

Esquizofrenia resistente al tratamiento I

Concepto e impacto clínico

Revisión

Resumen

La esquizofrenia es una psicosis crónica que se caracteriza por tres dominios sintomáticos: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas cognitivos. Se estima que afecta al 1 % de la población. El desarrollo de la psicofarmacología y del tratamiento de la esquizofrenia ha permitido distinguir genios evolutivos según la respuesta terapéutica. En este sentido es que se delinea el concepto de esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT). Se estima ERT en un 30 % aproximadamente de los sujetos que padecen esquizofrenia. La identificación temprana y adecuada de este subgrupo de individuos se relaciona con una mejor respuesta. Este artículo es una narrativa sobre el concepto de ERT y su impacto clínico.

Palabras clave

esquizofrenia resistente al tratamiento
pseudoresistencia
ultrarresistencia
diagnóstico
curso clínico

Summary

Schizophrenia is a chronic psychosis characterized by three symptom domains: positive symptoms, negative symptoms and cognitive symptoms. Its prevalence is about 1 % of the general population. The development of psychopharmacology and schizophrenia treatment have made possible the distinction between different clinical courses and outcomes according to treatment response. This is the basis for the concept of treatment resistant schizophrenia (TRS), which can be present in 30 % of schizophrenic patients. Early and adequate identification of this subgroup is related to better outcomes. Authors analyze the previously mentioned concept and its clinical impact.

Keywords

treatment resistant schizophrenia
pseudo resistance
ultra resistance
diagnosis
clinical course

Autores

Mauricio Toledo

Médico psiquiatra. Equipo Farmacología, Facultad de Medicina UCLAEH.

Carina Ricciardi

Médica psiquiatra. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar. Policlínica Hospital Vilardebó, ASSE. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

Ismael Olmos

Doctor en Química. Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

Correspondencia:
mauricio.toledo1@gmail.com

I. Introducción

La esquizofrenia es una psicosis crónica caracterizada por tres grandes dominios sintomáticos: los síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes y pensamiento desorganizado), síntomas negativos (abulia, alogia) y síntomas cognitivos (disfunción ejecutiva, déficit de memoria).^{1, 2} Se estima que afecta al 1 % de la población,³ es decir, al menos 20 millones de personas aproximadamente tienen esquizofrenia a nivel mundial, y esta afección se encuentra entre las 10 principales causas de discapacidad. Sin embargo, la esquizofrenia como entidad clínica es heterogénea, con diferentes genios evolutivos y respuestas a los tratamientos.

El término esquizofrenia deriva del griego *schizo* 'dividir' y *phren* 'mente'. Fue Eugen Bleuler quien lo propuso por primera vez a principios del siglo xx.⁴ Desde las descripciones kraepeliniana (*dementia praecox*) y bleuleriana (*esquizofrenia o grupo de las esquizofrenias*)⁵ hasta las actuales descripciones clasificatorias denotan que aún es un término polisémico, debido a que es una entidad nosográfica heterogénea. La esquizofrenia es un constructo conceptualizado a lo largo del siglo xx que ha ido acompañando los paradigmas de cada etapa de la psiquiatría reciente. Siguiendo a Lantéri-Laura,⁶ que no está exento de críticas,⁷ podríamos decir que el desarrollo del concepto clásico de la esquizofrenia proviene del paradigma de las grandes estructuras psicopatológicas que transcurre hasta finales de la década de los setenta del siglo pasado. En ese sentido, los conceptos kraepelinianos, bleulerianos y schneiderianos han tenido un impacto importante en el desarrollo del constructo. Henry Ey, tal vez el último clásico, desarrolla un sincretismo de la noción clásica de esquizofrenia. En su concepto órgano-dinámico, *le trouble fondamental* de la esquizofrenia está en el autismo (efecto de la disociación de las funciones de síntesis psíquica) y en el delirio. Para Ey, puede definirse como una «psicosis que constituye una especie de delirio crónico, caracterizado

por una tendencia a la desorganización de la existencia y a la organización de un mundo autista que generalmente resulta en un cierre más o menos completo de comunicación con los demás».^{8, 9}

Desde la perspectiva de Lantéri-Laura, el actual período que vive la psiquiatría contemporánea puede ser visto como un largo período de «crisis paradigmática».¹⁰ En este contexto se dibuja una aproximación caracterizada por: a) identificación objetiva de los trastornos mentales por vía de una descripción «a-teórica», como propone el *Manual diagnóstico y estadístico* (DSM-5);¹¹ b) progresiva correlación biunívoca entre cada trastorno y su fisiopatología cerebral y c) correlación entre dicha fisiopatología y su corrección farmacológica, combinada con psicoterapia cognitivo-comportamental.¹² A pesar del esfuerzo por encontrar biomarcadores en el contexto paradigmático actual, el diagnóstico de esquizofrenia es clínico. Si bien operativamente los criterios diagnósticos son confiables, es destacable la reflexión de Assen Jablensky: «A pesar de la disponibilidad de criterios que permiten identificaciones diagnósticas confiables, la esquizofrenia sigue siendo esencialmente un amplio síndrome clínico definido por el relato de experiencias subjetivas (síntomas), la pérdida del funcionamiento (deterioros conductuales) y patrones variables de evolución».⁴

La heterogeneidad clínica y biológica del proceso esquizofrénico plantea un campo de disputa terminológico. Algunos autores postulan la necesidad de redefinir el término esquizofrenia debido al estigma que este término conlleva tanto en los pacientes, familiares y la sociedad en su conjunto.^{13, 14} Sin embargo, el término esquizofrenia ha demostrado su fiabilidad, utilidad y validez clínica, aunque designa un trastorno mental estigmatizado, como otros.^{15, 16}

A pesar del debate nosográfico, y del hiato epistemológico existente entre la «vida psíquica» y la «somatosis», el desarrollo de la psicofarmacología y del tratamiento de la esquizofrenia ha permitido distinguir

genios evolutivos basándose en la respuesta terapéutica. En este sentido es que se delinea el concepto de esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT).¹⁷ Algunos datos sugieren que los individuos resistentes al tratamiento muestran anomalías glutamatérgicas, dopaminérgicas y una disminución significativa de la materia gris en comparación con los individuos que responden al tratamiento.¹⁸ Por otro lado, la duración de la psicosis no tratada y la polifarmacia antipsicótica son indicadores de mal pronóstico. Es importante destacar que la naturaleza del proceso psicótico afecta la voluntad y libertad de los individuos; por lo tanto, es relevante evitar el nihilismo terapéutico e identificar tempranamente la ERT. Esto podría reducir las consecuencias adversas del control inadecuado del proceso y mejorar los resultados a largo plazo, con el potencial beneficio en la autonomía, desinstitucionalización y recuperación de los individuos. Una vez identificada la ERT, la esperanza del paciente y su entorno socio-familiar está centrada en el inicio oportuno de un adecuado ensayo con clozapina, único antipsicótico indicado formalmente en estos casos, vigente desde hace décadas, con evidencia que respalda su uso.¹⁷⁻²¹

El objetivo de esta narrativa es desarrollar el concepto de ERT y jerarquizar su impacto clínico. La búsqueda bibliográfica se realizó en Google Scholar utilizando las palabras clave: “schizophrenia” “resistant” “treatment”. Se seleccionaron los trabajos según relevancia y datos actualizados.

II. Concepto de esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT)

Aún no hay unanimidad en los criterios diagnósticos de la ERT. Este es un concepto que se determina por la falta de respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay diferentes maneras de definir la falta de respuesta. En general, las definiciones se han centrado en tres variables principales: indicadores de me-

oría por escalas clínicas, número de fármacos ensayados y dosis, y el tiempo de tratamiento (tabla 1).¹⁷⁻²¹ Para el grupo TRRIP (Treatment Response and Resistance in Psychosis) hay tres elementos centrales en el concepto de ERT: 1) diagnóstico confirmado de esquizofrenia basado en criterios validados, 2) tratamiento farmacológico adecuado y 3) persistencia sintomática significativa a pesar de tratamiento adecuado.¹⁷

Una definición operativa del grupo TRRIP está dada por: 2 ensayos con 2 antipsicóticos diferentes durante al menos 6 semanas cada uno, a una dosis equivalente a 600 mg de clorpromazina por día (tabla 2). La adherencia debe evaluarse al menos de dos maneras: al menos considerar que el 80 % de las dosis prescritas fueron recibidas, y en forma ideal, midiendo los niveles plasmáticos del fármaco al menos una vez. El tratamiento inyectable de acción prolongada también se puede utilizar para asegurar el cumplimiento. Aunque los síntomas persistentes pueden ser negativos o cognitivos, la persistencia de al menos un síntoma positivo es generalmente una de las características definitorias para ERT.¹⁷

La prevalencia de ERT se estima en aproximadamente un 30 % de los que padecen esquizofrenia.^{20, 21} Si extrapolamos la prevalencia mundial de esquizofrenia, estimada en 1 %, en números absolutos poblacionales, habría al menos 35.000 habitantes portadores de esquizofrenia en nuestro país, por lo que al menos 10.000 personas serían portadoras de ERT en Uruguay. La ERT se asocia con mayor riesgo en el uso problemático de sustancias, riesgo suicida y peor calidad de vida.^{20, 21} A su vez, la no identificación de ERT se asocia con mayor uso de polifarmacia y dosis más altas. Comprender y caracterizar a este grupo de paciente con ERT es relevante clínicamente, ya que se postulan diferencias biológicas subyacentes entre pacientes con ERT y esquizofrenia sensible al tratamiento, lo cual tiene implicancias terapéuticas. Los resultados para los pacientes con resistencia al tratamiento pueden mejorar si la identificación de ERT ocurre tempranamente en el curso de la

Tabla 1 | Criterios ERT (modificado de Kane *et al.*, 2019)

Guía ensayo previo con AP duración criterios respuesta

National Institute for Health and Care Excellence NICE	Al menos 2 faltas de respuesta consecutivas. Al menos 1 AP atípico no clozapina.	4-6 semanas	Respuesta inadecuada,* descartar incumplimiento de los antipsicóticos prescritos a dosis y duración adecuadas.
American Psychiatric Association APA	Al menos 2 faltas de respuesta. Al menos 1 AP atípico.	6 semanas	Poca o nula respuesta clínica* con ensayo a dosis y duración adecuadas (rango terapéutico).
World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP	Al menos 2 faltas de respuesta. 2 fármacos de clases químicas diferentes. Al menos 1 AP atípico.	2-8 semanas	Sin mejoría significativa de los síntomas objetivos* y probado cumplimiento terapéutico.
Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP)	Al menos 2 diferentes AP. Al menos 1 tratamiento previo con AP de larga duración (inyectable) (4 meses).	6 semanas (dosis terapéuticas)	Reducción de síntomas <20 %; alteración funcional de acuerdo con escala validada; con probado cumplimiento (80 % de la dosis prescrita) confirmado por dosificación plasmática de AP.

AP: Antipsicótico

* Se destaca la definición de ERT en función de términos poco operativos como «respuesta inadecuada», «poca o nula respuesta», «sin mejoría significativa».

Tabla 2 | Dosis equivalentes a 600 mg de clorpromazina (modificado de Howes OD, 2016)

Fármaco	Dosis
Olanzapina	15 mg
Risperidona	6 mg
Aripiprazol	20 mg
Haloperidol	10 mg
Quetiapina	500 mg

enfermedad en lugar de identificarse en un proceso más evolucionado.

III. Respuesta, pseudorresistencia y ultrarresistencia

Respuesta

La eficacia y efectividad de los antipsicóticos, es decir, el beneficio producido por los fármacos en el contexto de un proceso psicopatológico, es valorado fundamentalmente según diversas escalas. El hiato epistemológico que existe entre el mecanismo de acción de los antipsicóticos y la respuesta clínica valorada basándose en escalas puede resultar difícil de extrapolar a la práctica clínica diaria. Sin embargo, estas brindan una perspectiva objetiva y estandarizada. Las escalas para medir respuesta son la *escala de síntomas positivos y negativos* (PANSS) o la evaluación de *impresión clínica global* (CGI). La evaluación sintomática para la determinación de la respuesta al tratamiento está en relación con una línea de base de severidad. La respuesta inadecuada se define por la continuidad de síntomas y deterioro funcional de gravedad moderada o mayor, como las ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento y comportamiento desorganizado.¹⁷ Se estima como mínima respuesta un cambio del 20 % en la escala y

evaluada de forma prospectiva por al menos 6 semanas.^{18, 19}

Pseudorresistencia

Diferenciar la ERT de la pseudorresistencia es un factor esencial. Se entiende como pseudorresistencia cuando un sujeto parece resistente, pero el tratamiento es inadecuado en lugar de ineficaz.^{20, 21} Puede ocurrir pseudorresistencia como resultado de una inadecuada adherencia o cumplimiento al tratamiento, niveles plasmáticos de medicamento por debajo del rango terapéutico, dosis o duración inadecuadas del tratamiento, así como de un diagnóstico incorrecto. También es importante diferenciar reacciones adversas que enmascaran una falsa respuesta o factores de confusión como comorbilidades médicas y psiquiátricas¹⁹⁻²¹ (tabla 3).

Ultrarresistencia

Aunque no haya una definición operativa y clara de ultrarresistencia (UERT), algunos autores han propuesto los criterios de tratamiento con dosis adecuada de clozapina a niveles plasmáticos > 350 ng/ml, duración adecuada durante 8 semanas, sin mejoría significativa definida en las escalas y mal funcionamiento durante al menos 5 años.²² Sin embargo, Saha *et al.* destacan en su trabajo que la mayoría de los individuos con UERT

Tabla 3 | Esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT) vs. pseudoresistencia (modificado de Potkin *et al.*, 2020)

Esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT)
Dosis y duración adecuada del tratamiento antipsicótico
Se asocia con edad de inicio temprano y larga duración del proceso psicótico
Diferencias biológicas en comparación con la esquizofrenia que responde al tratamiento
Vs.
Pseudoresistencia
Diagnóstico incorrecto
Inadecuadas dosis y duración del tratamiento antipsicótico
Antipsicóticos por debajo del rango terapéutico
Inadecuado cumplimiento del tratamiento
Comorbilidades médicas y/o efectos adversos que enmascaran respuesta terapéutica
Uso de sustancias psicoactivas que desencadenan psicosis

no respondieron a clozapina desde el inicio del tratamiento.²³ Por tanto, el mal funcionamiento extendido en el tiempo no debería ser una variable. A su vez, se ha demostrado que el uso tardío de clozapina en individuos con ERT disminuye las chances de respuesta.²⁴ En un estudio de seguimiento a 12 años Chan *et al.* encuentran que el retraso en la prescripción de clozapina es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a clozapina.²⁵ Esto sugiere que el tratamiento temprano y efectivo en la esquizofrenia está asociado con un mejor resultado.

IV. Curso clínico y predictores de la ERT

La evolución hacia ERT puede presentarse en diferentes fases del proceso. La ERT primaria es observada desde el inicio del primer episodio psicótico y la ERT secundaria es desarrollada más tarde en la progresión de la enfermedad.²⁰ Tener presente las nociones de ERT primaria o secundaria nos permite replantearnos el tratamiento farmacológico y considerar el inicio de clozapina. Estar atentos a la evolución de ERT primaria o secundaria es determinante para el pronóstico. La mayoría de los pacientes demuestra resistencia desde el inicio de la enfermedad.¹⁹⁻²¹ Perkins *et al.* en una revisión concluyeron que la duración de la psicosis no tratada es un indicador pronóstico potencialmente modificable.¹⁹

La edad temprana de inicio de los síntomas de esquizofrenia, el mal funcionamiento social premórbido y el bajo coeficiente intelectual premórbido son predictores de ERT.²⁶ Smart *et al.* —en una revisión sistemática de estudios prospectivos y longitudinales con el objetivo de identificar predictores de resistencia al tratamiento desde el primer episodio que incluye 12 trabajos— identificaron que la edad temprana en el inicio del proceso esquizofrénico es un predictor robusto de ERT. También sugieren que el sexo masculino, haber nacido en otoño/invierno, el mal funcionamiento premórbido y la crianza rural pueden contribuir a ERT.²⁷ Respecto a los predictores biológicos, aún no hay datos concluyentes para ninguno.²⁸

Como se mencionó en el apartado anterior, otro factor pronóstico a considerar es la latencia para el inicio de clozapina, que suele ser prolongada. En algunas series la duración media del tratamiento con otros antipsicóticos antes del inicio de clozapina fue de 7,4 años.²⁹ Se considera que existe retraso cuando se cumplen los criterios diagnósticos de ERT hasta el inicio de clozapina.^{19, 30} Howes *et al.* informan un retraso teórico medio de 4 años³¹ y un estudio similar de la India realizado por Grover *et al.* informó un retraso medio de 2 años.³²

Estos datos indican la necesidad de acortar los márgenes temporales para el inicio de clozapina, ya que los sujetos con menor demora para el inicio de clozapina tienen mejor respuesta.^{24, 29}

Adicionalmente, es relevante considerar el siguiente aspecto: en la práctica clínica diaria aún prevalece la tendencia a la toma de decisiones terapéuticas jerarquizando la carga de sintomatología positiva. Sin embargo, hay pacientes resistentes al tratamiento que difieren significativamente entre los perfiles sintomáticos. La enfermedad de un paciente puede cumplir criterios basados en síntomas generales o en subdominios específicos de síntomas positivos, negativos o cognitivos.¹⁹⁻²¹ El impacto de estos en el funcionamiento global del individuo es otro elemento para destacar.¹⁹ Establecer un adecuado balance

clínico entre el riesgo-beneficio en el inicio de una intervención farmacoterapéutica en pacientes con síntomas leves es muy diferente al de individuos con síntomas más graves, ya que la severidad brinda un apoyo más sólido para las intervenciones farmacológicas. Basado en estas consideraciones, se recomienda que el umbral mínimo para los síntomas sea al menos de gravedad moderada, según se define en una escala de calificación estandarizada.²⁰

Desde la perspectiva clínica, Kane *et al.*²¹ elaboraron una guía sobre ERT donde se destacan 4 dominios a considerar y pensar la ERT: definición e identificación de ERT, vías de resistencia a ERT, carga asociada a ERT, tratamiento actual y necesidades insatisfechas (tabla 4).

En suma

La ERT puede observarse en un tercio de los individuos con esquizofrenia. La carga asociada a ERT es elevada para los individuos y familiares tanto en lo social como en lo económico. Es necesario tomar conciencia de los criterios para ERT, ya que la evidencia indica que su correcta identificación y el inicio temprano de clozapina se asocian con mejores resultados.

Referencias bibliográficas

1. **Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al.** Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15067. doi: 10.1038/nrdp.2015.67
2. **Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB.** Schizophrenia. *Lancet.* 2016;388(10039):86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
3. **Marder SR, Cannon TD.** Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1753-61. doi: 10.1056/NEJMra1808803
4. **Jablensky A.** The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and

Tabla 4 | Guía de identificación y manejo de ERT. Consenso (modificado de Kane *et al.*, 2019)

Definición e identificación	<p>El reconocimiento temprano de ERT y el manejo de los síntomas psicóticos son críticos. La duración de la psicosis no tratada se asocia con peores resultados.</p> <p>Se considera ERT la falta de respuesta al ensayo de 2 antipsicóticos durante al menos 6 semanas, cada uno a una dosis equivalente a 600 mg de clorpromazina por día. Se debe garantizar el cumplimiento terapéutico.</p>
Vías de resistencia	<p>La ERT no es un subgrupo homogéneo. Si bien hay lagunas en el conocimiento de las vías neurobiológicas subyacentes, la evidencia sugiere alteraciones de nivel dopaminérgico y no dopaminérgico.</p>
Carga asociada a ERT	<p>La carga asociada a ERT para los sujetos, familiares, cuidadores, sistema de salud es elevada tanto en lo social como económico.</p> <p>El manejo adecuado puede tener un impacto positivo en la carga general asociado a ERT.</p>
Tratamiento	<p>La polifarmacia, dosis elevadas de antipsicóticos y hospitalizaciones frecuentes pueden ser posibles marcadores de ERT.</p> <p>Considerar el uso de clozapina y tratamientos no farmacológicos.</p> <p>El tratamiento debe ser realizado en el contexto de toma de decisiones compartidas entre el sujeto, equipo tratante, familiares/cuidadores.</p>

- future prospects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-87. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky
5. **Bleuler E.** Dementia praecox o el grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Polemos; 2011. 624 pp.
 6. **Lantéri-Laura G.** Ensayo sobre los paradigmas de la psiquiatría moderna. Madrid: Triacastela; 2000. 336 pp.
 7. **Berrios GE.** Hacia una nueva epistemología de la psiquiatría. Buenos Aires: Polemos; 2011. 312 pp.
 8. **Ey H.** Les limites de la notion de schizophrénie. La raison. *Cahiers de psychopathologie scientifique.* 1951;3:61-66.
 9. **Ey H.** Les problèmes cliniques des schizophrénies (V Colloque de Bonneval 1957). *Evolut Psychiat.* 1958;23(2):149-211.
 10. **Toledo M, Almada R, Villalba L.** Paradigmas psiquiátricos y psicofarmacología. ¿Relevancia del órgano-dinamismo de Henry Ey? *Psicol Conoc Soc.* 2018;8(2):258-81. doi: 10.26864/pcs.v8.n2.12

11. American Psychiatry Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. 996 pp.
12. **Levin SA.** Apuntes para un análisis epistemológico de algunos problemas de la psiquiatría contemporánea. Vertex. 2010;21(91):263-73. [Consulta: febr. 2022]. Disponible en: www.researchgate.net/publication/318710878_Apuntes_para_un_analisis_epistemologico_de_algunos_problemas_de_la_psiquiatria_contemporanea
13. **Lasalvia A, Ruggeri M.** Renaming schizophrenia: benefits, challenges and barriers. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(3):251-3. doi: 10.1017/S2045796018000677
14. **Maruta T, Matsumoto C.** Renaming schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(3):262-4. doi: 10.1017/S2045796018000598
15. **Gaebel W, Kerst A.** The debate about renaming schizophrenia: a new name would not resolve the stigma. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(3):258-61. doi: 10.1017/S2045796018000513
16. **Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH.** Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):12. doi: 10.1186/s12888-016-1177-y
17. **Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al.** Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216-29. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
18. **Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A.** Treatment resistant schizophrenia: clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis.* 2019;131:104257. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.016
19. **Potkin SG, Kane JM, Correll CU, Lindenmayer JP, Agid O, Marder SR, et al.** The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr.* 2020;6(1):1. doi: 10.1038/s41537-019-0090-z
20. **Correll CU, Howes OD.** Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. *J Clin Psychiatry.* 2021;82(5):MY20096AH1C. doi: 10.4088/JCPMY20096AH1C
21. **Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al.** Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(2):18com12123. doi: 10.4088/JCP.18com12123
22. **Naguy A, Alamiri B.** Ultra-treatment resistant schizophrenia- Where do we stand? *Asian J Psychiatr.* 2019;44:95-6. doi: 10.1016/j.ajp.2019.07.028
23. **Shah P, Iwata Y, Brown EE, Kim J, Sanches M, Takeuchi H, et al.** Clozapine response trajectories and predictors of non-response in treatment-resistant schizophrenia: a chart review study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(1):11-22. doi: 10.1007/s00406-019-01053-6
24. **Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N.** The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res.* 2017;250:65-70. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.064
25. **Chan SK, Chan HY, 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;47(2):485-94. doi: 10.1093/schbul/sbaa145

26. **Legge SE, Dennison CA, Pardiñas AF, Rees E, Lynham AJ, Hopkins L, et al.** Clinical indicators of treatment-resistant psychosis. *Br J Psychiatry*. 2020;216(5):259-66. doi: 10.1192/bjp.2019.120
27. **Smart SE, Kepinska AP, Murray RM, MacCabe JH.** Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med*. 2021;51(1):44-53. doi: 10.1017/S0033291719002083
28. **Samanaite R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A.** Biological predictors of clozapine response: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2018;9:327. doi: 10.3389/fpsy.2018.00327
29. **Shah P, Iwata Y, Plitman E, Brown EE, Caravaggio F, Kim J, et al.** The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2018;268:114-22. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.070
30. **Varghese MT, Jyothi KS, Shaji KS, Venugopal LR.** Delaying clozapine: how long is too long? *Gen Psychiatry*. 2020;33(2):e100172. doi: 10.1136/gpsych-2019-100172
31. **Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D.** Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry*. 2012;201(6):481-5. doi: 10.1192/bjp.bp.111.105833
32. **Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A.** Delay in initiation of clozapine: a retrospective study from a tertiary care hospital in North India. *Psychiatry Res*. 2015;226(1):181-5. doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.046