

# Clozapina para el tratamiento de la conducta agresiva refractaria

---

---



---

---

**JOURNAL**

---

---

VOL 4 - N° 61



JULIO 2023

# CONTENIDO

---

## ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

## AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

## ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

## REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

# EDITORIAL

---

## AUTORES

**Manuel Ernesto Arévalo Gil<sup>1</sup>**

**Nicolás Alejandro Linero Ríos<sup>2</sup>**

Servicio de Psiquiatría.

Hospital Universitario 12 de Octubre<sup>1</sup>

Complejo Asistencial de Ávila.<sup>2</sup>

## ESPECIALIDADES

Psiquiatría

## DOI

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8181382>

## PALABRAS CLAVE

Clozapina  
Conducta agresiva refractaria  
Urgencia psiquiátrica

## REVISTA ORIGINAL

**Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior. Psychiatric Quarterly.**

Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D.

DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s11126-020-09839-x>

## KEY WORDS

Clozapine  
Refractory aggressive behavior  
Emergency psychiatry

---

# JOURNAL

---

VOL 4 - N° 61



JULIO 2023

# ABSTRACT

---

Realizamos la revisión de este estudio retrospectivo que busca demostrar la efectividad de la clozapina en el tratamiento de la conducta agresiva refractaria. Analizamos también la metodología empleada por los autores y el nivel de evidencia conseguido.

We review this retrospective study that seeks to demonstrate the effectiveness of clozapine in the treatment of refractory aggressive behavior. We also analyze the methodology used by the authors and the level of evidence obtained.

---

---

# JOURNAL

---

---

# ARTÍCULO

---

El comportamiento agresivo es un problema común en pacientes con trastornos psiquiátricos graves, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y los trastornos de personalidad. A menudo, estos pacientes no responden a los tratamientos convencionales y pueden requerir medicamentos más potentes para controlar su comportamiento agresivo. La clozapina es un antipsicótico atípico que se utiliza comúnmente para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Aunque su uso está limitado a un grupo específico de enfermedades, a menudo se utiliza como medicación de rescate en casos de alto riesgo o no respondedores al tratamiento habitual.

Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D., realizaron este estudio retrospectivo basados en los archivos de los pacientes ingresados entre 2010 y 2019 en el Hospital Clínico de Psiquiatría y Neurología de Brasov, Rumania. Se incluyeron todos los pacientes ingresados como urgencia psiquiátrica y tratados con clozapina por conducta suicida o agresiva.

El objetivo principal del estudio fue mejorar el conocimiento sobre la eficacia de la clozapina en los trastornos psiquiátricos que requieren una intervención rápida para el comportamiento suicida y/o agresivo y de esta manera ayudar a los médicos a elegir la mejor opción de tratamiento para los síntomas más graves en psiquiatría.

Los criterios de inclusión fueron: todos los pacientes ingresados en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Psiquiatría y Neurología desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2019, tratados

con clozapina por conducta agresiva. Los criterios de exclusión fueron diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y psicosis en la enfermedad de Parkinson.

## Como definiciones de trabajo propusieron:

- Resistencia al tratamiento: respuestas clínicamente insatisfactorias después de al menos dos antipsicóticos utilizados en dosis y duración adecuadas.

- Se consideró efectiva la introducción de clozapina si no había necesidad de cambiar el tratamiento o añadir nuevos psicotrópicos.

Las características demográficas, clínicas y relacionadas con la clozapina de los pacientes tratados con clozapina se calcularon utilizando estadísticas básicas. Las puntuaciones de las variables antes y después de la exposición a la clozapina se compararon mediante la prueba de razón de varianzas (prueba F, Fisher). La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$  bilateral. La gravedad de los síntomas se evaluó mediante la escala CGI-S.

## Resultados:

De los 19.000 pacientes ingresados durante un período de nueve años, se identificaron 504 individuos (2,4%) con diagnósticos diferentes a la esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron clozapina por agresividad. Se identificaron 4 diagnósticos: trastorno bipolar (n=172), discapacidad intelectual (n=128), deterioro cognitivo (n=112) y trastorno de la personalidad (n=92), y un pequeño grupo restante con otros diagnósticos (n=10) que no se incluyó en las estadísticas.

# ARTÍCULO

---

Los antipsicóticos más utilizados previo a la introducción de la clozapina fueron el haloperidol (n = 334, 67,61%), la levomepromazina (n = 93, 18,82%) y la olanzapina (n = 69, 13,69%).

Las dosis de clozapina fueron significativamente diferentes en los cuatro grupos diagnósticos analizados. La dosis más alta la recibieron los pacientes con manía grave y la dosis más baja los que tenían deterioro cognitivo grave (350,29 ± 98,01 mg/día vs. 40,13 ± 20,70 mg/día, p < 0,001).

A continuación, se describe la **eficacia y seguridad de la clozapina en cada grupo diagnóstico descrito:**

- **Trastorno bipolar (TB):** La mayoría se encontraba en episodio maníaco severo (n=120, 69,76%) y algunos tenían rasgos psicóticos (n=23, 13,37%). La clozapina se indicó como 3° o 4° opción terapéutica pero también hubo casos en los que se decidió la introducción como 1° opción (n=15, 8,72%). El análisis de eficacia comparando el período antes y después de la introducción de clozapina muestra una rápida reducción de los síntomas, una disminución estadísticamente significativa en el número de sujeciones mecánicas (4,32 ± 0,84 vs. 1,41 ± 1,36, p < 0,05) y una reducción del número de psicofármacos concomitantes (3,45 ± 1,02 vs. 1,23 ± 0,61, p < 0,05). La dosis media de clozapina fue de 350,29 ± 98,01 mg/día (dosis mínima 100 mg/día y dosis máxima 600 mg/día). Durante el tratamiento se encontraron efectos secundarios como taquicardia transitoria (n = 75, 43,6%), estreñimiento (n = 25, 14,53%) y sialorrea (n = 123, 71,51%). 144 pacientes con TRASTORNO BIPOLAR fueron dados de alta con clozapina (83,72%).

- **Discapacidad intelectual (DI):** La literatura describe la agresión como la alteración conductual más común en estos pacientes, siendo también la causa más frecuente de intervención farmacológica y de uso de contenciones mecánicas en entornos psiquiátricos agudos. En la muestra estos pacientes recibieron clozapina por comportamiento agresivo, incluidas las autolesiones (mordeduras, cortes o automutilación intencional). Además, presentan un gran número de episodios de contención física (77,34%) y polimedicación. La dosis media de clozapina fue de 217,97 ± 115,57 mg/día. En un caso fue necesaria la dosis máxima de 600 mg/día por extrema agresividad y autolesiones. Buscando en la base de datos del hospital, encontraron una reducción en el número de reingresos en los pacientes institucionalizados dados de alta con clozapina en los siguientes 6 meses.

- **Trastornos cognitivos mayores:** La edad y las comorbilidades somáticas dificultan el manejo de la agresión en la demencia. Los psicofármacos en dosis bajas pueden ser infructuosos. La contención mecánica y la sedación excesiva predisponen a estos pacientes a la deshidratación, caídas, escaras, infecciones y muerte. La clozapina se utilizó para el alivio rápido de la conducta desafiante, administrada a una dosis mínima de 12,5 mg/día y una máxima de 200 mg/día. La media fue de 40,13 ± 20,70 mg/día. En la mayoría de los casos (66,7%), pasado el episodio agudo, se sustituyó por otro antipsicótico cursando con pocas recaídas (n = 4, 5,33%). El objetivo era la mejora rápida del comportamiento agresivo, dando de alta a los pacientes lo antes posible a sus hogares o centros residenciales.

# ARTÍCULO

---

- Trastorno de personalidad (TP): Los tipos encontrados fueron personalidad antisocial, límite, esquizotípica y mixta. En pacientes con comportamiento antisocial, la clozapina estaba indicada por sus propiedades antiagresivas. La dosis media fue de  $247,27 \pm 117,43$  mg/día con una dosis mínima de 50 mg/día y una dosis máxima de 450 mg/día. El inicio de clozapina redujo significativamente la agresión y condujo a una disminución en el número de contenciones físicas, de medicamentos psicotrópicos y en la necesidad de supervisión.

Este estudio retrospectivo muestra que la clozapina fue una buena opción para pacientes con trastorno bipolar, discapacidad intelectual, trastornos cognitivos mayores y trastornos de personalidad con comportamiento agresivo refractario al tratamiento. Estos resultados alentadores exigen estudios prospectivos aleatorizados.

El artículo de esta revisión tiene una buena evidencia científica pues, aunque se tratar de un estudio retrospectivo el tamaño de la muestra es estadísticamente significativo permitiendo reafirmar la efectividad del uso de clozapina como tratamiento para el comportamiento agresivo refractario en pacientes con trastorno bipolar, discapacidad intelectual, trastornos cognitivos mayores y trastornos de personalidad. Estas conclusiones son similares a las descritos en la bibliografía. Además, no se observaron efectos secundarios graves asociados con el uso de clozapina.

Los estudios han demostrado que las dosis bajas (100-200 mg/día) de clozapina son eficaces para reducir los pensamientos suicidas y el comportamiento agresivo en pacientes con

trastorno bipolar<sup>1</sup>. La clozapina tiene un efecto beneficioso sobre el comportamiento agresivo en este grupo de pacientes y parece ser eficaz, segura y bien tolerada<sup>2</sup>. Las investigaciones sobre el uso de clozapina en pacientes con discapacidad intelectual destacan reducciones del comportamiento auto y heteroagresivo en pacientes que no respondieron a todas las demás intervenciones. Resultados similares a los de este estudio se han descrito previamente, y se encontró que la dosis de clozapina de 200 mg/día fue bien tolerada en pacientes con discapacidad intelectual con comportamiento agresivo<sup>3</sup>.

La clozapina en pequeñas dosis parece ser eficaz para el tratamiento del comportamiento agresivo en pacientes con diferentes tipos de demencia<sup>4</sup>. La investigación sobre la clozapina en la población geriátrica ha tenido resultados mixtos y este tratamiento debe usarse solo después de que hayan fallado otras opciones. También parece ser eficaz en el tratamiento de los intentos de suicidio y la conducta autolesiva en pacientes con trastorno antisocial y trastorno límite de la personalidad<sup>5</sup>. La clozapina adicionalmente mejoró el funcionamiento social y profesional. En el trastorno de la personalidad antisocial, se ha demostrado que la clozapina es eficaz en el control deficiente del comportamiento impulsivo y la ira, y reduce los niveles de agresión y violencia en dosis más bajas (niveles séricos  $<350$  ng/m<sup>2</sup>)<sup>6</sup>.

En futuros ensayos clínicos se podría confirmar si la prescripción de clozapina a pacientes con comportamiento agresivo es efectiva y segura. Dichos ensayos también pueden arrojar luz sobre las características de las pacientes asociadas con la eficacia de la clozapina y pueden identificar las dosis adecuadas.

# AUTOEVALUACIÓN

**1 De las siguientes características metodológicas del estudio realizado por Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D., señale la incorrecta:**

- a Se trata de un estudio retrospectivo basados en los archivos de los pacientes ingresados entre 2010 y 2019 en el Hospital Clínico de Psiquiatría y Neurología de Brasov, Rumania.
- b Se incluyeron todos los pacientes tratados con clozapina por conducta agresiva, incluyendo aquellos con diagnóstico de esquizofrenia.
- c Se consideró efectiva la introducción de clozapina si no había necesidad de cambiar el tratamiento o añadir nuevos psicotrónicos.
- d La gravedad de los síntomas se evaluó mediante la escala CGI-S.

**2 En lo referente a los resultados obtenidos a través de este estudio, señale la afirmación incorrecta:**

- a Se identificaron 504 individuos que recibieron clozapina por agresividad (n).
- b El grupo diagnostico más frecuente fue el del trastorno bipolar seguido por la discapacidad intelectual, el deterioro cognitivo y los trastornos de la personalidad.
- c Las dosis más altas de clozapina las recibieron los pacientes con discapacidad intelectual y las dosis más bajas los que tenían trastorno límite de la personalidad.
- d En este estudio no se observaron efectos secundarios graves asociados con el uso de clozapina

**3 Como consideraciones finales de los resultados de este artículo frente a la información hallada en la literatura científica actual podríamos decir que:**

- a El tamaño muestral del estudio es insuficiente por lo que carece de validez científica.
- b Los estudios han demostrado que las dosis bajas (100-200 mg/día) de clozapina son eficaces para reducir los pensamientos suicidas y el comportamiento agresivo en pacientes con trastorno bipolar.
- c Las investigaciones sobre el uso de clozapina en DI no han demostrado reducción del comportamiento agresivo en pacientes que no respondieron a otras intervenciones.
- d En el trastorno de la personalidad antisocial, la clozapina no ha demostrado ser eficaz en el control del comportamiento impulsivo y la ira.

# REFERENCIAS

---

1. Wilkowska A, Wiglusz MS, Cubala WJ. Clozapine: promising treatment for suicidality in bipolar disorder. *Psychiatr Danub*. 2019;31(Suppl 3):574-8.
2. Pompili M, Baldessarini RJ, Forte A, Erbuto D, Serafini G, Fiorillo A, Amore M, Girardi P. Do atypical antipsychotics have antisuicidal effects? A hypothesis-generating overview. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1700.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17101700>.
3. Hammock R, Levine WR, Schroeder SR. Brief report: effects of clozapine on self-injurious behavior of two risperidone nonresponders with mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(1):109-13.
4. Teodorescu A, Dima L, Ifteni P, Rogozea LM. Clozapine for treatment-refractory behavioral disturbance in dementia. *Am J Ther*. 2018;25(3):e320-5.
5. Argent SE, Hill SA. The novel use of clozapine in an adolescent with borderline personality disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(4):149-55.
6. Brown D, Larkin F, Sengupta S, Romero-Ureclay JL, Ross CC, Gupta N, Vinestock M, Das M. Clozapine: an effective treatment for seriously violent and psychopathic men with antisocial personality disorder in a UK high-security hospital. *CNS Spectr*. 2014;19(5):391-402.