por día y la mayor de 325 mg por día (Tabla 2).

Durante los períodos de observación, no se agregaron nuevos casos a las dos pacientes que figuraban con Síndrome Metabólico, previo a la utilización de Clozapina. En una de estas pacientes se observó mejoría en sus parámetros de perfil lipídico y reducción parcial del perímetro de cintura abdominal. Ninguna paciente presentó alarma por complicaciones hematológicas.

En el período de tratamiento con Clozapina, en las 5 pacientes, se observa una disminución de las re hospitalizaciones de un total de 979 días en el período pre Clozapina a 118 días en el período post Clozapina ($p = 0,008$) (Figura 2).

Previo a la incorporación de Clozapina, de las 5 pacientes 4 presentaron un total de 14 eventos auto lesivo. Después de agregar Clozapina al tratamiento, sólo se registró un evento auto lesivo ($p = 0,033$) (Figura 3).

Tabla 2

	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5 ⁽¹⁾
Inicio enfermedad	30 a	19 a	15 a	14 a	21 a
Diagnóstico	57 a	19 a	18 a	15 a	32 a
Inicio clozapina	58 a	23 a	22 a	23 a	54 a
Uso previo antipsicóticos atípicos	Olanzapina	Olanzapina Quetiapina	Risperidona Olanzapina	Olanzapina Aripiprazol Quetiapina	Olanzapina Risperidona
TEC	Feb./06 Dic./08	Jul./04 Nov./04	Sep./03 Ago./04	No	Abr./02
Fase previa a clozapina	Depresiva	Mixta	Depresiva	Mixta	Mixta
Períodos de comparación pre y post clozapina	8 meses	4 años 10 meses	5 años 1 mes	1 año 8 meses	5 años 2 meses
clozapina dosis/día	200 mg	200 mg	325 mg	325 mg	250 mg
Días hospitalización pre clozapina	132	284	354	112	97
Días hospitalización post clozapina	17	0	101	0	0
Episodios autolesivos pre clozapina	0	1	7	3	3
Episodios autolesivos post clozapina	0	0	1	0	0

⁽¹⁾Paciente fallece en Septiembre 2007 por causas no relacionadas al diagnóstico psiquiátrico ni su tratamiento.

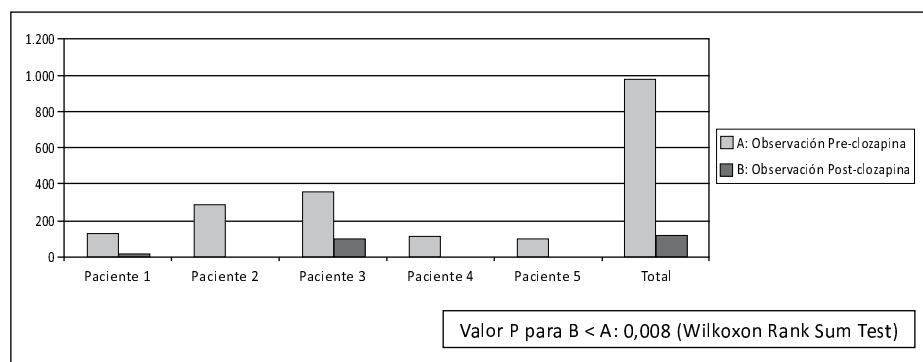


Figura 2. Días de hospitalización pre y post clozapina.

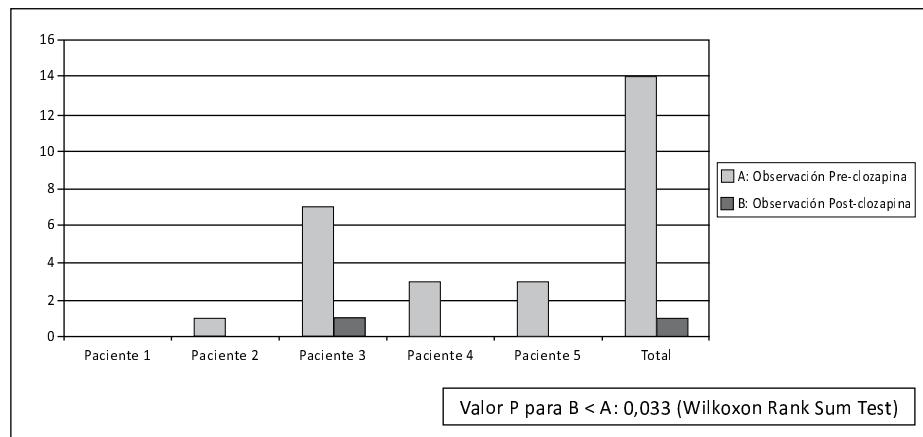


Figura 3. Episodios autolesivos pre y post clozapina.

A Octubre del año 2009, 4 pacientes se encuentran con su tratamiento de Clozapina en curso, a excepción de la paciente que falleció en Septiembre del año 2007.

Discusión

En esta revisión de cinco casos de pacientes bipolares refractarias al tratamiento convencional combinado, la utilización de Clozapina mostró desde el punto de vista clínico, efectividad como tratamiento de mantención, buena tolerancia y adherencia de las pacientes a su tratamiento.

En los casos reportados la refractariedad incluyó la mala o insuficiente respuesta a otros antipsicóticos atípicos distintos de la Clozapina.

La dosis de Clozapina utilizada en estas 5 pacientes con Trastorno Bipolar refractario varió entre 200 mg y 325 mg diarios con un promedio de 260 mg por día, lo cual coincide con los rangos de uso de Clozapina en el Trastorno Bipolar refractario, reportado en otras series¹⁰.

Esta dosis es inferior a la reportada en el tratamiento de la Esquizofrenia, en la cual se utilizan dosis que habitualmente fluctúan entre 300 mg y 600 mg diarios^{17,18}. En Trastorno esquizoafectivo refractario, se ha utilizado Clozapina, en un promedio de 623 mg por día, muy similar al observado en Esquizofrenia¹⁰.

Esta particularidad de un menor requerimiento de dosis de Clozapina en Trastorno Bipolar que en Esquizofrenia puede tener relación con varios factores. La Esquizofrenia refractaria puede caracterizarse por la persistencia de síntomas positivos, alucinaciones y delirios, los cuales pueden ser más transitorios en las fases psicóticas del Trastorno Bipolar. Aunque la evidencia es limitada, la respuesta clínica de Clozapina en Trastornos Afectivos, sugiere que este antipsicótico atípico contaría con propiedades estabilizadoras del ánimo^{12,14,19}. Clozapina demuestra efectividad no sólo como antipsicótico, como antimaníaco sino también en la prevención de la suicidabilidad. Clozapina ha sido reportada con superior efectividad que Olanzapina en la reducción de índices de suicidabilidad en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. El efecto anti-

suicidio de Clozapina considera una posible acción sobre la suicidialidad como una dimensión sintomática independiente de la depresión y la psicosis¹⁴. Aun siendo la evidencia limitada, Clozapina se ha asociado en uso combinado con Litio y estabilizadores del ánimo (como valproato, lamotrigina), incluso se reporta su uso en asociación con otros anti psicóticos típicos, atípicos y terapia electro convulsiva. En el tratamiento combinado del Trastorno Bipolar que incluya Clozapina, debe considerarse con precaución el uso de Benzodiacepinas cuyas dosis deben ser ajustadas a fin de evitar una potenciación de los efectos sedantes. La combinación con Carbamazepina se considera de riesgo por el potencial aumento de la posibilidad de desarrollar agranulocitosis^{20,21}.

En esta serie de 5 pacientes Bipolares refractarias, Clozapina mostró una buena tolerancia y adherencia de las pacientes a su tratamiento.

Una observación de interés se refiere a la edad de las pacientes, años de evolución y edad del diagnóstico. Las tres pacientes más jóvenes presentan diagnóstico de trastorno bipolar en edades más tempranas con latencias entre el inicio del trastorno y el diagnóstico de uno a tres años. Las pacientes de mayor edad presentan mayor latencia en el diagnóstico. Lo anterior es concordante con lo reportado en la literatura respecto a que los pacientes bipolares usualmente han recibido otros diagnósticos antes que se confirme la naturaleza afectiva bipolar de la enfermedad.

Las pacientes más jóvenes son diagnosticadas más tempranamente, presumiblemente en consonancia con la mayor difusión clínica del trastorno bipolar en las últimas décadas y la ampliación de los criterios de inclusión en el espectro bipolar. El diagnóstico precoz y por consiguiente un adecuado plan de tratamiento combinado, puede ante una evolución insatisfactoria, conducir tempranamente a establecer una refractariedad al tratamiento convencional combinado.

Conclusiones

En el paciente bipolar refractario, resistente al tratamiento combinado convencional que incluye antipsicóticos atípicos, con persistencia de sinto-

matología psicótica, necesidades de re hospitalización y conductas auto lesivas, con riesgo suicida, debe considerarse la potencial eficacia de Clozapina en el tratamiento de mantención. Considerado actualmente como una opción de segunda línea en el tratamiento del trastorno bipolar, lo observado en esta serie de cinco pacientes es coincidente con

los reportes de la disminución de la recurrencia de conductas autolesivas con el uso de Clozapina en pacientes esquizofrénicos y esquizoafectivos, beneficio terapéutico que podría extenderse a los pacientes bipolares que muestren refractariedad al tratamiento convencional combinado con otros antipsicóticos atípicos.

Resumen

Antecedentes: La combinación de múltiples agentes incluyendo el litio, los estabilizadores del ánimo y los antipsicóticos, representa la estrategia más común en el tratamiento del trastorno bipolar. La falta de respuesta, la irrupción de nuevos episodios durante un adecuado tratamiento de mantención, el deterioro funcional incluyendo la re-hospitalización, los intentos de suicidio y la intolerancia a la medicación se consideran criterios clínicos de inclusión para establecer la resistencia al tratamiento en el trastorno bipolar. En el trastorno bipolar, la Clozapina como terapia única o en tratamiento combinado, se mantiene como un agente de segunda línea eficaz, con pocos datos clínicos disponibles, incluyendo principalmente períodos cortos de observación, muestras pequeñas y ensayos no controlados. **Métodos:** Analizamos datos clínicos en forma retrospectiva de cinco pacientes mujeres bipolares refractarias que se sometieron a tratamiento combinado que incluyó antipsicóticos atípicos. Debido a resistencia a este tratamiento de primera línea, se indicó Clozapina como antipsicótico asociado al tratamiento. Se establecieron períodos de análisis equivalentes para cada paciente, previo y durante el uso de Clozapina. Estos períodos se extendieron de 8 meses a 5 años y 2 meses. **Resultados:** La dosis diaria promedio de Clozapina fue de 260 mg. No se observaron efectos adversos. Los días de hospitalización totales disminuyeron de 979 días a 118 días y los intentos de suicidio disminuyeron de 14 episodios en el período previo a Clozapina a 1 episodio durante el período de tratamiento con Clozapina. En tres pacientes no se informó de re-hospitalizaciones ni de intentos de auto agresiones con el tratamiento agregado de Clozapina. **Conclusión:** La eficacia de Clozapina en pacientes bipolares con resistencia al tratamiento debiera considerarse como una opción de segunda línea en terapia combinada con respuesta insuficiente. Los beneficios terapéuticos de Clozapina pueden incluir la potencial disminución de la conducta auto-agresiva en pacientes bipolares como en esquizofrenia y en el trastorno esquizoafectivo.

Palabras clave: Bipolar, refractariedad, Clozapina.

Referencias

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness. En: *Epidemiology*. Oxford University Press, 1990; Capítulo 7.
2. Weissman MM, Bland RC, Glorisa MB, Canino J, Faravelli C, Greenwald S, et al. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. JAMA 1996; 276: 293-9.
3. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J Affect Disord 1998; 50: 143-51.
4. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. Psychiatr Clin North Am 1999; 22 : 517-34.
5. Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS.

6. Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 12-8.
7. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, *et al*. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262-70.
8. Stahl SM. *Antipsychotics and Mood Stabilizers: Stahl's Essential Psychopharmacology*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
9. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder*. Washington DC: American Psychiatry Press, 2002.
10. Grunze H, Vieta E, Goodwin G, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, *et al*. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2009; 10: 85-116.
11. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical Outcome in a Randomized 1-Year Trial of Clozapine *versus* Treatment as Usual for Patients With Treatment-Resistant Illness and a History of Mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1164-9.
12. McElroy SL, Dessaix EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Frankenberg FR. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-4.
13. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Duna RT, Kimbrell TA. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *Journal of Affective Disorders* 1998; 48: 91-104.
14. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I. Clozapine in the Treatment of Refractory Psychotic Mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 982-6.
15. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamira AC, Anand R, Bertoldi A. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82-91.
16. Hirschfeld RM. Guideline Watch for the practice guideline for the treatment of Patients with bipolar disorder, 2ND Edition. 2005. Disponible en URL: <http://www.psych.org>
17. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan & Sadock. *Manual de Psiquiatría Clínica*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
18. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder *Molecular Psychiatry* 2006; 11: 227-40.
19. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, Möller HJ, *et al*. World Federation of societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2006; 7: 5-40.
20. Calabrese J, Kimmel S, Woyski M, Rapport D, Faust C, Thompson P, *et al*. Clozapine for Treatment-Refactory Mania. *AM J Psychiatry* 1996; 153: 759-64.
21. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When Symptoms Persist: Clozapine Augmentation Strategies. *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27: 615-28.
22. Chong SA, Remington G. Clozapine Augmentation: Safety and Efficacy. *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26: 421-40.

Correspondencia:

Víctor Lermada Salinas
Arlegui 160 oficina 406 Viña del Mar.
032-2975651
E-mail: lermandavictor@hotmail.com