

Clozapina

Clasificación

Antipsicótico atípico - antagonista de la serotonina-dopamina - antipsicótico de segunda generación - estabilizador del humor.

Mecanismo de acción

< afinidad por D2, > por D1. Bloqueo 5HT2.

- Bloqueo de receptores D2, reduciendo los síntomas positivos en la psicosis y estabilizando síntomas afectivos.
- Bloqueo de receptores 5HT-2A provocando aumento de la liberación de DA en algunas áreas del cerebro reduciendo efectos motores y probablemente mejorando síntomas cognitivos y afectivos.
- Interacciones en una gran cantidad de receptores de NT
- Interacción con 5HT-2C y 5HT-1A → puede contribuir a la eficacia para síntomas cognitivos y afectivos en algunos pacientes
- Mecanismo de acción en la refractariedad: desconocido.

Indicaciones

Aprobadas

- Tratamiento de la esquizofrenia resistente / refractaria (3 tratamientos previos a dosis adecuada, duración adecuada, de antipsicóticos de 2 familias diferentes).
- Reducción de riesgo de comportamiento suicida recurrente en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo

No aprobadas

- Tratamiento del trastorno bipolar resistente
- Paciente violentos agresivos con psicosis y otros trastornos del cerebro que no responden a otros tratamientos.

Otros usos

Disquinesia tardía, prevención de suicidio, trastorno esquizoafectivo refractario. Reducción en IAEs.

Efecto

- Síntomas psicóticos y manía: mejoría dentro de 1 semana en el uso en primera línea, con VARIAS semanas hasta que se note el efecto completo a nivel cognitivo, comportamental y afectivo (s/t en casos resistentes).
- Se recomienda esperar 4-6 semanas para determinar la eficacia

- En la práctica: 16-20 semanas para completar una prueba terapéutica en casos resistentes.
- Efecto en síntomas positivos, negativos y desorganización. 5-15% de F20 experimentan mejoría > 60% (s/t en tratamiento > 1 año) → super-respondedores → pueden llevar vida autónoma.

Ausencia de respuesta

- Niveles plasmáticos para evaluar cumplimiento
- Agregar: divalproato o lamotrigina
- Comenzar rehabilitación y psicoterapia
- Descartar UISP



Mejores combos: Divalproato, Lamotrigina, Carbamazepina / Oxcarbamazepina, Antipsicóticos típicos, benzodiacepinas, litio.

Farmacocinética

Pico 1-4 horas, 95% de unión a proteínas, eliminación bifásica (vida media 12 horas, rango 6-33 horas). Niveles plasmáticos muy variables.

Paraclínica

Previo al tratamiento:

- Hemograma: leucocitos $\geq 3500/\text{mm}^3$ y recuento diferencial normal.
- Peso, IMC, circunferencia abdominal, PA
- Glicemia
- Perfil lipídico
- ECG
- FyEH

Derivar pacientes de riesgo metabólico a nutricionista.



Pacientes de riesgo: IMC > 25, prediabetes (glicemia 100-125 mg/dl), HTA, dislipemia.

Dosis

Inicio: 25 mg/día (en 2 dosis), aumentos de 25 mg/día por medio hasta llegar a 300-450 mg/día.

En fase inicial 450-600 mg/día máximo.

Luego: máximo 900 mg/día.

Semanas 1-2: 300 mg/día (100 mg c/8)

Semanas 3-4: 400-500 mg/día y dejar un período de observación antes de aumentar la dosis.

En caso de abandono > 2 días: retomar a menor dosis.

Discontinuación: reducción gradual en 1-2 semanas. Si está indicada la discontinuación abrupta, continuar monitorizando efectos secundarios y síntomas psicóticos. Si se interrumpió el tratamiento por más de 1 semana comenzar con titulación inicial de dosis. Tomar precauciones extras ya que los efectos adversos pueden intensificarse. Puede haber psicosis de rebote al retirar rápido. Luego de interrumpir: controles 1 vez x semana x 1 mes.

Administración: 1 vez al día hasta 300 mg, luego dividido sin dosis > 300 mg x > riesgo de convulsiones. Con o sin comidas. No usar jugo de pomelo.

Dosis > 550 mg pueden requerir de administración concomitante de anticonvulsivante para reducir probabilidad de convulsiones.

Efectos secundarios

Por bloqueo: H1 (sedación), alfa-1 A (mareo, sedación, hipotensión), muscarínicos-1 (boca seca, constipación, sedación, íleo parálítico), muscarínicos-3 → probable efecto metabólico.

Más importantes:

- Aumento de riesgo de diabetes y dislipidemia
- Aumento de salivación (puede ser severo)
- Sudoración, mareos, sedación, cefaleas, taquicardia, hipotensión, náuseas, constipación, boca seca, aumento de peso.

Más riesgosos:

- Hiperglicemia con cetoacidosis
- Agranulocitosis
- Convulsiones
- SNM (s/t en uso con otros AP)
- TEP
- Miocarditis
- Ileo parálítico
- Aumento de riesgo de ACV en pacientes con demencia

Que pueden causar abandono

- Aumento de peso
- Sedación

Precauciones

Glaucoma de ángulo cerrado, trastornos CV, trastornos renales o hepáticos, hipertrofia prostática. Conducción de maquinaria. Historia de convulsiones. Eosinofilia, trombocitopenia. Niños, ancianos, embarazo, lactancia.

Interacciones

Metabolizado por: 1A2, 2D6, 3A4

- Inhibidores de 1A2 (Fluvoxamina): bajar dosis de CLZ
- Inductores 1A2 (tabaquismo): aumentar dosis de CLZ
- Inhibidores 2D6 (Paroxetina, Fluoxetina, Duloxetina) en general no se necesita ajustar dosis de CLZ.
- Inhibidores 3A4 (Nefazodona, Fluvoxamina, Fluoxetina) en general no se necesita ajustar dosis de CLZ.
- CLZ puede aumentar efecto de antihipertensivos.

Otros: Alcohol, depresores del SNC, anticolinérgicos. Drogas que deprimen MO. IMAOs, narcóticos, antihistamínicos, BZD, anticolinérgicos, antihipertensivos, adrenalina, depresores respiratorios. Warfarina. Fármacos con alta unión a proteínas, cimetidina, fenitoina, CBZ, eritromicina, ISRS, litio. No administrar CBZ ni DFH para tratar convulsiones.

Precaución: otros agentes que puedan causar agranulocitosis, glaucoma, prostatismo.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad previa a la Clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones.
- Historia de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrática (excepto granulocitopenia o agranulocitosis por quimioterapia previa). Alteraciones funcionales de la médula ósea. Trastornos mieloproliferativos.
- Epilepsia no controlada.
- Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas. Intoxicación por fármacos.
- Condiciones comatosas. Colapso circulatorio. Depresión del SNC.
- Enfermedad renal o cardíaca severa. Enfermedad hepática activa asociada con náuseas, anorexia o ictericia, enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática.
- Ileo paralítico

Monitorización

- Hemogramas (ver más abajo)
- IMC mensual x 3m y luego c/4 meses
- Perfil lipídico mensual por 6m en pacientes de riesgo metabólico.
- PA, glicemia, perfil lipídico en 3m y luego anual.

Hemogramas: nuevas pautas 2015

Neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$

- Recomendación: iniciar / continuar tratamiento
- Monitoreo:
 - Semanal hasta los 6 meses

- Quincenal hasta 1 año
- Mensual mientras continúe el tratamiento

Neutropenia leve: 1000-1499/mm³

- Recomendación: continuar
- Monitoreo:
 - Repetir hemograma en el día
 - →3 hemogramas por semana hasta → 1500/mm³

Neutropenia moderada: 500-999/mm³

- Recomendación: INTERRUMPIR CLOZAPINA
 - Consulta con hematólogo
 - →Se puede retomar con neutrófilos → 1000/mm³
- Monitoreo
 - Repetir hemograma en el día
 - →Hemograma diario hasta → 1000/mm³
 - Luego 3 hemogramas por semana
 - Luego hemograma semanal por 4 semanas
 - Luego hemograma mensual

Neutropenia severa: < 500/mm³

- Recomendación:
 - Consulta con hematólogo
 - No retomar a menos que los beneficios superen los riesgos
- Monitoreo
 - Repetir hemograma en el día
 - →Hemograma diario hasta → 1000/mm³
 - →Hemogramas 3 por semana hasta → 1500/mm³
- * Si se retoma: hemograma semanal como al inicio

Reinstauración

Luego de retirar por leucopenia: monitoreo semanal por 12 meses.

Presentaciones

Comprimidos de 25mg]: Luverina. Comprimidos de 100 mg: Leponex*, Luverina

Situaciones clínicas especiales

Nueva prueba con Clozapina luego de eventos adversos significativos

En una revisión [^1] se encontraron 138 pacientes esquizofrénicos que retomaron el tratamiento con Clozapina luego de desarrollar neutropenia (112), agranulocitosis (15), síndrome neuroléptico maligno (5), miocarditis (4), pericarditis (1) y lupus eritematoso (1). El reinicio del tratamiento fue exitoso en 78/112 pacientes (69.6%, IC: 60.6–77.4) luego de una neutropenia; 3/15 (20%, IC: 7.1–45.2) luego de una agranulocitosis; 5/5 (100%, IC: 56–100) luego de un SNM, 3/4 (75%, IC: 30–95) luego de una miocarditis, 1/1 luego de una pericarditis y 0/1 luego de un lupus inducido por clozapina. Los pacientes se siguieron por 16–96 semanas. Ninguno de los pacientes murió. En suma: excepto en los casos de agranulocitosis o miocarditis, se podría reconsiderar reiniciar clozapina luego de un evento adverso.

Pacientes añosos

Mayor mortalidad con el uso de antipsicóticos atípicos.

Otros

Embarazo: B. En RN de madres tratadas con CLZ mayor riesgo de movimientos anormales, alteraciones en tono muscular, somnolencia. Uso: solo si beneficio > riesgo.

Lactancia: desconocido. Se asume que pasa a la leche. Se recomienda discontinuar o suspender lactancia. Bibliografía

- Folletería del laboratorio (Leponex(r) - Sandoz).
- Manu, P., Sarpal, D., Muir, O., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophrenia research*, 134(2-3), 180-186.
- Meltzer H. Suicide in Schizophrenia: Risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 1).
- Meltzer H. et al. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic resistant Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152 183-190
- Stahl, Stephen M. *Prescriber's Guide: Antidepressants: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 2017.