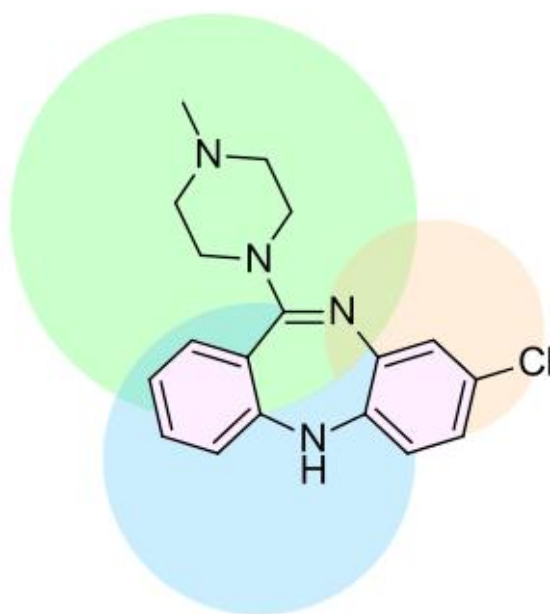


# MANEJO DE CLOZAPINA

en el Área de Gestión Clínica  
de Psiquiatría y Salud Mental del  
Hospital Universitario 12 de Octubre



Isabel Castillo García  
Eva Sánchez Morla  
Javier Sanz Fuentenebro

Coordinador "Cuadernos de Salud Mental del 12":

Dr. L. Santiago Vega González ( [santiago.vega@salud.madrid.org](mailto:santiago.vega@salud.madrid.org) )

Area de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid (España)

Web oficial: <http://www.madrid.org/hospital12deoctubre/psiquiatria>

Publicación sin fines comerciales: material de uso exclusivamente docente.

Advertencia: La medicina y la psicología clínica son áreas en constante evolución. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento se requieren modificaciones en las indicaciones terapéuticas, en especial en lo que atañe a los tratamientos farmacológicos. Aunque los autores han revisado la última evidencia científica al respecto de los tratamientos que aquí se mencionan se recomienda al lector profano consultar con un especialista médico en lo referente a los tratamientos farmacológicos y al lector profesional de la medicina o psicología revisar las últimas guía clínicas y prospectos oficiales en relación con los tratamientos y, en especial, los fármacos aquí comentados. Esta recomendación cobra especial importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

**Junio 2019**

# **MANEJO DE CLOZAPINA**

**en el Área de Gestión Clínica  
de Psiquiatría y Salud Mental del  
Hospital Universitario 12 de Octubre**

**- Versión marzo 2019 -**

Isabel Castillo García  
Eva Sánchez Morla  
Javier Sanz Fuentenebro

*Médicos Psiquiatras  
Área de Gestión Clínica Psiquiatría y Salud Mental  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid (España)*

# INDICE

## 1. Información sobre clozapina

- 1.1 Historia (página 6)
- 1.2 Indicaciones (p. 6)
- 1.3 Contraindicaciones (p. 7)
- 1.4 Farmacodinamia y farmacocinética (p. 8)
- 1.5 Efectos secundarios (p. 8)
  - Efectos hematológicos (p. 7)
  - Trastornos metabólicos y nutricionales (p. 9)
  - Trastornos cardíacos (p. 9)
  - Trastornos gastrointestinales (p. 10)
  - Trastornos hepatobiliares (p. 10)
  - Trastornos del Sistema Nervioso Central (p. 11)
  - Trastornos vasculares (p.11)
  - Trastornos renales (p. 11)
  - Trastornos generales (p. 11)
  - Uso en ancianos (p. 12)
  - Embarazo y lactancia (p. 12)
- 1.6 Interacciones (p. 12)

## 2. Manejo práctico de la clozapina en el AGCPSM

- 2.1 Antes de iniciar el tratamiento con clozapina (p. 16)
- 2.2 Inicio de clozapina (p. 16)
- 2.3 Mantenimiento del tratamiento con clozapina (p. 17)
- 2.4 Interrupción del tratamiento (p. 20)
- 2.5 Reintroducción del tratamiento con clozapina (p. 20)
- 2.6 Estrategias de optimización y potenciación de clozapina (p. 21)
- 2.7 Manejo práctico de los efectos secundarios más frecuentes y/o graves del uso con clozapina (p. 22)
- 2.8 Indicaciones *off-label* de clozapina (p. 25)

### 3. Anexos

- 3.1 Nota orientativa para Médico de Atención Primaria sobre inicio de tratamiento con Clozapina (p. 26)
- 3.2 Archivo centralizado de protocolos de Clozapina del AGCPSM H.U. 12 de Octubre (p. 26)
- 3.3 Codificación de pacientes en tratamiento con Clozapina (p. 26)
- 3.4 Procedimiento de alertas clozapina (p. 27)
- 3.5 Protocolo de Salud Física del AGCPSM (p. 27)
- 3.6 Consentimiento informado para tratamiento con Clozapina (p. 27)
- 3.7 Información para pacientes en tratamiento con Clozapina y sus familiares (p. 29)

## 1. INFORMACIÓN SOBRE CLOZAPINA

### 1.1 HISTORIA

A partir de los años 50 se produjo una auténtica revolución en el tratamiento de la esquizofrenia, por tres hitos históricos: la introducción clínica de la clorpromazina, la síntesis y posterior utilización del haloperidol, y el descubrimiento y utilización en el tratamiento de la esquizofrenia de la clozapina, un fármaco con características atípicas como antipsicótico.

La clozapina fue sintetizada en 1958, desarrollada por Sandoz en 1961, e introducida en Europa en 1970. Así, la clozapina fue vista como el avance más importante en el tratamiento de la esquizofrenia desde el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos de primera generación (clorpromazina y haloperidol, en los años 50 y 60, respectivamente). Perteneció a un grupo de sustancias con efecto antipsicótico denominadas dibenzodiazepinas. Las primeras publicaciones que evaluaron la eficacia de la clozapina en pacientes con esquizofrenia fueron realizadas a principios de la década de 1970 (Faltus et al., 1973), si bien el alto valor de eficacia de la nueva molécula pasó desapercibido en los primeros momentos. Entre los primeros trabajos y el estudio esencial de Kane et al (1988), se publicaron algunos trabajos rigurosamente diseñados que encontraron que la clozapina era más eficaz que los antipsicóticos de primera generación (Arranz et al., 1975; Chiu et al., 1976; Ekblom y Haggstrom, 1974; León, 1978; Itoh et al., 1977); incluso en algunos de ellos (Shopsin et al., 1979) se obtuvieron datos que indicaban que la mayor eficacia de la clozapina afectaba tanto a los síntomas positivos como a los negativos. Carlos León, un psiquiatra del Hospital Universitario de Cali, publicó en 1978 en *Arch Gen Psychiatry*, en una carta al editor, los resultados de un estudio doble ciego que comparaba la clorpromazina y la clozapina. Aunque la muestra era reducida (37 sujetos con esquizofrenia; además, 13 dropouts), el trabajo ya concluía que la clozapina era superior a la clorpromazina. La carta al editor señalaba el escaso interés que había despertado un fármaco tan efectivo como la clozapina.

La aparición de cuadros de agranulocitosis en Finlandia, (17 pacientes de 2660 expuestos (0.7%), provocó que desde 1977 la clozapina fuera retirada en muchos países. En 1988, el ensayo clínico de Kane et al (Kane et al., 1988) estableció definitivamente la superioridad de la clozapina sobre el resto de los antipsicóticos, al menos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. En la fase doble ciego de este estudio, fueron incluidos un total de 268 pacientes resistentes (criterios muy estrictos y bien definidos de esquizofrenia resistente, lo que dio mayor validez al estudio), asignados de forma aleatoria a tratamiento con clorpromazina (dosis máxima: 1.200 mg/día) o clozapina (dosis máxima: 600 mg/día). La clozapina mostró una mayor eficacia, que no estuvo limitada a un determinado dominio psicopatológico; por el contrario, la mejoría se observó en una amplia gama de síntomas, incluidos los síntomas negativos, aunque en posteriores trabajos se objetivó que la clozapina no producía mejoría en síntomas negativos primarios. Posteriormente, varios metaanálisis confirmaron que la superioridad de la clozapina no está circunscrita a las formas resistentes de esquizofrenia (Wahlbeck et al., 1999; Davis et al., 2003; Leucht et al., 2003; Leucht et al., 2013; Oh et al., 2015). Las evidencias de eficacia motivaron que el fármaco fuese de nuevo comercializado, aunque se fijó la necesidad de implementar una monitorización hematológica de uso por su seguridad. Además de su elevada eficacia, la clozapina mostró muy baja capacidad para provocar alteraciones extrapiramidales y para elevar los niveles de prolactina. Así, la clozapina fue considerada como el prototipo de los antipsicóticos atípicos; durante los últimos 30 años, una gran parte de las investigaciones de las compañías farmacéuticas han ido dirigidas a sintetizar un fármaco de características similares a la clozapina, pero desprovisto de los problemas hematológicos.

### 1.2 INDICACIONES

En la **Unión Europea**, está indicada en el tratamiento de:

1. Pacientes con síntomas resistentes al tratamiento en la Esquizofrenia. La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo dos tratamientos diferentes con antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo suficiente (Suzuki et al., 2012).

La gran mayoría de las definiciones de **Esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT)** están centradas en la persistencia de síntomas psicóticos y de desorganización; los dominios negativo y cognitivo no han sido incorporados en las definiciones de ERT. El rango de dosis de antipsicótico que se recoge en las diferentes definiciones de ERT oscila entre los 400 y los 1000 mg equivalentes de clorpromazina/día, mantenido durante un periodo de tiempo comprendido entre las 4 y las 6 semanas.

La clozapina es la única medicación que ha demostrado una cierta eficacia en ERT, aunque el porcentaje de pacientes que responde satisfactoriamente a este tratamiento es limitado, oscilando entre el 30 y el 50% (Honer et al., 2015), con dos trayectorias de respuesta, una precoz en las primeras cuatro semanas y

otra más retrasada, que aparece de forma más lenta en un periodo más prolongado de tiempo; en muchos casos sólo se alcanza una respuesta parcial. Sólo el 28.9% no muestra ninguna mejoría (Honer et al., 2015) La información que proviene de metanálisis (Siskind et al., 2016) y la totalidad de las guías clínicas recomiendan la utilización de la clozapina en la práctica clínica diaria en la ERT (Warnez y Alessi-Severini, 2014), si bien la superioridad con relación a ciertos antipsicóticos de segunda generación ha sido cuestionada en algunos metanálisis (Asenjo-Lobos et al., 2010; Samara et al., 2016) No disponemos de biomarcadores para predecir qué subgrupo de pacientes va a obtener beneficios clínicos y funcionales con el tratamiento con clozapina.

2. En pacientes diagnosticados de esquizofrenia que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos.
3. En los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de **Parkinson**, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.

En **Estados Unidos**, también está indicada para la reducción de **conductas suicidas** en pacientes con Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (FDA 2002).

### 1.3 CONTRAINDICACIONES

1. Pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente.
2. Antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (con la excepción de granulocitopenia/agranulocitosis producida por quimioterapia previa).
3. Función alterada de la médula ósea.
4. Antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina. *A pesar de la recomendación taxativa en su ficha técnica de no reintroducir el tratamiento con clozapina en pacientes que previamente han presentado neutropenia o agranulocitosis durante la exposición a dicho fármaco, existen crecientes evidencias y experiencias clínicas que permiten considerar esta opción en determinados casos. Cuando el tratamiento con clozapina se ha relacionado con agranulocitosis, el riesgo se considera muy elevado, y la reexposición al fármaco solo debiera considerarse en casos excepcionales. Cuando el motivo de la retirada del fármaco es una neutropenia, es posible considerar, en determinadas situaciones clínicas, y con ciertas condiciones, la reintroducción de la clozapina. (Zallo 2009, Whiskey 2007). En la reintroducción de clozapina tras un caso de neutropenia, entre el 30 y el 38% de los pacientes sufren una nueva neutropenia (Prokopez et al., 2016), y ésta aparece de forma más rápida (entre las 4 y 6 semanas).*
5. El tratamiento con clozapina no deberá iniciarse concomitantemente con fármacos de los que se conoce que tienen potencial importante para causar agranulocitosis por deprimir la función de la médula ósea (carbameceptina, cloranfenicol, sulfonamidas, analgésicos pirazolónicos, penicilamina, agentes citotóxicos); debe evitarse el uso concomitante con antipsicóticos depot (con potencial mielosupresor), ya que pueden no ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pudiera ser necesario, p. ej., neutropenia.
6. Epilepsia no controlada.
7. Psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicación por fármacos, estados comatosos (debido a la posible potenciación del efecto sedante).
8. Colapso circulatorio y/o depresión del SNC de cualquier etiología.
9. Trastornos renales o cardíacos severos (p.ej., miocarditis).
10. Enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática.
11. Íleo paralítico.

## 1.4 FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Clozapina es un antipsicótico del grupo de las Diazepinas, oxazepinas y triazepinas, entre las que también se encuentran la loxapina y la metiapina. Por sus características bioquímicas debería ser un fármaco antidepresivo, no un antipsicótico, pero en las pruebas de experimentación animal, el perfil farmacológico de la clozapina parecía estar más próximo a la clorpromazina que a la imipramina, por lo que se decidió ensayarla en pacientes psicóticos. En estudios farmacológicos, Clozapina no induce catalepsia ni inhibe el comportamiento estereotipado inducido por apomorfina o amfetamina. La clozapina tiene algunas peculiaridades que la diferencian de la mayor parte de los antipsicóticos, debido a su amplio perfil receptorial y que pueden explicar su favorable perfil clínico. A diferencia del resto de antipsicóticos, que precisan un porcentaje de ocupación de receptores D2 estriatales por encima del 70% para ejercer el efecto antipsicótico (excepto la quetiapina), en el caso de la clozapina el efecto antipsicótico aparece con porcentajes de ocupación de receptores D2 estriatales que oscilan entre el 40% y el 60% (Lako et al., 2013; Meltzer, 1992). Asimismo, la clozapina también es un débil antagonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>3</sub> y un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos D<sub>4</sub>, que favorece la actividad ligada a los receptores AMPA (interneuronas) y NMDA (células piramidales) (Anderson et al., 2012). Tiene además un potente efecto anti- $\alpha$ -adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia; tiene una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> y una moderada afinidad por los receptores 5HT<sub>1A</sub>, sobre los que actúa como un agonista parcial (Wenthur y Lindsley, 2013). La superioridad terapéutica de la clozapina ha sido atribuida a diversas causas, como la potenciación de la plasticidad sináptica mediada por los receptores dopaminérgicos D1 (Matsumoto et al., 2008), la normalización del recambio (*turnover*) dopaminérgico en el córtex prefrontal dorsolateral (Elsworth et al., 2008) o su potente efecto antagonista de los receptores dopaminérgicos D4 (Wang et al., 2006). Pero, además, tanto la clozapina como su principal metabolito, la norclozapina (desmetil-clozapina), favorecen la transmisión colinérgica, actuando sobre varios subtipos del receptor muscarínico (Alexander et al., 2009; Li et al., 2005). Por último, hay estudios que también han sugerido que la clozapina incluso posee propiedades inmunomoduladoras (Roge et al., 2012).

La absorción de Clozapina administrado por vía oral es del 90-95%; los alimentos no influyen ni en la velocidad ni en el grado de absorción. Clozapina está sometida a un metabolismo de primer paso moderado, lo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta del 50-60%. En estado estacionario, cuando se administra dos veces al día, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en término medio a las 2,1 horas (intervalo de 0,4 a 4,2 horas), y el volumen de distribución es de 1,6 l/kg. Clozapina se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 95%. Su eliminación es bifásica, con una semivida de eliminación terminal media de 12 horas (intervalo de 6 a 26 horas).

Clozapina se metaboliza de forma prácticamente completa antes de su excreción, fundamentalmente a través de los enzimas microsomales hepáticos CYP1A2 y CYP3A4, y uno de sus 2 principales metabolitos, el desmetilmetabolito N-desmetil-clozapina (norclozapina), es farmacológicamente activo, si bien no está claro su valor clínico.

## 1.5 EFECTOS SECUNDARIOS

### Efectos hematológicos

El desarrollo de granulocitopenia y agranulocitosis es un riesgo inherente al tratamiento con Clozapina. Aunque resulta generalmente reversible al retirar el fármaco, la agranulocitosis puede provocar una sepsis y conducir a la muerte. Debido a que es necesaria la retirada del fármaco para prevenir el desarrollo de agranulocitosis que ponga en peligro la vida, es obligada la monitorización del recuento leucocitario. Aunque el mayor riesgo hematológico se da en las primeras 18 semanas de tratamiento, persiste a lo largo de todo el mismo.

La mortalidad relacionada con neutropenia es extremadamente rara (1 por cada 7.700 expuestos) (Myles et al., 2018). Varios factores como la edad (el riesgo aumenta con la edad), el sexo (mayor riesgo en mujeres) o raza (mayor riesgo en orientales), influyen en los niveles de incidencia. Variantes de los alelos HLA-DBQ1 126-Q y HLA-B 158T se han relacionado con la agranulocitosis inducida por clozapina, en un estudio GWAS en que se analizaron 163 casos de agranulocitosis inducida por clozapina (Goldstein et al., 2014). Con relación a la patofisiología, una hipótesis plausible es la formación de nitrenium: la degradación oxidativa de la clozapina puede generar el desarrollo de algunos metabolitos con iones nitrenium reactivo, que se pueden unir de manera covalente a los leucocitos humanos, resultando en una toxicidad directa. La propensión de los iones de nitrenium de causar apoptosis de los neutrófilos, o ser tóxico para los precursores de los neutrófilos, no es dosis dependiente (aunque dosis de rango tóxico han sido asociadas con un mayor riesgo de complicaciones hematológicas), apoyando la hipótesis de que la farmacocinética y biodisponibilidad de la clozapina se relaciona con su potencial de causar neutropenia (Wicinski et al., 2017).

Es de destacar que recientemente la FDA ha relajado los criterios que regulan la supresión de la clozapina en caso de neutropenia (Sultan et al., 2017). Por debajo de 1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> indican la realización



de tres controles semanales y **sólo se indica supresión del tratamiento con clozapina con menos de 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> sin tener en cuenta leucopenia**. Entre 1.000 y 1.500 neutrófilos el porcentaje de pacientes que evoluciona hacia la neutropenia severa es bajo (alrededor del 30%). **Este cambio de criterio por parte de la FDA incrementa el número de pacientes tratados con esta medicación en Estados Unidos, con menor tasa de retirada de la medicación por causas hematológicas**. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos de individuos tratados según este nuevo criterio de las guías para evaluar de forma completa la seguridad de este cambio de criterio de la FDA (Sultan et al., 2017).

La monitorización hematológica durante el seguimiento, interrupción del tratamiento por razones hematológicas y las medidas a tomar en relación a las cifras del recuento leucocitario y de neutrófilos serán tratadas en el apartado de Manejo práctico de la clozapina.

### Trastornos metabólicos y nutricionales

Durante el tratamiento con Clozapina se ha comunicado una alteración de la tolerancia a la glucosa y/o desarrollo o exacerbación de una diabetes mellitus. En la mayoría de los casos en los que se disponía de datos de seguimiento, la alteración de la tolerancia a la glucosa se resolvió tras la interrupción del tratamiento, y la reinstauración del tratamiento con Clozapina provocó una recaída. Sería recomendable realizar valoración mensual durante los tres primeros meses del inicio de tratamiento con clozapina y revisiones anuales durante todo el tiempo de tratamiento (Cohen 2012).

Las alteraciones metabólicas de la clozapina están fundamentalmente asociadas al bloqueo de receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, pero los efectos sobre los receptores histaminérgicos y adrenérgicos también se piensa que juegan un papel significativo (Humbert-Claude et al., 2012; Meltzer, 1994).

La ganancia de peso es un efecto adverso común del tratamiento con clozapina que, *per se*, no tiene por qué ser potencialmente amenazante para la vida del paciente si se maneja y trata de manera adecuada. Si no es así, se puede desarrollar de forma subsecuente un síndrome metabólico que puede ser un problema de salud que incrementa las tasas de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Hirsch et al., 2017). Se ha propuesto una relación entre ganancia de peso y dosis de clozapina, pero los datos son controvertidos (Citrome et al., 2016). También es mayor la ganancia ponderal en casos de polifarmacia, estilo de vida sedentaria y no sobrepeso a nivel basal (Whitney et al., 2015). Varios estudios también han asociado el tratamiento con clozapina con el desarrollo de dislipemia e hipertensión (Lund et al., 2001), factores que pueden afectar al síndrome metabólico o empeorarlo. El riesgo metabólico asociado con el tratamiento con clozapina se puede incrementar a corto plazo tras el inicio del tratamiento. De hecho, se ha demostrado que el incremento del riesgo metabólico a corto plazo asociado a clozapina disminuye a lo largo del tiempo ya que otras múltiples variables afectan el riesgo metabólico a lo largo del curso de la enfermedad (Kelly et al., 2014).

Otras situaciones menos temidas están cobrando importancia: Cohen et al (2012) encontraron en un año una incidencia de **cetoacidosis** diabética calculada en 1,2 % -3,1 % y la tasa de letalidad fue del 20% -31%, haciendo de la cetoacidosis diabética uno de los efectos secundarios de mayor riesgo, con mayores tasas de mortalidad que la agranulocitosis con una incidencia de 3.8-8%. En este sentido es obligada la detección temprana de hiperglicemia. Se ha demostrado que la cetoacidosis relacionada con la clozapina ocurre típicamente de forma precoz en el curso del tratamiento, cuando la duración del tratamiento con clozapina es corta y las dosis son bajas (Nihalani et al., 2007).

### Trastornos cardíacos

Puede presentarse taquicardia e hipotensión ortostática con o sin síncope, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Es más probable que estos sucesos ocurran con el uso concomitante de benzodiazepinas u otros fármacos antipsicóticos. La prevalencia y la gravedad de la hipotensión están influidas por la tasa y la magnitud del ajuste de la dosis.

Una minoría de los pacientes tratados con Clozapina experimentó cambios en el ECG similares a los observados con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo depresión del segmento S-T y aplanamiento o inversión de las ondas T, que se normalizaron tras la interrupción del tratamiento.

Se han observado casos aislados de arritmias cardíacas, pericarditis/efusión pericárdica y miocarditis, algunos de ellos con desenlace mortal. En el 85% de los casos de **miocarditis** ocurrieron durante los dos primeros meses de iniciación del tratamiento con Clozapina; el período de máximo riesgo se sitúa dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento (Ronaldson et al., 2017). No es dosis dependiente ni existen factores de riesgo demográfico, evidenciándose como factores de riesgo la coadministración con antidepresivos (imipramina, amitriptilina, desipramina, ISRSs) y otros fármacos (antibacterianos, cisapride, tiroxina, ranitidina, ciclofosfamida, litio, fenotiacinas), la obesidad (IMC >30) y el uso de sustancias ilícitas (Khan et al., 2017; Youssef et al., 2016; Chopra et al., 2016).

Los casos de **cardiomiopatía** aparecieron generalmente en fases más tardías de tratamiento. Aunque la clínica es muy variable e inespecífica, debe sospecharse la presencia de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que desarrollen taquicardia persistente en reposo, especialmente en los dos primeros meses de tratamiento, y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (p.ej., fatiga sin causa aparente, disnea, taquipnea), o síntomas similares a los de infarto de miocardio. Otros síntomas que pueden presentarse además de los anteriores incluyen síntomas similares a la gripe, diarrea, náuseas o vómitos, disuria o aumento de la frecuencia miccional. Si se sospecha la aparición de miocarditis o cardiomiopatía, el tratamiento con Clozapina debe interrumpirse rápidamente y remitir al paciente inmediatamente al cardiólogo (tasa de mortalidad > 25%). Pacientes y familiares deben ser avisados del riesgo que implica la presencia de estos síntomas. **Nuestro protocolo incluye valoración de Troponina\* y PCR basal semanal durante el primer mes desde el inicio del tratamiento, o ante sospecha clínica y cambio de dosis.** (Ronaldson 2011).

Respecto a **miocarditis**, el interés está en el aumento de la incidencia, aunque los datos no sean concluyentes; así, resulta muy llamativa la discrepancia en las tasas de incidencia entre Australia (7 ‰ -34 ‰) y el resto del mundo (0,07 ‰ -0,6 ‰), probablemente debida a la rigurosa monitorización en aquel país (De Berardis et al., 2018). Los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por Clozapina no deben ser re-expuestos a Clozapina-

Es de destacar, y a pesar de los efectos referidos de la clozapina, que en el estudio de cohortes de Tiihonen et al (2009) en el que se examina la mortalidad en 66881 pacientes diagnosticados de esquizofrenia y la mortalidad en la población general (5.2 millones) durante una década (1996-2006), la clozapina presentó las menores tasas de mortalidad por cualquier causa, con también menor mortalidad cardiovascular frente al resto de antipsicóticos (se incluían antipsicóticos de primera y segunda generación). En la misma línea, en un reciente metanálisis en pacientes en seguimiento con clozapina a largo plazo, no hubo diferencias en muerte por enfermedad cardíaca entre clozapina y otros antipsicóticos. **El tratamiento continuo con clozapina en pacientes con SZ se asoció con una significativa menor tasa de mortalidad por cualquier causa comparada con otros antipsicóticos** (Vermeulen et al., 2018).

### Sistema gastrointestinal

Muy frecuentemente se ha observado estreñimiento e hipersalivación, y frecuentemente náuseas y vómitos. Entre estos efectos, la sialorrea puede ser especialmente molesta, aunque es benigna, relacionada con la dosis y a menudo transitoria. Sin embargo, hay algunos casos de neumonía aspirativa en pacientes tratados con clozapina que presentan sialorrea, por lo que este efecto secundario debe ser evaluado con cuidado (Hinkes et al., 1996; Saenger et al., 2016). El manejo de la sialorrea relacionada con la clozapina es a menudo problemático, pero algunas estrategias han sido probadas con buenos resultados, tales como una dosis baja de amisulpride o amitriptilina, bupropion, atropina sublingual, escopolamina, trihexifenidil y glicopirrolato, siendo esto último lo más efectivo (Matos-Santana et al., 2017; Man et al., 2017; Sinha et al., 2016; Kulkarni et al., 2015; Bird et al., 2011); también se está utilizando toxina botulínica, este tratamiento se está instaurando en la actualidad en nuestro centro. En raras ocasiones, se ha asociado el tratamiento con Clozapina con disfgia y reflujo gastroesofágico.

Debido probablemente a sus propiedades anticolinérgicas y antagonista serotoninérgica, se ha asociado el tratamiento con Clozapina con diversos grados de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento a obstrucción intestinal, compactación fecal e íleo paralítico. Se sabe que incluso dosis bajas o terapéuticas de clozapina pueden prolongar el tiempo de tránsito intestinal (Baptista et al., 2015), hasta cuatro veces el tiempo normal, afectando a todas las regiones del colon (Every-Palmer et al., 2016). Se requiere precaución especial en pacientes que reciban medicaciones concomitantes que puedan provocar estreñimiento (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas como algunos antipsicóticos, antidepresivos y tratamientos antiparkinsonianos), tengan antecedentes de enfermedad de colon o antecedentes de cirugía abdominal baja, ya que pueden exacerbar la situación. Es de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento, siendo preciso **monitorizar este tema en todos los seguimientos del paciente**, e intervenir con dieta y laxantes de modo proporcional a la clínica; el estreñimiento es a menudo una causa de discontinuación del tratamiento, con un rango estimado de incidencia de 15-60% (Every-Palmer et al., 2016).

La incidencia de **hipomotilidad** gastrointestinal, fue del 4 ‰ -8 ‰, y la tasa de letalidad fue del 15% -27,5%.

### Trastornos hepatobiliares

Pueden producirse elevaciones transitorias y asintomáticas de los enzimas hepáticos, y raramente hepatitis e ictericia colestásica. Se ha comunicado muy raramente necrosis hepática fulminante. En casos raros, se ha comunicado pancreatitis aguda. Los pacientes con trastornos hepáticos estables pre-existentes pueden ser tratados con Clozapina, pero requieren controles regulares de la función hepática. Si durante el tratamiento con Clozapina aparecen síntomas de una posible disfunción hepática, tales como náuseas, vómitos, y/o anorexia, deberá realizarse pruebas de función hepática. Si el aumento de los valores es clínicamente relevante (más de 3 veces el valor normal) o si se aparecen síntomas de ictericia, se interrumpirá el tratamiento con Clozapina. El tratamiento podrá reanudarse sólo si

los resultados de las pruebas de función hepática son normales. En tales casos, la función hepática deberá controlarse estrechamente tras la reintroducción de Clozapina.

### **Trastornos del Sistema Nervioso Central**

Los efectos adversos más frecuentes observados incluyen somnolencia/sedación y mareos. Clozapina puede producir cambios en el EEG, incluyendo la aparición de picos y ondas complejas. Disminuye el umbral convulsivo de forma dosis dependiente y puede provocar espasmos mioclónicos o convulsiones generalizadas. Las convulsiones pueden ser un efecto adverso relativamente frecuente y peligroso en pacientes tratados con clozapina (Kumlien y Lundberg, 2010). De hecho la clozapina puede disminuir el umbral convulsivo no sólo en sujetos con riesgo de epilepsia, sino también en individuos aparentemente sanos (Pisani et al., 2002). El riesgo de convulsiones durante el tratamiento con clozapina se ha estimado en torno al 1-6%, es generalmente dosis dependiente, y se presenta con más frecuencia en sujetos más jóvenes (Williams y Park, 2015; Kikuchi et al., 2014). Se ha reportado que un rápido incremento de la dosis y dosis más altas de clozapina ( $\geq 600$  mg/día) se asocian con más riesgo de convulsiones que dosis medias (300-600 mg/día) o bajas ( $\leq 300$  mg/día) (Dumortier et al., 2001). Este efecto adverso puede aparecer en cualquier fase del tratamiento, incluso después de varios años de tratamiento (Wu et al., 2016). Es más probable que estos síntomas aparezcan también en pacientes con epilepsia pre-existente. En caso de que aparezcan, debe reducirse la dosis y, si es necesario, iniciar un tratamiento anticonvulsivante. Se recomienda la realización de EEG y la monitorización de niveles plasmáticos para evitar o minimizar el riesgo de convulsiones (Varma et al., 2011). Debe evitarse el uso de carbamazepina debido a su potencial para deprimir la función de la médula ósea y tener en cuenta la posibilidad de interacción farmacocinética con otros fármacos anticonvulsivantes.

Muy raramente, se han descrito casos de discinesia tardía en pacientes tratados con Clozapina que habían sido tratados con otros fármacos antipsicóticos. Los pacientes en los que la discinesia tardía se desarrolló con otros antipsicóticos, mejoraron con Clozapina.

### **Trastornos vasculares**

Se han descrito casos de tromboembolismo venoso (VTE) tras el tratamiento con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo para VTE adquiridos (inmovilidad, traumatismos, fracturas, cirugía, tabaquismo, hipergoagulabilidad, trombosis venosa profunda previa), deberían considerarse los factores de riesgo para VTE antes y durante el tratamiento con Clozapina, y tomar medidas preventivas. Dado que Clozapina puede estar asociado con tromboembolismo, debería evitarse la inmovilización del paciente; en caso de precisar recurrir a inmovilización (p. ej., casos de agitación) deben tomarse medidas profilácticas adecuadas.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos randomizados controlados frente a placebo en población con demencia, se ha encontrado un incremento de aproximadamente 2-3 veces el riesgo de episodios adversos cerebrovasculares (Steinberg et al., 2012). El uso de Clozapina no ha sido estudiado en pacientes con demencia y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Clozapina debería ser utilizada con precaución en pacientes con factores de riesgo de infarto.

### **Trastornos renales**

Se han comunicado casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada al tratamiento con Clozapina (Werner et al., 2014).

### **Trastornos generales**

Se han comunicado casos de síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes en tratamiento con Clozapina sola o en combinación con litio u otros fármacos activos sobre el SNC, a menudo caracterizados por rasgos atípicos, esto es, con síntomas extrapiramidales menos intensos o fiebre elevada (Leonardo et al., 2017). La mayoría de los casos publicados presentan condiciones comórbidas o politerapia antipsicótica, especialmente con antipsicóticos con elevada afinidad por receptores D2, como la risperidona, amisulpride y olanzapina u otros fármacos (De Berardis et al., 2018).

Se han descrito reacciones agudas por retirada. Por ello, se recomienda una interrupción gradual del tratamiento. Si es necesaria una interrupción brusca (p.ej., debido a leucopenia), se deberá vigilar estrechamente al paciente en relación a la recurrencia de los síntomas psicóticos y de los síntomas relacionados con el efecto rebote de tipo colinérgico como sudoración excesiva, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea.

Clozapina posee actividad anticolinérgica, que puede producir diversos efectos indeseables. Se recomienda una supervisión cuidadosa si el paciente presenta hipertrofia de próstata o glaucoma de ángulo estrecho.

Se han recibido notificaciones de casos muy raros de priapismo, hematemesis, vasculitis, rash cutáneo, pitiriasis rosácea, eritema intertriginoso, pigmentación ocular, edema periorbital, hinchazón de la glándula parótida,

pseudofeocromocitoma y rhabdomiólisis, los cuales son influenciados por otras variables como la edad, el diagnóstico temprano, y los tratamientos farmacológicos previos/actuales, que no tienen por qué ser siempre graves pero que requieren una cuidadosa monitorización (Remington et al., 2016). Algunos de estos efectos adversos, aunque impredecibles, son manejados con frecuencia si se reconocen de manera precoz y tratados. Sin embargo, algunos de los efectos adversos raros pueden ser graves y potencialmente mortales, y estos incluyen golpe de calor, fallo hepático, pancreatitis, neumonía y fallo respiratorio (De Beradis et al., 2013). Un adecuado conocimiento del fármaco, vigilancia clínica, e intervención rápida puede reducir drásticamente la morbilidad y la mortalidad relacionada con la clozapina.

Durante el tratamiento con Clozapina los pacientes pueden experimentar elevaciones de temperatura transitorias por encima de los 38 °C con una mayor frecuencia durante las tres primeras semanas de tratamiento. Esta fiebre es generalmente benigna, pero puede ser el precursor de la miocarditis y otros efectos adversos inflamatorios como la colitis, serositis y pancreatitis. En ocasiones, puede ir asociada con un aumento o descenso del recuento leucocitario y/o eosinofilia. Los pacientes con fiebre deben ser evaluados minuciosamente para descartar la posibilidad de una infección subyacente o el desarrollo de agranulocitosis. En presencia de fiebre elevada debe considerarse la posibilidad de un síndrome neuroléptico maligno (SNM).

### Uso en ancianos

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja. Durante el tratamiento con Clozapina puede producirse hipotensión ortostática, y se han comunicado algunos casos de taquicardia en ocasiones continuada. Los pacientes ancianos particularmente aquellos con función cardiovascular comprometida, pueden ser más susceptibles a estos efectos.

Los pacientes ancianos pueden ser también particularmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos de Clozapina, tales como retención urinaria y estreñimiento. Cuando se utiliza la clozapina en la enfermedad de Parkinson las dosis de inicio son menores (6.25 mg/día) con incrementos de dosis muy lentos (6.25-12.5 mg/día), en función de la tolerabilidad. Las dosis máximas utilizadas no deberían exceder los 50 mg/día. Lutz et al (2014) proponen una ventana de utilización de la media +/- 1 SD: 17-80 ng/ml para las mujeres y 17-159 ng/ml para los hombres.

### Embarazo y lactancia

Existen sólo limitados datos clínicos de embarazos durante el tratamiento con Clozapina. Los estudios en animales no indican ni directa ni indirectamente efectos nocivos en lo que respecta a embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se recomienda precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Los estudios en animales sugieren que Clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efecto en el lactante; por ello, las madres que reciban Clozapina, no deben amamantar a sus hijos.

Mujeres en edad fértil: Puede producirse el retorno a la menstruación normal como resultado del cambio de otro antipsicótico a Clozapina. Deben tomarse medidas anticonceptivas adecuadas en mujeres en edad fértil. Debe realizarse educación sexual en mujeres en edad fértil con el fin de proporcionar la máxima información posible para que la mujer pueda elegir el tipo de método anticonceptivo.

## 1.6 INTERACCIONES

### Contraindicaciones de uso concomitante

- No deben utilizarse concomitantemente con Clozapina fármacos con potencial importante para deprimir la función de la médula ósea (carbameceptina, cloranfenicol, sulfonamidas, analgésicos pirazolónicos, penicilamina, agentes citotóxicos).
- No deberían utilizarse concomitantemente con Clozapina los fármacos antipsicóticos depot de larga duración (con potencial mielosupresor), ya que pueden no ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pudiera ser necesario, p.ej., neutropenia.
- No debe tomarse alcohol concomitantemente con Clozapina debido a la posible potenciación del efecto sedante.

### Precauciones que incluyen ajuste de dosis

- Clozapina puede aumentar los efectos centrales de los depresores del SNC tales como narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas. Se aconseja especial precaución cuando se inicie el tratamiento con Clozapina en pacientes que estén tomando una benzodiazepina o cualquier otro fármaco psicotropo.
- Debido a la posibilidad de efectos aditivos, deberá tenerse precaución con la administración concomitante de fármacos con propiedades anticolinérgicas, hipotensoras o depresoras del sistema respiratorio.
- Debido a sus propiedades anti- $\alpha$ -adrenérgicas, Clozapina puede reducir el efecto hipertensor de la norepinefrina u otros fármacos predominantemente  $\alpha$ -adrenérgicos y revertir el efecto presor de la epinefrina.
- La administración concomitante de fármacos conocidos como inhibidores de la actividad de algunos de los isoenzimas del citocromo P450 puede aumentar los niveles plasmáticos de Clozapina, y puede ser necesario reducir la dosis de Clozapina para prevenir la aparición de efectos adversos. Esto es más importante para los inhibidores del CYP 1A2 como cafeína (ver más adelante) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fluvoxamina y paroxetina (este último más controvertido), antifúngicos, anticonceptivos orales, ciprofloxacino, disulfiram. La fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y CYP2C19, lo que aumenta la vida media de la clozapina y los niveles plasmáticos de clozapina, aunque disminuye los niveles de su metabolito activo (mediado por receptores 5HT<sub>2c</sub>) (Polcwiartek y Nielsen, 2016). Algunos de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina y sertralina son inhibidores del CYP 2D6 y, consecuentemente, es menos probable una interacción farmacocinética relevante con Clozapina. Se han comunicado casos de interacción entre citalopram y clozapina, que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con clozapina. La naturaleza de esta interacción no se conoce. De forma similar, las interacciones farmacocinéticas con inhibidores del CYP 3A4 como los antimicóticos azólicos, cimetidina, eritromicina, e inhibidores de la proteasa son poco probables, aunque se han comunicado algunos casos.
- Debido a que la **cafeína** aumenta la concentración plasmática de Clozapina y disminuye en aproximadamente un 50% tras 5 días sin ingesta de cafeína, pueden ser necesarios cambios en la dosis de Clozapina cuando haya un cambio en los hábitos de ingesta de cafeína.
- En casos de interrupción brusca del **hábito de fumar**, puede aumentar la concentración plasmática de Clozapina, lo que provocaría un aumento de las reacciones adversas. Pueden aparecer efectos adversos si un paciente en tratamiento con clozapina deja de fumar ya que las concentraciones de clozapina pueden incrementarse hasta un 50-70%, lo que puede conducir a concentraciones tóxicas y al desarrollo de efectos adversos (Lowe and Ackman, 2010). El consumo de tabaco afecta al metabolismo de la clozapina a través de la inducción del CYP1A2.
- La administración concomitante de fármacos conocidos como inductores de los enzimas del citocromo P450 puede disminuir los niveles plasmáticos de Clozapina, lo que puede llevar a una disminución de su eficacia. Fármacos conocidos como inductores de la actividad de los enzimas del citocromo P450 y de los que se han comunicado interacciones con Clozapina, incluyen, por ejemplo, carbamazepina (como se ha señalado previamente, no debe utilizarse concomitantemente con Clozapina, también debido a su potencial mielosupresor), fenitoína y rifampicina. Los inductores conocidos del citocromo CYP1A2, como por ejemplo el omeprazol, pueden conllevar la disminución de los niveles de Clozapina. Cuando se utilice en combinación con éstos fármacos, ha de tenerse en cuenta, por tanto, la capacidad que tienen para reducir la eficacia de la Clozapina. Es de destacar, que el omeprazol incrementa la actividad de la enzima FM-O3 que estimula la formación de metabolitos tóxicos de la clozapina que incrementaría el riesgo de neutropenia (Wicinski et al., 2017).

### Otros

- El uso concomitante de litio u otros agentes activos del SNC pueden aumentar el riesgo de aparición de un síndrome neuroléptico maligno (SNM).
- Se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, inclusive en pacientes no epilépticos, y casos aislados de delirio cuando se administró Clozapina conjuntamente con ácido valproico. Estos efectos son

probablemente debidos a una interacción farmacodinámica cuyo mecanismo no ha sido determinado. El valproato puede también inducir el metabolismo de la clozapina.

- Se recomienda precaución en pacientes que reciban tratamiento concomitante con otros fármacos inhibidores o inductores de los isoenzimas del citocromo P450. No se han observado hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas y antiarrítmicos tipo IC, fármacos todos ellos con afinidad por el citocromo P450 2D6.
- Como con otros antipsicóticos, deben tomarse precauciones cuando se prescribe Clozapina con medicamentos que incrementan el intervalo QTc o causan desequilibrio electrolítico.

En la siguiente tabla se recogen las interacciones comentadas.

Fármaco	Interacciones	Comentarios
Supresores de la médula ósea (p.ej., carbamazepina, cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol), analgésicos pirazolónicos (p.ej., fenilbutazona), penicilamina, agentes citotóxicos y antipsicóticos inyectables depot de larga duración.	Interactúan aumentando el riesgo y/o la gravedad de la supresión de la médula ósea La carbamazepina es el mayor inductor del metabolismo de la clozapina.	Clozapina <b>no debe utilizarse</b> concomitantemente con otros fármacos de los que se conoce que poseen potencial para suprimir la función de la médula ósea (ver Sección Contraindicaciones)
Benzodiazepinas	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio, que puede llevar a paro cardíaco y/o respiratorio	A pesar de que su ocurrencia es rara, se recomienda precaución cuando se usen estos fármacos juntos. Las notificaciones sugieren que es más probable que la depresión respiratoria y el colapso ocurran al inicio del tratamiento con esta combinación o cuando Clozapina se añade a un tratamiento ya establecido con benzodiazepinas
Anticolinérgicos	Clozapina potencia la acción de estos fármacos por adición de actividad anticolinérgica	Observar al paciente por si aparecen efectos adversos anticolinérgicos como estreñimiento, especialmente cuando se utiliza para ayudar a controlar la hipersalivación
Antihipertensivos	Clozapina puede potenciar el efecto hipotensor de estos fármacos debido a que antagoniza sus efectos simpaticomiméticos	Se recomienda precaución si se utiliza Clozapina de forma concomitante con fármacos antihipertensores. Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de hipotensión, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis
Alcohol, IMAOs, depresores del SNC, incluyendo narcóticos, antihistamínicos y benzodiazepinas	Aumento de los efectos centrales. Depresión aditiva del SNC e interferencia del comportamiento cognitivo y motor cuando se usa en combinación con éstos fármacos	Se recomienda precaución cuando se utilice Clozapina en combinación con otros fármacos activos sobre el SNC. Advertir al paciente de los posibles efectos sedantes aditivos y recomendar no conducir ni manejar maquinaria
Fármacos con elevada unión a proteínas (p.ej., warfarina, digoxina)	Clozapina puede provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos debido a su desplazamiento de las proteínas plasmáticas	Los pacientes deben ser controlados por si se producen efectos adversos asociados con estos fármacos y, si es necesario, ajustar la dosis de los mismos

Fenitoína	La adición de fenitoína al tratamiento con Clozapina puede provocar una disminución en las concentraciones plasmáticas de Clozapina.	Si ha de usarse fenitoína, deberá controlarse estrechamente al paciente por si se produce un empeoramiento de los síntomas psicóticos
Litio	El uso concomitante puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno (SNM)	Observar al paciente por si aparecen signos y síntomas de SNM
Sustancias inductoras de CYP1A2 (p. ej., tabaco, omeprazol)	El uso concomitante puede disminuir los niveles de Clozapina	Debe considerarse el potencial reductor de la eficacia de Clozapina
Sustancias inhibidoras de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, antifúngicos, anticonceptivos orales, disulfiram, cafeína, ciprofloxacino)	El uso concomitante puede incrementar los niveles de Clozapina	Potencial incremento de reacciones adversas. Se requiere tomar cuidado también al cese de la medicación inhibidora de CYP1A2 concomitante, porque produciría una caída en los niveles de Clozapina

## 2. MANEJO PRÁCTICO DE CLOZAPINA EN EL ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL DEL H.U. 12 OCTUBRE

### 2.1 Antes de iniciar tratamiento con clozapina

- Cerciorarse de que el paciente no presenta ninguna contraindicación para el inicio de tratamiento con clozapina (ver apartado anterior información sobre clozapina).
- Antes de iniciar el tratamiento con clozapina, se realizará un recuento y fórmula leucocitaria, que deberá encontrarse dentro de los valores normales (recuento leucocitario  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  y recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ). Dicho hemograma se realizara como máximo los 10 días antes de iniciar tratamiento con clozapina. Se procederá asimismo a realizar el resto de controles analíticos y exploraciones incluidos en el "Protocolo de salud del AGCPSM".
- En la visita de inicio del tratamiento con clozapina tanto el paciente y/o tutor legal como los familiares (siempre que sea posible) deberán ser informados del tratamiento, efectos adversos (entre ellos los hematológicos) y de las medidas a tener en cuenta para minimizar los mismos (necesidad de controles hematológicos mientras dure el tratamiento, necesidad de contactar con el médico en el caso de que haya cualquier indicio de infección incipiente con el fin de poder descartar una neutropenia o cualquier otro efecto adverso). Dicho encuentro se reflejará en el HCIS.
- Se entregará al paciente y/o tutor legal familia el documento con información sobre las características y riesgos del fármaco (anexo), consultando con el profesional de referencia cualquier duda que les pueda surgir. Tras haber procedido a la correcta información, se propondrá la firma del Consentimiento Informado (anexo), que podrá ser verbal en situaciones clínicamente indicadas. En cualquier caso se recogerá la actuación en HCIS.

### 2.2 Inicio de clozapina

- *Muchos de los efectos adversos son dosis- dependientes y se relacionan con una titulación rápida.*
- *Los efectos más graves suelen ocurrir al inicio del tratamiento.*
- *En caso de que el paciente siga otro tratamiento antipsicótico, se recomienda en general, su retirada gradual.*

#### **Dosis de inicio y titulación:**

- Se recomienda iniciar dosis de 12,5mg por la noche el primer día. Aumentar a 12,5mg/12h el segundo día. Si el paciente tolera bien el fármaco, se podría aumentar la dosis entre 25-50mg al día hasta llegar a la dosis de 300mg/día. Aumentos posteriores de dosis deberán hacerse más lentamente y prestando atención a los niveles plasmáticos del fármaco.
- A partir de los 450 mg/día y hasta la dosis máxima de 900 mg se debe ser especialmente prudente por el incremento del riesgo de efectos adversos.
- En ancianos la titulación de dosis, deberá hacerse más lentamente.
- Si aparecen efectos adversos, se recomienda disminuir la dosis y una vez solventados, proseguir con una titulación más lenta.
- Es recomendable la administración de la dosis en dos tomas. Si existe sedación, se dará la mayor parte de la toma en la noche.
- La dosis media que se pretende alcanzar correspondería con unos niveles plasmáticos al menos de 350ng/ml (aunque la respuesta clínica podría evidenciarse con niveles más bajos). Esta dosis varía para cada individuo, siendo más baja en mujeres y en no fumadores.
- Rango de niveles plasmáticos de clozapina deseable: 350- 600ng/ml.



- Se deberán solicitar niveles de clozapina al menos una semana después de alcanzar una dosis estable de clozapina y mantenimiento del tratamiento concomitante igual.

#### **Trámites administrativos:**

- Al iniciar un tratamiento con clozapina, el psiquiatra que inició el tratamiento firmará el informe de la visita con el evolutivo correspondiente; así quedará visible en HCIS (para que pueda ser consultado por otros psiquiatras y especialistas) y en el visor Horus (quedando accesible de esta manera al Médico de Atención Primaria [MAP]).
- Para facilitar el seguimiento de la situación con Atención Primaria, se enviará un correo al MAP del paciente (ver anexo “Nota Orientativa para MAP sobre inicio de tratamiento con clozapina”).
- La prescripción deberá incorporarse al Módulo Único de Prescripción por parte del psiquiatra responsable del paciente en ese momento (depende del lugar de inicio del tratamiento: UHB, UTH, Interconsulta o CSM). Desde ahí quedará visible al resto de especialistas médicos (incluido MAP) y al inspector médico (quién realizará el visado del fármaco, previo a la adquisición del mismo en la farmacia por parte del paciente).
- El profesional responsable del paciente cumplimentará la primera hoja de inicio de tratamiento con clozapina y realizará el seguimiento posterior tras comprobar los resultados del hemograma correspondiente. Para ello, en nuestro servicio disponemos de formato un EXCEL fácilmente rellenable desde la pantalla de resultados de HCIS; también es posible cumplimentar el PDF (aunque es preferible cumplimentarlo en formato excel para facilitar la lectura de resultados). Esta información quedará ubicada en la Intranet, accesible a otros profesionales del servicio (carpeta en Y: “PROTOCOLOS CLOZAPINA AGCPSM”)(ver instrucciones específicas anexo ).
- El CSM y el hospital (incluido UTH, UHB y otros dispositivos [Interconsulta, H. Día...]) deben coordinarse para dar continuidad al protocolo, realizándose (y siendo cumplimentados) los controles en el dispositivo en que esté el paciente.

### **2.3 Mantenimiento del tratamiento con clozapina**

#### **Monitorización de la dosis:**

- Se realiza en predosis matinal (unas 12 horas aproximadamente desde la última dosis).
- Se recomienda una primera determinación una semana después de alcanzar una dosis estable de clozapina y mantenimiento del tratamiento concomitante igual.
- No existe correlación lineal entre dosis de clozapina y niveles plasmáticos.
- En mantenimiento, se aconseja una monitorización cada 3-6 meses, y tras aumento de dosis, introducción/modificación de medicación concomitante con potencial inductor o modificación enzimático, o presencia de signos de intoxicación.
- El margen terapéutico oscila entre 250-700ng/ml. Concentraciones superiores a 1000ng/ml se asocian a toxicidad manifiesta.
- Norclozapina: actividad antipsicótica no definida.
- Ratio Norclozapina/Clozapina: 0,5- 0,7. Este parámetro únicamente nos orienta sobre el estado metabólico del paciente, no tiene valor directo para el ajuste de dosis.

**Controles hematológicos:**

- En la Historia del paciente deberá explicitarse quien será el responsable del control hematológico del caso: extracción, seguimiento de las extracciones, revisión de resultados y cumplimentación de la carpeta de clozapina en el archivo Excel y adopción en su caso de las medidas oportunas.
- Se implantará un sistema de alertas en la Intranet del profesional solicitante del hemograma (y de aquellos que se considere oportuno) para los casos de valores bajo el umbral establecido. Para ello es preciso: 1º solicitar los controles hematológicos como es habitual a través de HCIS, y 2º es imprescindible haber dejado constancia del tratamiento con clozapina en los apartados Diagnóstico y Antecedentes (Ver Anexo “CODIFICACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA”)
- Las situaciones de abandono de control hematológico deberán ser analizadas de cara a la suspensión del fármaco.
- Frecuencia de los controles:
  - Los pacientes deberán someterse a un control hematológico semanal las primeras 18 semanas tras iniciar el tratamiento. Posteriormente, la frecuencia del control pasará a ser mensual y se realizará todo el tiempo que se mantenga el tratamiento.
  - Aquellos pacientes que pasadas las 18 semanas iniciales de tratamiento, interrumpan éste durante más de 3 días, deberán volver a realizar 6 controles hematológicos semanales antes de retornar al control mensual. Si la interrupción supera las 4 semanas, se deberá reiniciar todo el proceso de control hematológico.
  - En caso de interrupción del tratamiento a causa de una granulocitopenia (recuento leucocitario  $\leq 3000$  y recuento absoluto de neutrófilos  $\leq 1500$ ), se mantendrán los controles hasta la normalización de los parámetros sanguíneos. Se recomienda conseguir dos hemogramas sin alteraciones.
- **Medidas específicas a tomar en relación a las cifras del recuento leucocitario y de neutrófilos (ver cuadro):**

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/mm3 (/L)	Recuento absoluto de neutrófilos/mm3 (/L)	
$\geq 3.500$	$\geq 2.000$	Continuar el tratamiento con Clozapina.
3.000-3.500	1.500-2.000	Continuar el tratamiento con Clozapina, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente.
$< 3.000$	$< 1.500$	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con Clozapina, análisis diario hasta que se resuelva la anomalía hemática, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente.

### **Control de complicaciones cardiológicas**

- Se hará un seguimiento de signos compatibles con la aparición de una miocarditis/miocardopatía. Incluiría la una valoración basal de: Troponinas, PCR basal y ECG y durante las cuatro primeras semanas de tratamiento (días 7, 14, 21 y 28) otra determinación de la PCR y troponinas (y ECG si fuera posible) o ante sospecha clínica cardiológica o cambio de dosis. - Aconsejable realización de ECG de control cuando ésta se combina con otros fármacos que pueden aumentar el intervalo QT. El protocolo de Salud física del AGCSM también aconseja que se realice uno al llegar a la dosis de mantenimiento del tratamiento antipsicótico y tras aumentos de medicación.

### **Control de otras complicaciones (estreñimiento, complicaciones metabólicas y otras)**

- Control regular de la función hepática.
- Sería recomendable realizar valoración basal y mensual de los niveles de glucosa en ayunas durante los tres primeros meses.
- Para evitar el riesgo de tromboembolismo (aumentado en pacientes en tratamiento con clozapina), habrá que ser especialmente cuidadosos en casos en que se requiera la inmovilización del paciente. Valoración de la necesidad de profilaxis para evitar TV.
- Preguntar por el hábito intestinal de manera habitual. Es de vital importancia diagnosticar y tratar adecuadamente el estreñimiento, siendo preciso monitorizar este tema en todos los seguimientos del paciente e intervenir con dieta y laxantes de modo proporcional a la clínica.

### **Otras medidas de control de la salud física del paciente en tratamiento con antipsicóticos (clozapina):**

- Ver anexo donde se incluye “*Protocolo de Salud Física del AGPSM*”.

### **Vigilancia de posibles interacciones (revisar apartado *Información sobre clozapina*):**

- Se deberá considerar un reajuste de dosis en caso de tratamiento concomitante con fármacos inhibidores o inductores del citocromo P450, especialmente la fracción 1A2, como la fluvoxamina o el ciprofloxacino, o con inductores como el omeprazol.
- Recordar por su frecuencia la interacción del tabaco y cafeína con el tratamiento con clozapina: cafeína (aumenta la concentración plasmática de clozapina) y tabaco (disminuye dosis de clozapina). Necesidad de reajuste de dosis tras modificación de hábitos.

## 2.4 Interrupción del tratamiento

- Una interrupción súbita del tratamiento puede desencadenar una exacerbación de la sintomatología psicótica y síntomas de “rebote” de tipo colinérgico (sudoración, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea). En la medida en que sea posible se optará por una reducción gradual de la dosis durante un mínimo de 1-2 semanas.

### - Casos en los que se debe de interrumpir el tratamiento con clozapina:

Leucopenia (<3.000 mm<sup>3</sup>/L)  
 Neutropenia (<1.500 mm<sup>3</sup>/L)  
 Eosinofilia (≥ 3,0x10<sup>9</sup>/L)  
 Trombocitopenia (< 50.000 mm<sup>3</sup>/L)  
 Trombofilia (>750.000 mm<sup>3</sup>/L)  
 Sospecha de miocarditis o miocardiopatía se suspenderá el tratamiento de inmediato y se derivará al paciente a cardiología.  
 Aumento del intervalo QT > 500mseg.  
 Incremento relevante de los valores hepáticos (> doble del valor normal) más presencia de clínica (ictericia, rash...).

Íleo paralítico.

La presencia de otros efectos secundarios (ej: convulsiones, síndrome metabólico, fiebre benigna...) no obliga a interrumpir el tratamiento con clozapina pero sí al estudio de los mismos y manejo sintomático.

## 2.5. Reintroducción del tratamiento con clozapina

### Supuestos en los que se reintroduciría el tratamiento con clozapina:

- Olvido de toma del tratamiento por parte del paciente.
- Presencia de un efecto adverso que obligó a su suspensión y una vez solucionado el mismo, no existe contraindicación para proceder a la reintroducción: Leucopenia, eosinofilia, trombofilia, trombopenia, aumento del intervalo QT.

STOP CLOZAPINA	¿REINTRODUCCIÓN?
Leucopenia/ Neutropenia/ Eosinofilia/ Trombopenia/ Trombofilia	SI
Agranulocitosis (neutrófilos <500 mm <sup>3</sup> /L)	NO en principio
Miocarditis/ miocardiopatía	NO en principio
Aumento del intervalo QT	SI
Alteración función hepática	SI
Íleo paralítico	SI

### Dosis

- Si se olvida tomar clozapina un periodo de tiempo menor a 2 días: se reintroducirá la misma dosis que el paciente estaba tomando previamente.
- Si se olvida tomar clozapina un periodo de tiempo entre 3 y 7 días: se comenzará a titular dosis desde el principio, pudiéndose realizar la titulación de dosis de forma más rápida que la expuesta anteriormente.
- Si se olvida tomar clozapina un periodo de tiempo mayor a una semana: se iniciara dosis y titulación como si se tratase de un paciente nuevo.

## 2. 6 Estrategias de optimización y potenciación de clozapina

Ante la ausencia de mejoría clínica con clozapina o respuesta completa se aconseja (Taylor et al., 2015):

- Revisión de los niveles plasmáticos (la mayoría de los estudios sitúan el umbral de respuesta a clozapina en un rango que oscila entre 350- 420ng/mL, si bien en algunos pacientes este umbral podría aumentar hasta los 500ng/mL).
- Tener en cuenta el tiempo desde que se inició el tratamiento con clozapina. Algunos estudios sitúan que la mejoría clínica secundaria al tratamiento con clozapina puede tardar en producirse meses. Se aconseja esperar al menos cuatro meses tras instauración del tratamiento (con niveles plasmáticos óptimos) para valoración de la respuesta a clozapina.

Si a pesar de haber esperado el tiempo suficiente y haber conseguido en el paciente unos niveles plasmáticos óptimos no existe respuesta al tratamiento se podría:

- Aumentar dosis de clozapina.
- Realizar estrategias de potenciación farmacológica usando otros fármacos (opción válida también si clozapina produce muchos efectos secundarios y se desea disminuir dosis del fármaco [buscando disminución de los mismos] y no perder acción terapéutica).

a) Aumento de dosis de clozapina:

- El aumento de la dosis de clozapina en aquellos pacientes en los que no se observa respuesta clínica no suele asociarse a cambios sustanciales en la severidad de la clínica.
- Los intentos de aumento de dosis deben de ser cuidadosamente monitorizados; debiéndose de abandonar si no se observa ninguna respuesta en 3-6 meses (Breier et al., 1993; Taylor et al., 2015).

b) Potenciar con otros fármacos:

- La asociación de otros fármacos que potencien el efecto de la clozapina se podría acompañar de aparición de efectos adversos; si bien, algunas asociaciones los disminuyen (ej: aripiprazol disminuye efecto metabólico de clozapina).

-Fármacos aconsejados:

### Antipsicóticos:

Podría existir un subgrupo minoritario de pacientes que si responden de manera importante a la adición de un segundo antipsicótico. Se aconseja mantener tratamiento concomitante con el segundo antipsicótico al menos 10 semanas para valorar mejoría clínica. Recomendándose usar un antipsicótico que tenga alta afinidad sobre receptores D2 (basándose esta recomendación en la existencia de un mecanismo de acción diferente al de clozapina [aunque investigaciones recientes sobre esquizofrenia resistente podrían ir en contra de esta hipótesis]) (Taylor et al., 2012). Si bien, se precisan más estudios en este sentido (definición de grupo de pacientes que se podría beneficiar, estudio de los mecanismos de acción por los que se podría potenciar la acción de la clozapina, etc.) para poder realizar recomendaciones robustas en el momento actual.

Amisulpride (400-800mg/día)/ Sulpirida (400mg/día)

Aripiprazol (15-30mg/día): mejoría de sd. Metabólico, aunque se trata de resultados de estudios a corto plazo y no se ha podido establecer que este efecto se mantenga a largo plazo (Srisurapanont et al., 2015). Limitada evidencia sobre mejoría de los síntomas psicóticos.

Risperidona (2-6mg/día), en algunos casos se podría valorar el uso de depot (ver contraindicaciones).

Ziprasidona (80- 160mg/día): raramente usado por el riesgo de prolongación del intervalo QTc.

Haloperidol (2-3mg/día): modesta evidencia de beneficio

**Anticomiciales** (Sommer et al., 2012, Taylor et al., 2015):

Lamotrigina (25-300mg/día): podría ser útil en no respondedores o respondedores parciales. Podría reducir el consumo de OH en estos pacientes.

Topiramato (50- 300mg/día): podría controlar la ganancia de peso pero empeora la función cognitiva sobre todo con dosis mayores a 200mg/24h.

**Otros** (Sommer et al., 2012, Taylor et al., 2015):

TEC. La potenciación del tratamiento con clozapina mediante la terapia electroconvulsiva es una opción de tratamiento segura y efectiva (Petrides et al., 2015).

Estabilizadores del ánimo y/o antidepresivos (sobre todo si existe alteración del estado de ánimo y esto contribuye al empeoramiento clínico [no asociar carbamacepina]). Pocos estudios en este sentido (ej: un RCT favorable al uso de citalopram).

**2.7 Manejo práctico de algunos de los efectos secundarios más frecuentes y/o graves del uso con clozapina**

Efecto adverso	Curso temporal de aparición	Manejo
Sedación	En los primeros meses tras el inicio, tiende a desaparecer	Disminuir la dosis de la mañana (administrando más dosis por la noche)
Sialorrea *	Aparece en los primeros meses, suele persistir.  Normalmente más frecuente durante la noche	Tto no farmacológico: uso de chicle, doble almohada, poner toalla sobre almohada.  Tto. Farmacológico: Amisulpride 100-400mg/día Sulpirida 150- 300mg/día  Toxina botulínica: instauración reciente en nuestro servicio, remitir a responsable para estudio del caso.  Otras opciones (no exentas de complicaciones y con poca literatura a su favor): colirio de atropina 1%[uso sublingual, benzhexol, benzotropina + terazosin, bupropion, clonidina, quetiapina... Evitar anticolinérgicos por riesgo de empeoramiento cognitivo, estreñimiento... (aunque podría ser útiles para la hipersalivación; ej: amitriptilina).
Hipotensión	Primeras semanas	Titular más lentamente

Hipertensión	Primeras semanas y posteriormente.	Medir TA durante la titulación de clozapina. Si se desarrolla HTA: iniciar tratamiento vs derivar a MAP.
Taquicardia	Al inicio del tratamiento (primer mes) aunque a veces persiste	Normalmente benigna y no obliga a tratamiento aunque debemos descartar otras complicaciones graves: miocarditis. Si se asocia a clínica cardiaca: parar tratamiento y derivar a cardiología.  Si persiste de forma aislada: es aconsejable valoración por cardiología para valoración del estado cardiaco y del tto. Farmacológico si precisa con B-Bloqueantes (para evitar riesgo de cardiopatía).
Ganancia ponderal	Aparece durante el primer año de tratamiento	Tratamiento no farmacológico: Consejo dietético (especialmente práctico antes de que se produzca la ganancia ponderal).  Tratamiento farmacológico: Añadir aripiprazol 5-10mg/día Metformina 1,5- 2 gr/día (valorar suplementar con B12) Orlistat + dieta pobre en grasas Metilcelulosa 1500mg/día Zonisamida 150-600mg7día Topiramato >300mg/día (riesgo de empeoramiento de la función cognitiva) Otras...
Fiebre	Primeras tres semanas	Paracetamol Importante descartar otras complicaciones: neutropenia, SNM, miocarditis...
Convulsiones	En cualquier momento del tratamiento	Detener tratamiento con clozapina durante un día, posteriormente reintroducir a la mitad de la dosis e ir ascendiendo lentamente + asociar anticonvulsivante (ac.valproico, lamotrigina, gabapentina, topiramato)** + valorar remitir a NRL para completar estudio.  Valorar tratamiento profiláctico si se usan dosis de clozapina superiores a 500mg/día
Nauseas	Primeras 6 semanas	Se podría dar un antiemético ej: ondansetron (evitar metoclopramida si hay antecedentes de SEP y domperidona [riesgo de aumento QTc]).

Enuresis nocturna	En cualquier momento del tratamiento	Tto. No farmacológico: Evitar ingesta de líquidos las horas previas a ir a dormir.  Medidas farmacológicas: Reducir la dosis nocturna (repartir dosis durante el día) vs adelantar toma. Desmopresina nasal 10-20 ug (riesgo de hiponatremia) Anticolinérgicos (riesgo de estreñimiento, empeoramiento cognitivo...).
Neutropenia/ agranulocitosis	En cualquier momento del tratamiento, existiendo más riesgo las primeras 18 semanas	Stop tratamiento con clozapina. Valorar alternativa con otros APS (riesgo de recaída, valorar ingreso en UHB). Si se confirma agranulocitosis: ingreso en hospital (UBH) para iniciar tratamiento hematológico. Excelente respuesta a los estimuladores de colonias.
ERGE	En cualquier momento del tratamiento	Inhibidores de la bomba de protones
Estreñimiento	Suele aparecer en los primeros cuatro meses. Tiende a persistir.	Informar del riesgo. Aconsejar medidas dietéticas y deporte. Preguntar por hábito intestinal en las consultas. Revisar otra medicación que pueda estar contribuyendo al estreñimiento. Si existe estreñimiento: asociar laxante (preferiblemente osmóticos). Si persiste estreñimiento: derivar MAP o MAD.
Íleo paralítico	En cualquier momento del tratamiento	Stop clozapina y cualquier fármaco con propiedades anti-muscarínicas Derivación a hospital para valoración de la obstrucción intestinal y tratamiento de la misma.

(Taylor D, Paton Carol, Kapur S. Prescribing Guidelines in Psychiatry. The Maudsley. 12th ed (Wiley Blackwell). 2015.)

\*Es probablemente un efecto adverso dosis- dependiente. Relacionado con el agonismo de los receptores M<sub>4</sub>, antagonismo alfa<sub>2</sub>- adrenérgicos.

\*\* Aconsejable elegir valproato si existe clínica afectiva concomitante (el valproato puede inducir el metabolismo de la clozapina, esta combinación debe ser cuidadosamente monitorizada), lamotrigina si existe pobre respuesta a clozapina, topiramato si la ganancia de peso tras el inicio del tratamiento con clozapina es considerable.



## 2.8 Indicaciones off-label de clozapina

Proliferan en la literatura científica artículos referentes a indicaciones no aprobadas en sus fichas técnicas, las llamadas indicaciones off-label. Una revisión bibliográfica sobre manejo de 310 enfermedades ha puesto de manifiesto que en 69 de ellas (22.3%) está descrito el uso de medicamentos en indicaciones off-label con un mínimo exigible de aval científico (García-Sabina 2011).

El Real Decreto 1015/2009 que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, indica en el artículo 13.1 respecto al acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las indicadas en la ficha técnica que: *“La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario..... obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre”*. En todo caso, esta utilización al margen de la ficha técnica exige disponer de una mínima evidencia científica que avale su uso.

Con respecto a la clozapina, diversos estudios plantean su utilización en algunas situaciones de pacientes con trastorno bipolar, riesgo suicida en Esquizofrenia (indicación aprobada en EEUU), pacientes que cursan con episodios graves de agresividad o con problemas derivados del consumo de sustancias:

**1. Trastorno Bipolar:** Su uso off-label para el trastorno bipolar refractario se realiza desde hace más de 30 años. Su utilización se refiere tanto a la fase aguda como de mantenimiento. Aunque algún estudio, evidencia controversia en su uso profiláctico en el trastorno bipolar clásico (Grunze 2004). Literatura que apoyaría su uso: estudio de Ciapparelli en 2003, el cual habla de la eficacia de la clozapina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de T. Bipolar. T. Esquizoafectivo con síntomas psicóticos resistentes al tratamiento; también el estudio realizado por Nielsen en Dinamarca entre los años 1996-2007 en el que se objetivó en los pacientes con T. Bipolar y en tratamiento con clozapina una reducción significativa y clínicamente relevante en el número de días de hospitalización, admisiones psiquiátricas, y uso concomitante de otra medicación psiquiátrica, siendo la opción apropiada para aquellos pacientes resistentes al tratamiento (Nielsen 2012). También la existencia de una revisión sistemática reciente sobre la utilización de clozapina en pacientes con trastorno bipolar resistente evidencia su utilidad clínica en relación a tasas de remisión clínica (entre el 57 y el 72%) y mejoría del nivel de funcionalidad (Li et al., 2014). La guía de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry considera que el nivel de evidencia con relación a clozapina como tratamiento de la manía es C, pero el grado de recomendación es 4.

La dosis de mantenimiento en los pacientes con TB sería moderadamente baja, alrededor de los 150 mgrs/día (Fehr 2005).

Posible utilidad en el trastorno bipolar con ciclación rápida resistentes al tratamiento (Calebrese 1991, Fry 1996).

**2. Suicidio:** Numerosos estudios plantean una eficacia específica de clozapina sobre el riesgo suicida en Esquizofrenia. El tratamiento con clozapina está asociado con las tasas más bajas de mortalidad por suicidio en comparación con otros antipsicóticos (Meltzer et al., 1995; Walker et al., 1997; Reid et al., 1998; Alphas et al., 2004; Duggan et al., 2003; Meltzer et al., 2003; Tiihonen et al., 2009). El conjunto de evidencias sólo puntualmente cuestionadas (Khan 2001) (Walker et al 1997, Alphas 2004, Duggan en 2003), y esencialmente el estudio InterSePT (Meltzer 2003), llevó a la FDA a aprobar formalmente esta indicación.

**3. Agresividad:** Clozapina muestra un efecto más intenso sobre la reducción de la agresividad en Esquizofrenia que otros antipsicóticos. La clozapina es considerada como el gold standard para el tratamiento de los pacientes con conductas violentas (Volavka et al., 2013). El efecto anti-agresivo de la clozapina no depende de su efecto antipsicótico, estando más en relación con su acción sobre el sistema serotonérgico central (Spivak et al., 1998). El efecto aparece de forma progresiva aunque no mejoren los síntomas psicóticos. Este efecto es mayor para clozapina en comparación con otros antipsicóticos (Frogley et al., 2012). Su uso en trastornos de personalidad antisocial o con trastornos graves de conducta está menos estudiado aunque existe algún estudio a favor (Brown 2014). Asimismo, en una revisión bibliográfica publicada en UK también se relata la mejoría clínica en pacientes con Trastorno Borderline de la Personalidad, sobre todo en lo referente a la impulsividad, automutilación y funcionamiento global (Beri 2014). Existen casos reportados de su utilidad en violencia extrema en pacientes con demencia frontotemporal.

**4. Patología Dual:** El uso de clozapina puede disminuir el consumo de tóxicos en pacientes con Esquizofrenia en base a modelos experimentales que sugieren una acción diferenciada en los sistemas de recompensa (San et al., 2007). Se ha apreciado una reducción significativa en la ingesta alcohólica con una remisión total significativa del consumo, en pacientes con Esquizofrenia y T. Esquizoafectivo en tratamiento con clozapina (en comparación con pacientes de diagnóstico similar y otro tratamiento antipsicótico [79% vs34%]) (Drake et al., 2000). Hay datos que sugieren que su efectividad está presente en la abstinencia de consumo de cannabis (Green et al., 1999, Green et al., 2003) y mixta (Zimmet et al., 2000).

### 3. ANEXOS

#### 1. “ Nota Orientativa para MAP sobre inicio de tratamiento con clozapina”

*Estimado compañero, hemos indicado tratamiento con clozapina a nuestro común paciente. Como sabes, asumimos el control y seguimiento de los riesgos (en especial hematológicos) derivados del mismo, pero será extraordinariamente importante contar con tu ayuda.*

*Hemos informado al paciente y familia de los indicadores clínicos de alerta de efectos secundarios, y te adjuntamos el protocolo que empleamos al respecto para que nos ayudes a estar al tanto y tomar medidas en su caso. La enfermera responsable del caso será “.....”, y el médico “.....”*

*Saludos cordiales y nuestro agradecimiento anticipado, quedamos a tu disposición, Atte.*

#### 2. ARCHIVO CENTRALIZADO DE PROTOCOLOS DE CLOZAPINA DEL AGCPSM H12 OCTUBRE:

*Se dispone de una carpeta en Y: “PROTOCOLOS CLOZAPINA AGCPSM”. Nadie debe modificar una carpeta que no sea suya, y menos borrarla (¡!)*

*Los formularios vacíos para rellenar (PDF o Excel, cada uno lo que prefiera) están disponibles en la carpeta al efecto.*

*Cada paciente tendrá una carpeta identificada con sus apellidos, nombre y número de historia (Apellido Apellido Nombre NHCIS)( USAD SIEMPRE ESTE ORDEN).*

*En esta carpeta se guardará TODA la información de clozapina de este paciente: formularios iniciales, formularios completados (colgar además copia en HCIS) y formulario activo que estamos rellenando semanal o mensualmente.*

*Las carpetas de pacientes se guardan en las carpetas del dispositivo que les atiende (Usera, Villaverde...)*

#### 3. CODIFICACIÓN DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA

**Para poder disponer de la importantísima medida de seguridad que supone la alerta en la Intranet del solicitante, es IMPRESCINDIBLE que TODOS LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA sean codificados en HCIS de la siguiente forma:**

1. *Abrid pestaña para un nuevo diagnóstico secundario*
2. *Asegurad que está marcado SNOMED además de CIE9 y poner clozapina en Descripción y aceptar*
3. *Ya tenemos codificado como diagnóstico “Tratamiento crónico con clozapina”; junto al nuevo código abrid el último simbolito con la imagen de carpetita titulado “crear antecedente a partir de diagnóstico”*
4. *En el nuevo cuadro que se abre marcad importancia alta y aceptad*
5. **YA TENEMOS COMO ANTECEDENTE CODIFICADO el tto con clozapina ¡! Esto es lo que permite el cruce con los datos de laboratorio y que en su caso salte la alerta!!**
6. **!NO OLVIDEMOS ANULAR LO ANTERIOR SI SE TERMINA EL TRATAMIENTO!!!**

**PROCEDIMIENTO ALERTAS CLOZAPINA**

Se establecen dos niveles en el caso de alertas hematológicas por clozapina, gestionándose los avisos de la siguiente forma:

1. <3500 leucos y/o 2000-1500 neutros:

- a. *petionario (Médico o Enfermera): Intranet*  
*Y en paralelo:*
- b. *Correo del servicio: psiquiatria.hdoc@salud.madrid.org*

2. <3000 leucos y/o <1500 neutros:

- a. *petionario (Médico o Enfermera): Intranet*
- b. *Y en paralelo:*
- c. *Correo del servicio: psiquiatria.hdoc@salud.madrid.org*
- d. *Psiquiatra Urgencias: 61488*
- e. *Psiquiatra de Guardia: 64080*

**4.PROTOCOLO DE SALUD DEL AGCPSM**

PARAMETROS	BASAL	mes1	mes2	mes3	mes6	mes9	mes12	mes18	mes24	OBSERVACIONES
<b>Calendario de Exploración física</b>										
Peso, IMC, PA	X	X		X	X		X			Annual desde 12 mes
TA, FC, TEMP	X	X	X	X	X	X	X			Cada 2 días el 1er mes. Si cambio dosis
<b>Calendario de pruebas complementarias</b>										
Protocolo hematológico de Clozapina										
Troponina + P	X									Y días 7, 14 y 21 días
ECG	X									Si cambio de dosis
PRL, CK	X			X			X			Annual desde 12 mes
PL+Gluc	X			X			X			Annual desde 12 mes

**5.CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON CLOZAPINA.**

Madrid, ...../...../20.....

- 1. Yo, ....., declaro haber sido informado en términos claros y sencillos por el Dr./a. ...., acerca de la necesidad de que se me efectúe tratamiento psicofarmacológico con clozapina -antipsicótico que se utiliza ante la presencia de síntomas refractarios a otros psicofármacos, ya sea por respuesta inadecuada o por intolerancia- a fin de tratar el trastorno psiquiátrico que padezco.

2. He recibido información acerca del alcance y propósitos del tratamiento que se me brindará, como así también sobre sus alternativas. Específicamente se me han explicitado las complicaciones o efectos adversos que pueden presentarse durante el curso del tratamiento, entre ellas: fatiga, somnolencia, sedación y sialorrea, como así también mareos, taquicardia, y constipación. Asimismo pueden presentarse otros efectos adversos ocasionales como cefalea, convulsiones, temblor, rigidez muscular, acatisia, síndrome neuroléptico maligno, hipotensión ortostática, hipertensión, cambios en el electrocardiograma, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, incremento de valores de enzimas hepáticas, incontinencia o retención urinaria, leucopenia, neutropenia, eosinofilia y agranulocitosis, fiebre, aumento de peso, sequedad de boca, visión borrosa, sudoración, confusión y delirio, entre otros poco frecuentes.

3. Se me ha aclarado que la clozapina es capaz de producir una alteración importante en la cantidad de glóbulos blancos sanguíneos conocida como agranulocitosis, la cual puede disminuir la capacidad de defensa frente a la agresión por gérmenes. La granulocitopenia y agranulocitosis son efectos adversos serios que podrían requerir la discontinuación del tratamiento para evitar infecciones potencialmente graves o fatales, por tal motivo se requiere la inclusión del paciente en un programa de control hematológico como condición para recibir el fármaco y reducir al mínimo este riesgo al permitir su prevención o detección precoz. Acepto en consecuencia la participación en un programa de control hematológico para pacientes tratados con CLOZAPINA, que tiene la finalidad de permitir su utilización en condiciones apropiadas de seguridad. Se me ha indicado un análisis de sangre (hemograma) semanal

durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y luego el mismo estudio aunque con frecuencia mensual y hasta un mes luego de la discontinuación del fármaco.

5. También se me ha aclarado que existe la alternativa de otro tipo de abordaje terapéutico, consistente en ....., pero que la misma presentaría la siguiente desventaja respecto de la indicación sugerida por mi equipo tratante:.....

- 6. Asimismo he sido informado sobre las consecuencias negativas sobre mi bienestar físico y mental de no acceder al tratamiento propuesto. Específicamente se me ha aclarado que de no recibir el tratamiento indicado corro riesgo de evolucionar desfavorablemente.

7. Antes de suscribir este instrumento se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas, y todas ellas me han sido contestadas satisfactoriamente. He tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido, y estoy satisfecho con las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el tratamiento indicado, por lo que otorgo mi conformidad al mismo, comprometiéndome a su vez a colaborar con todo el equipo de salud que intervenga durante mi internación o atención ambulatoria. Específicamente se me ha explicitado que de acuerdo a cuál resulte mi evolución frente al tratamiento indicado puede resultar necesario modificar el mismo.

8. Entiendo que esta conformidad puede ser revocada en cualquier momento, y soy consciente que la práctica de la Medicina no es una ciencia exacta, por lo que no se me han prometido o garantizado los resultados que se buscan en la mejoría de mi estado de salud psicofísica.

Firma del paciente: ..... Documento: ..... Teléfono: .....

**SI EL PACIENTE ES MENOR O INCAPAZ, COMPLETAR:**

*Por la presente dejo constancia que concurro a suscribir el presente instrumento en representación del paciente cuyo nombre completo ha sido consignado al inicio, otorgando plena conformidad a los términos contenidos en los puntos que integran el mismo, haciéndolo tras haber recibido la información allí indicada.*

*Firma del representante o tutor: .....*

*Documento: ..... Teléfono: .....*

*Vínculo con el paciente: .....*

**ANEXO 6. INFORMACIÓN PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA Y A SUS FAMILIARES**

**EN ESTE TRÍPTICO SE RECOGE UN RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES A TENER EN CUENTA SI ESTÁ TOMANDO CLOZAPINA.**

**ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE CON SU PSIQUIATRA Y/O ENFERMERA DE REFERENCIA**



**OTROS EFECTOS ADVERSOS QUE DEBE CONOCER** (son más frecuentes que los anteriores pero MENOS importantes)

- Hipersalivación (aumento de la secreción de saliva, más frecuente durante la noche)
- Sedación
- Aumento o bajada de la tensión arterial
- Hipotensión ortostática (sensación de mareo al incorporarse bruscamente (levantarse de la cama/ silla...)).
- Crisis comiciales.
- Náuseas.
- Reflujo gastroesofágico
- Enuresis
- Aumento de peso. Efecto secundario frecuente y que es conveniente evitar. Consulte con su doctor medidas dietéticas y hábitos saludables.

**RECOMENDACIONES PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON CLOZAPINA Y A SUS FAMILIARES**



**¿Qué es la clozapina [leponex<sup>®</sup>, nemea<sup>®</sup>]?**

Clozapina es un psicofármaco que se utiliza para el tratamiento de la psicosis cuando otros antipsicóticos han fallado.

**¿Qué debe saber?**

1. La dosis que toma de clozapina esta rigurosamente calculada por su psiquiatra según las concentraciones plasmáticas del fármaco. Esta cantidad es diferente para cada paciente y depende de diversos factores; de entre todos ellos, destacamos tres que dependen directamente de usted: CAFÉ, TABACO, OTROS MEDICAMENTOS.

- Café y tabaco. Si aumenta o disminuye el consumo de café/tabaco debe avisar a su psiquiatra. Las concentraciones pueden variar de forma significativa.

- Utilización de otros medicamentos. Ante la prescripción de nuevos fármacos, advertir al médico prescriptor que está en tratamiento con clozapina.

2. Como todos los fármacos, la clozapina tiene una serie de efectos adversos que debe conocer. A continuación destacaremos los más importantes:

**Efectos secundarios graves y síntomas de alerta**

Afortunadamente estos efectos secundarios NO son FRECUENTES, sin embargo, sus consecuencias pueden ser serias. Por ello,

debemos estar atentos a los datos que nos pueden avisar que se está produciendo algún efecto indeseado:

- **leucopenia/neutropenia** (disminución de los glóbulos blancos, células sanguíneas encargadas de la defensa ante infecciones)

o la clozapina puede disminuir los glóbulos blancos. Si esto ocurre, hay más posibilidad de sufrir una infección y las consecuencias de las mismas.

o Para prevenirla, de forma rutinaria se extraen analíticas por el personal sanitario para comprobar el estado hematológico.

o Síntomas de alerta:

**FIEBRE (TEMPERATURA > 38°C)**

o ¿Qué hacer?  
Acudir al Médico de Atención Primaria/ Psiquiatra/ servicio de urgencias. Es recomendable la realización de un hemograma para comprobar la presencia/ausencia de alteraciones hematológicas.



- **miocarditis** (inflamación de las células cardíacas)

- o De forma rutinaria, al inicio del tratamiento con clozapina, su psiquiatra solicitará controles bioquímicos para vigilar la presencia de este efecto adverso.
- o Síntomas de alerta:

**FIEBRE + DOLOR EN EL PECHO + SÍNTOMAS GRIPALES + AUMENTO DE LAS PULSACIONES CARDÍACAS + DIFICULTAD PARA RESPIRAR + DISMINUCIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL**

o ¿Qué hacer? Acudir al Médico de Atención Primaria / S. Urgencias.

- **estreñimiento** (menos de tres deposiciones a la semana, aumento de la consistencia de las heces o del esfuerzo necesario para la defecación).

o ¿Qué hacer? Avisar a su Médico de Atención Primaria/ Psiquiatra de la presencia del mismo para inicio de tratamiento sintomático.



P