

A. Osorio Guzmán^{1*}
B. Antúnez María²
R. Hernando Segura¹
R. Gordo Seco¹

1. Licenciada Especialista de Área. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España.

2. Licenciada Especialista de Área. Unidad de Hospitalización Psiquiátrica Infanto-Juvenil. Hospital Universitario de Donostia, España.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Ángela Osorio Guzmán

Correo electrónico: aosorio@saludcastillayleon.es

Combinación de Clozapina + Aripiprazol en esquizofrenia de inicio muy precoz resistente. A propósito de un caso

Clozapine + Aripiprazole Combination in Very early-onset Resistant Schizophrenia. A case study

RESUMEN

La esquizofrenia de inicio precoz es un cuadro infrecuente pero muy grave, que requiere de la instauración temprana de un tratamiento eficaz. La clozapina es el estándar en el tratamiento de la psicosis refractaria y su eficacia en niños y en adolescentes es similar a la de los adultos, aunque esta población tiene más riesgo de sufrir efectos adversos potencialmente graves que comprometan su funcionamiento y calidad de vida. Una estrategia para sortear estos inconvenientes habitualmente utilizada en la práctica clínica, es la combinación de antipsicóticos que se sustenta en que al disminuir la dosis de los fármacos respecto a la monoterapia se disminuyen los efectos adversos que se producen a dosis más altas. Una de las combinaciones de antipsicóticos más estudiada en los últimos años es la de clozapina y aripiprazol. Presentamos el caso de un paciente varón, de 13 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide de inicio muy precoz, resistente a tratamiento, en el que se utilizó la combinación de clozapina con aripiprazol con buenos resultados a nivel de eficacia y tolerancia. El paciente presentaba, además, sintomatología obsesivo-compulsiva que se relacionó con la clozapina y que remitió tras la adición al tratamiento de aripiprazol.

Palabras clave: Esquizofrenia infantil, Clozapina, Aripiprazol, Combinación de medicamentos.

ABSTRACT

Early-Onset Schizophrenia is a rare but very serious condition, which requires the early establishment of an effective treatment. Clozapine is the gold standard in the treatment of refractory psychosis and its efficacy in children and adolescents is similar to that in adults, although this population is at higher risk of potentially serious adverse effects that interfere in their functioning and life quality. A strategy to overcome these drawbacks commonly used in clinical practice is antipsychotics combinations, based on the fact that reducing the dose of drugs compared to monotherapy, reduces the adverse effects that occur at higher doses. We present the case of a 13-year-old male patient, diagnosed with Very Early-Onset treatment-resistant Paranoid Schizophrenia, resistant to treatment, in which the combination of Clozapine + Aripiprazole was used with good results in terms of efficacy and tolerance. The patient also presented obsessive-compulsive symptoms that were linked associated to clozapine, which remitted after adding Aripiprazole to the treatment.

Keywords: Schizophrenia, Childhood, Clozapine, Aripiprazole, Drug Combination.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia de inicio temprano es un cuadro infrecuente, aunque muy grave. El inicio precoz, que suele ser insidioso, con predominio de síntomas negativos, trastornos motores y del lenguaje; se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. De esta manera, la instauración temprana de un tratamiento eficaz se convierte en fundamental de cara a favorecer una evolución satisfactoria en estos pacientes y evitar, en la medida de lo posible, la aparición de déficits en el desarrollo motor, del lenguaje, social y cognitivo (1).

La clozapina, es un antipsicótico de segunda generación cuyo mecanismo de acción, basado en una baja afinidad por receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 y D5 y una alta afinidad por los D4 y los receptores serotoninérgicos 5HT2A y 5HT2C, además de acción sobre otros de neurotransmisores; lo convierte en un antipsicótico enormemente eficaz, no sólo en cuanto a la reducción de síntomas positivos, sino como estabilizador del estado de ánimo y con posible eficacia sobre los síntomas cognitivos de los pacientes (2, 3). Su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia resistente ha sido demostrada de forma reiterada (4, 5, 6). En el caso de niños y adolescentes, las publicaciones hablan de una eficacia similar a la de los adultos en esta población (6). Además de la efectividad, la menor tasa de elevación de prolactina y la menor probabilidad de sufrir efectos adversos extrapiramidales y discinesia tardía, resultan ventajosas a la hora de tratar a una población que previsiblemente tendrá que ser tratada con antipsicóticos a largo plazo y, desde una edad muy temprana. Sin embargo, se ha descrito que los niños y adolescentes tienen mayor riesgo que los adultos de sufrir otros efectos secundarios del fármaco como la neutropenia (que obliga a una estricta monitorización hematológica), la sedación, la ganancia de peso, el riesgo cardiometabólico, la cardiotoxicidad y la disminución significativa del umbral epiléptico (5, 6). Estos efectos secundarios no son sólo potencialmente graves, sino que en el caso de la sedación, la ganancia ponderal o los efectos anticolinérgicos, pueden comprometer el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes seriamente. Para sortear estos inconvenientes, en la

práctica clínica diaria, y a pesar de la escasa evidencia favorable publicada (9) o de recomendaciones en contra (10), la combinación de antipsicóticos es habitual y suele sustentarse en que al disminuir la dosis de los fármacos respecto a la monoterapia se disminuyen los efectos adversos que se producen a dosis más altas (7). En particular, la combinación aripiprazol y clozapina ha sido una de las que ha suscitado más interés científico en los últimos años (3), también en la población infanto-juvenil (11). Una de las posibles aplicaciones específicas de esta combinación ha sido la de minimizar los posibles síntomas obsesivo-compulsivos atribuidos a la clozapina (8).

Presentamos el caso de un paciente varón, de 13 años, diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide de inicio muy precoz, resistente a tratamiento, en el que se utilizó la combinación de clozapina y aripiprazol con buenos resultados a nivel de eficacia y tolerancia.

CASO CLÍNICO

Antecedentes Personales

- *Historia evolutiva:* Gestación deseada, controlada con ecografías normales y sin incidencias. Ectasia bilateral congénita con mínimos quistes renales diagnosticado de forma prenatal y sin complicaciones posteriores. Parto eutócico a las 40 semanas. Sin incidencias en el periodo perinatal. Pruebas metabólicas neonatales normales. Cribaje auditivo neonatal normal. Lactancia materna hasta los 2 meses y diversificación alimentaria sin dificultades. Desarrollo ponderoestatural normal. Enuresis nocturna primaria hasta los 9 años. Leve torpeza fina, torpeza gruesa, deambulación libre a los 13 meses. Retraso del lenguaje en tratamiento con logopedia desde los 4 años. Inicio de la lecto-escritura a los 4-5 años, con dificultad. En la esfera social, tímido, pero inicialmente no presentaba problemas en las relaciones con pares.
- *Antecedentes Familiares:* Segundo de una fratria de dos hermanos. Sus padres se separaron cuando tenía 12 años. Custodia compartida. Su hermana es diez años mayor que él y estudia en la universidad fuera de la ciudad. No se describen

antecedentes familiares médicos o psiquiátricos relevantes.

- *Antecedentes médicoquirúrgicos:* Vacunación en regla. Ingreso a los 15 días de edad por fiebre sin foco. Astigmatismo e hipermetropía. Otitis serosa. Seguimiento en Nefrología por pielectasia bilateral y microquistes renales, sin repercusión sobre la función renal. Alteración de la pisada corregida mediante férulas pediátricas nocturnas. Amigdalectomizado.

A los 6 años, es derivado por su nefrólogo a la Unidad de Neuropediatría por aspecto macrocefálico y hallazgos en Resonancia Magnética Cerebral consistentes en “aumento de tamaño del atrio y astas occipitales de ventrículos laterales, aumento de tamaño de los espacios perivasculares y focos glióticos perilesionales que obligan a descartar un trastorno leve del metabolismo de los mucopolisacáridos/lípidos, a correlacionar con datos clínicos y analíticos”. Se realiza analítica con ácidos grasos de cadena muy larga, fitánico y pristánico, que resulta normal. Se realiza estudio genético con resultado de delección 17q12 (asociado a la presencia de quistes renales, trastornos del lenguaje, discapacidad y alteraciones psiquiátricas: trastornos del espectro autista, ansiedad, esquizofrenia y bipolaridad) (13).

Historia Psiquiátrica y Evolución Clínica:

Inició seguimiento en la Unidad de Salud Mental Infante-Juvenil (USMIJ), en Psicología Clínica, a los 8 años de edad, derivado desde Neuropediatría por “nerviosismo y dificultades en el aprendizaje”. En las primeras consultas se describían síntomas de ansiedad, irritabilidad y dificultades de relación con pares (timidez, peleas frecuentes, decía que “los niños eran tontos”). Además, presentaba un bajo rendimiento escolar, ya en ese momento con desfase curricular de un curso. Habían percibido, además, que el niño preguntaba a sus padres de forma reiterativa que quién era mejor, si él u otros niños. Se realizó Evaluación Neuropsicológica, con resultado de CI de 74 sin encontrarse datos de inatención, hiperactividad o impulsividad. Ante el empeoramiento progresivo, sobretudo en la esfera social, se derivó a Psiquiatría para valoración.

Inició seguimiento en consultas de Psiquiatría a los 10 años de edad. Durante las primeras entrevistas, se detectaron serias dificultades en la interacción social y escasa capacidad de mentalización; lo describían como “rencoroso” y “muy sensible”. Además, presentaba intereses restringidos y peculiares (sólo hablaba de fútbol, era lo único que veía en la televisión y miraba datos de fútbol continuamente en su Tablet; también comprobaba en internet la humedad en el ambiente de forma reiterada y prestaba mucha atención a los zapatos de todo el mundo). Presentaba irritabilidad y ansiedad, sobretudo en entornos en los que hubiese otros niños. Se filió como un posible Trastorno del Espectro Autista (TEA) y se inició tratamiento farmacológico con risperidona hasta 1.5 mg/día (tratamiento que duró dos años). En este sentido, se realizó evaluación diagnóstica con la entrevista *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) y *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS-2), que resultaron dudosas y sin que cumpliera completamente criterios para TEA. El paciente progresivamente presenta dificultades sociales más llamativas, con episodios de heteroagresividad frecuentes en el entorno escolar y familiar, con sintomatología ansiosa cada vez más intensa. Se añade al tratamiento fluoxetina hasta 20 mg/día (también durante unos dos años), a lo que responde parcialmente, manteniéndose más o menos estable durante un tiempo.

A los 12 años de edad, comenzó a presentar episodios de heteroagresividad en la vía pública sin detonante aparente, porque decía que la gente “le miraba”. Esta suspicacia empeoró gradualmente y comenzó a verbalizar ideación de perjuicio y de carácter autorreferencial (“los señores del semáforo se meten en casa a ver mis medicinas”, “los niños del colegio me ponen pajaritos en la cabeza... me quieren cambiar el pensamiento”), por lo que se decidió ingreso en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica de referencia para estabilización. Durante el ingreso, se intentó tratamiento con risperidona, aripiprazol y haloperidol, sin que se apreciase remisión de la clínica psicótica, por lo que se decidió iniciar clozapina hasta 37,5 mg/día, con una respuesta parcial. Es dado de alta tras cuarenta y cuatro días de ingreso con los diagnósticos de esquizofrenia paranoide de inicio

muy precoz y trastorno generalizado del desarrollo, no especificado.

Tras el alta, reinicia seguimiento en USMIJ, con una evolución tórpida: con un grave deterioro en el funcionamiento, con absentismo escolar, nula autonomía, y persistencia de sintomatología psicótica con importante repercusión emocional y conductual, lo que obliga a ajustar al alza clozapina hasta 100 mg/día. Se añade al tratamiento, además, clorazepato 30 mg/día y olanzapina hasta 10 mg/día, para tratar de controlar la intensa sintomatología ansiosa e insomnio. Con esta pauta, se consigue mayor control de la sintomatología positiva, aunque presenta somnolencia, importante ganancia ponderal y leve dislipemia. Además, aparece sintomatología de carácter obsesivo-compulsivo (rumiaciones en torno a la limpieza que se acompaña de rituales a la hora de lavarse los dientes o ir al baño), que se sospecha que está relacionada con el tratamiento con la clozapina (8).

A la vista de la situación, se decide, en base a la literatura científica existente (8), la retirada de olanzapina y clorazepato, y añadimos a aripiprazol hasta 15 mg/día y clonazepam hasta 2 mg/día, al tratamiento con clozapina 100 mg/día, que se mantuvo. Tras estas modificaciones, observamos cambios clínicos favorables, con mejoría progresiva de la sintomatología obsesivo-compulsiva y menor repercusión de la sintomatología psicótica. Persiste ideación delirante de carácter referencial, pero con menor repercusión tanto a nivel emocional como conductual. Los episodios de heteroagresividad y angustia son cada vez menos frecuentes e intensos. A nivel de tolerancia, observamos también buenos resultados, y actualmente, encontramos al paciente menos enlentecido y somnoliento. Además, hemos podido apreciar una leve pérdida de peso en el plazo de dos meses desde el cambio de tratamiento.

DISCUSIÓN

El caso que nos ocupa constituye un ejemplo de patología mental grave y muy compleja en cuanto a su definición, diagnóstico y abordaje terapéutico. La esquizofrenia de inicio muy precoz (antes de los 13 años) es un cuadro muy infrecuente y grave (1). En el caso que se presenta parece secundaria a

la delección cromosómica 17q12 cuyo síndrome se ha relacionado con anomalías estructurales en el riñón (como las que presenta el paciente), diabetes tipo *Madurity Onset Diabetes of the Young* (MODY) y numerosas alteraciones en el neurodesarrollo y neuropsiquiátricas entre las que se encuentran el retraso del desarrollo, la discapacidad intelectual, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el trastorno del espectro del autismo (13). La inespecificidad de la clínica y variabilidad temporal, generaron importantes dudas en el diagnóstico diferencial que se planteó fundamentalmente con un TEA, hasta el momento en que una clara sintomatología psicótica positiva pasó a un primer plano del cuadro clínico, despejando las dudas. Si atendemos a los criterios más frecuentemente utilizados (12), podría considerarse una esquizofrenia resistente a tratamiento al no haber respondido a hasta 3 antipsicóticos atípicos y típicos en monoterapia. Esta circunstancia, hace que sea necesario recurrir a la clozapina como estándar en el tratamiento de la psicosis resistente. Nuestro paciente, a una dosis de 100 mg/día, presentaba una remisión clínica parcial con múltiples efectos adversos. Además, el paciente presentaba sintomatología obsesivo-compulsiva, una comorbilidad que varios autores han relacionado con el tratamiento con antipsicóticos con efecto antiserotoninérgico, especialmente la clozapina (8).

En estas circunstancias, parecía poco recomendable elevar la dosis de Clozapina, pues, aunque la adecuada respuesta clínica era esperable, se corría el riesgo de empeorar la somnolencia, la sintomatología obsesiva y la ganancia ponderal. Se consideró que estos efectos adversos, podrían tener una importante repercusión sobre el funcionamiento del paciente y su salud física, más, teniendo en cuenta que se trata de un adolescente de 13 años, que probablemente recibiría tratamiento a largo plazo y que se encuentra en un momento evolutivo importante.

El aripiprazol es un antipsicótico atípico que modula la dopamina a través de un agonismo parcial de los receptores D2, de manera que incrementa los niveles de dopamina cuando ésta es escasa y los disminuye en condiciones hiperdopaminérgicas (2, 3). Además, se comporta también como un

modulador del receptor serotoninérgico 5HT1A y como antagonista de los receptores 5HT2A, que confiere al fármaco una cierta acción antidepresiva (2, 3). La combinación de aripiprazol y clozapina, se sustenta sobre la asunción teórica de que este mecanismo de acción permitiría tratar de forma complementaria, los síntomas psicóticos de manera eficaz sin tener que recurrir a altas dosis de clozapina, disminuyendo la sedación, la ganancia de peso, las alteraciones metabólicas y el riesgo de crisis comiciales o complicaciones metabólicas (3, 8). Además, la acción serotoninérgica, contribuiría a paliar la sintomatología obsesivo-compulsiva asociada a clozapina (8). Esta combinación, ya se ha informado como eficaz en algunas publicaciones de estudios de caso (3, 8), y en el que presentamos, la respuesta al tratamiento combinado fue adecuada, con mejoría de la sintomatología psicótica y obsesivo-compulsiva, menor somnolencia, menor enlentecimiento e incluso, cierta pérdida ponderal; por lo que asistimos a una mejoría valorable del funcionamiento y calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

En el tratamiento de la esquizofrenia refractaria en población infantil y juvenil, la combinación de clozapina y aripiprazol podría resultar ventajosa tanto a nivel de eficacia clínica como a nivel de tolerancia; especialmente en el caso de la sintomatología obsesiva inducida por clozapina; siendo necesarios más estudios al respecto.

CONFLICTOS DE INTERÉS Y CUMPLIMIENTOS ÉTICOS

El manuscrito es remitido en exclusiva a la Revista de psiquiatría Infanto-Juvenil y no se ha enviado simultáneamente a cualquier otra publicación (ni está sometida a consideración), y no ha sido publicado previamente todo ni en parte. Ninguna de las autoras declara conflictos de intereses al respecto del manuscrito. Se ha respetado en todo momento la confidencialidad y se ha cumplido con la normativa vigente en materia de protección de datos.

REFERENCIAS

1. Rey JM (editor). IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2015.
2. Stahl S. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Guía del prescriptor. Sexta ed. Toledo: Grupo Aula Médica; 2018.
3. Sánchez-Araña Moreno T, González Moreno JM, Rueda Villar T, Ruiz Doblado S. Potenciación de clozapina con aripiprazol en esquizofrenia resistente: informe de casos. *Psiquiatría Biológica*. 2007; 14(2): p. 77-80. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(07\)73264-5](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(07)73264-5)
4. Sporn A, Vermani A, Greenstein D, Bobb A, Spencer E, Clasen L, et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(10): p. 1349-56. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31812eed10>
5. Kranzler HN, Cohen SD. Psychopharmacologic treatment of psychosis in children and adolescents: efficacy and management. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013; 22(4): 727-44. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.06.002>
6. Boehme K V, Durán L E. Experiencia clínica con el antipsicótico clozapina en niños y adolescentes menores de 18 años en Chile. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría* [Internet]. 2012; 50(2): 85-99. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527729002>
7. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M et al. Ventajas y desventajas del tratamiento de combinación con antipsicóticos. Reunión ECNP Consensus, marzo de 2008, Niza. *Psiquiatría Biológica*. 2011; 18: 55-67. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2011.06.001>
8. Englisch S, Esslinger C, Inta D, Weinbrenner A, Peus V, Gutschalk A et al. Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Syndromes Improve in Combination With Aripiprazole. *Clinical Neuropharmacology*. 2009; 32: 227-229. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31819cc8e6>

9. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76: 499-507. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4320>
10. Sohn M, Burgess M, Bazzi M. Antipsychotic Polypharmacy among Children and Young Adults in Office-Based or Hospital Outpatient Department Settings. *Pharmacy (Basel)*. 2017; 5: 64. <https://doi.org/10.3390/pharmacy5040064>
11. Bachmann CJ, Lehr D, Theisen FM, Preiss M. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry*. 2009; 42: 153-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202266>.
12. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, Graff-Guerrero A, Mamo DC. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res*. 2011; 133: 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016>.
13. Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, et al. 17q12 Recurrent Deletion Syndrome. 2016 Dec 8 [Updated 2020 Oct 15]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401562/>