

*¡Paradoja! La clozapina y su uso marginal***Autores****Mauricio Toledo**

Médico psiquiatra. Mgtr. en farmacología, Universitat Autònoma de Barcelona. Integrante de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Vilardebó.

Ismael Olmos

Químico farmacéutico. Estudiante de posgrado de Facultad de Química, Udelar. Encargado del Depto. de Farmacia e integrante de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Vilardebó.

Carina Ricciardi

Médica psiquiatra. Hospital Vilardebó. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar.

La clozapina es un antipsicótico atípico sintetizado en 1956 por el laboratorio Wander, en Suiza, en la misma época del desarrollo de los antipsicóticos típicos (clorpromazina).¹ Es interesante destacar cómo este fármaco, desde su desarrollo, ha quedado eclipsado por los antipsicóticos típicos, para los que la neuroleptización, planteada por Bobon y Janssen, se asociaba con una respuesta beneficiosa.² Si bien en la década del 60 algunos ensayos con clozapina demostraron resultados auspiciosos, recién comenzó a ser utilizada en Europa en 1971. En setiembre de 1975, un estudio finlandés publicado en *The Lancet* describió que 18 pacientes sufrieron graves problemas hematológicos cuatro meses después de haber iniciado su tratamiento con clozapina y 9 de ellos murieron tras haber desarrollado agranulocitosis.³ Este evento produjo un «apagón terapéutico»: en algunos países el fármaco fue retirado del mercado y en otros se restringió su uso por el perfil de seguridad. En 1988, Kane *et al.*⁴ publicaron el trabajo que demostró la eficacia de clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia resistente en comparación con clorpromazina, que fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1990. Su introducción al mercado estadounidense se hizo bajo estrictos controles de seguridad, que son muy onerosos. Los pacientes eran incluidos en el Clozaril Patient Management System, lo que significaba que el costo del tratamiento ascendía a unos 8900 dólares anuales —una barrera inicial para su utilización—.⁵ Al día de hoy, la evidencia disponible indica que la clozapina es más eficaz que los demás antipsicóticos en reducir la agresividad, hostilidad y la violencia.⁶ Ha demostrado tener un efecto específico antisuicida, además de ser el an-

tipicótico con mejor perfil en la psicosis de la enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y en numerosas disquinesias tardías.⁷ En el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), donde se comparó la efectividad de clozapina versus olanzapina, quetiapina y risperidona, clozapina obtuvo mejores resultados en discontinuación del tratamiento y en los valores de la escala PANSS (escala de síntomas positivos y negativos).⁸ El metaanálisis publicado por Leucht *et al.* comparó la efectividad a corto plazo de varios antipsicóticos en pacientes no refractarios al tratamiento, y clozapina demostró mejores resultados ante todos los antipsicóticos incluidos olanzapina y risperidona.⁹ Un metaanálisis y revisión sistemática reciente sugiere que clozapina podría ser más efectiva que otros antipsicóticos en estadios más tempranos del proceso psicótico, como primera o segunda línea de tratamiento.¹⁰

La paradoja con la clozapina radica en que tal vez sea el mejor antipsicótico con el cual contamos para el tratamiento de la esquizofrenia y sin embargo existe una infrautilización de su uso a nivel mundial. Un estudio recientemente publicado muestra que Finlandia en el 2014 fue el país que más utilizó clozapina, con una tasa de 189 cada 100.000 habitantes (en la franja etaria de 40 a 59 años fue 344,8 cada 100.000 habitantes), y los valores mundiales se ubican en el rango de 100 a 50 pacientes cada 100.000 habitantes.¹¹ La paradoja de la clozapina incluye que el primer país que comunicó los riesgos hematológicos en la década de los 70 es actualmente el país que más utiliza esta herramienta terapéutica. Se estima a nivel mundial que solo se usa en 1 de cada 10 pacientes que podrían beneficiarse

de este medicamento. Esta «clozafobia», como la denomina Cetin,¹² está asociada a la elevada percepción de riesgo de efectos adversos por parte de los psiquiatras, lo que lleva a una inadecuada apreciación del análisis de la relación riesgo-beneficio. En realidad, el riesgo de desarrollar neutropenia durante el tratamiento con clozapina es de 0,7 y 1,0 %, y la mayoría de los casos ocurren desde las primeras seis semanas a los seis primeros meses.¹³ Durante el segundo semestre de uso, y con el monitoreo hematológico mensual correspondiente, la incidencia de neutropenia se reduce significativamente. En registros de clozapina estadounidenses que comprenden los primeros cinco años de uso, de 99.502 pacientes, 382 (0,38 %) desarrollaron agranulocitosis y 12 (0,01 %) murieron.¹⁴ Estas cifras contrastan con la tasa de mortalidad por suicidio en esta población, que es de alrededor del 10 %.¹⁵ Varios estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos y Finlandia demostraron que ninguno de los riesgos potencialmente mortales es suficiente para rechazar las ventajas del uso de clozapina en la clínica diaria.¹⁶ En 2009, *The Lancet* publicó el seguimiento de una cohorte de 66.881 pacientes esquizofrénicos en Finlandia durante 11 años. Los resultados mostraron que clozapina redujo significativamente los índices de suicidio y la mortalidad por cualquier causa.¹⁷ Un reciente estudio publicado por Vermeulen *et al.*, con los resultados de una revisión sistemática, concluye que el tratamiento continuado con clozapina está asociado a una menor mortalidad comparado con el resto de los antipsicóticos.¹⁸ Respecto a los parámetros de seguridad hematológicos, estos han sido reconsiderados recientemente por la FDA, que amplió su margen, estableciéndose el valor de neutrófilos en cifras menores a 1000/ μ L para la suspensión de clozapina.¹⁹

En nuestro país hemos avanzado respecto a la estrategia de monitorización de la seguridad de este medicamento. Existe la Ordenanza Ministerial 563 de 2014 con un formulario de Declaración Jurada FO 13221-024 realizado por el Sector de Farmacovigilancia del Ministerio

de Salud Pública, con una actualización en 2016, en la que se establecen las indicaciones, formalidades de monitorización y autorización de su uso.^{20, 21} El consentimiento informado es un requisito formal para poder prescribir clozapina, lo que da un marco regulatorio al uso de este medicamento. Esta Ordenanza Ministerial hace énfasis en los problemas hematológicos vinculados a clozapina, pero no brinda un marco al tratamiento que involucre todos los aspectos vinculados a esta farmacoterapia. No se incluyen los beneficios consolidados de la clozapina, ni se detallan otros aspectos vinculados a la seguridad, como son los efectos adversos cardiometabólicos. Con los antipsicóticos atípicos, si bien los efectos extrapiramidales tienen menor incidencia, los efectos cardiometabólicos (dislipemia, hipertensión arterial, diabetes tipo II y obesidad, todos vinculados al síndrome metabólico) constituyen un problema, pero existen estrategias efectivas para mitigarlos.²²

A través de su Comité de Farmacia y de la Unidad de Farmacología Clínica el Hospital Vilardebó comenzó una serie de instancias para incentivar el uso seguro de clozapina en el hospital. Se pretende que este fármaco sea la alternativa a la polifarmacia con más de dos antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia resistente, que, según lo que sugiere la evidencia y lo que ratifica la experiencia clínica, afecta al menos a un 30 % de los portadores de esquizofrenia. La polifarmacia antipsicótica tiene una serie de desventajas conocidas: aumenta los riesgos de efectos adversos, potencia la incidencia de interacciones farmacológicas (farmacocinéticas y farmacodinámicas), aumenta la probabilidad de no cumplimiento del tratamiento y de errores de medicación, e incrementa los costos.²³

En el Hospital Vilardebó se diseñó un protocolo práctico de uso de clozapina, con la participación de un equipo multidisciplinario conformado por diversos servicios (Psiquiatría, Medicina General, Policlínica de riesgo cardio-metabólico, Enfermería, Laboratorio y Farmacia) donde se brindan sugerencias, tanto para el inicio del tratamiento como para el

seguimiento, y alternativas ante su discontinuación. Este protocolo fue presentado en su nueva versión en noviembre de 2018, en una jornada donde también se reflexionó sobre los problemas asociados al uso de polifarmacia antipsicótica, modalidad terapéutica que involucra a varios de los pacientes del hospital.

Clozapina ha demostrado ser el mejor antipsicótico que tenemos en el mercado. Teniendo en cuenta el perjuicio generado en los pacientes al experimentar dos o más fracasos terapéuticos, con las conocidas consecuencias adversas en la evolución de la enfermedad, sumado a los costos asociados a la discontinuación del tratamiento, las hospitalizaciones y la polifarmacia, clozapina es una valiosa herramienta terapéutica desperdiciada, con un probable impacto en el sistema de salud. La nueva Ley de Salud Mental (ley N.º 19.529) en su artículo 6, sobre los derechos de los usuarios, en el punto D refiere «... el tratamiento con la mejor evidencia científica disponible...».²⁴

Tal vez sea tiempo de considerar a este «huérfano amigo», según dice Stahl: «Es tiempo de tener otra mirada respecto al uso de clozapina y adoptar a este huérfano en la práctica de la psicofarmacología moderna».⁶

Referencias bibliográficas

1. **Hippius H.** A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 12:22-23.
2. **Janssen PA.** Chemical and pharmacological classification of neuroleptics. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1970; 5:33-44.
3. **Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I.** Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975; 2(7935):611.
4. **Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H.** Clozapine for the treatment-resistant. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9):789-796.
5. **Crilly J.** The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007; 18(1):39-60. DOI: 10.1177/0957154X07070335
6. **Stahl SM.** Clozapine: is now the time for more clinicians to adopt this orphan? *CNS Spectr* 2014; 19(4):279-281. DOI: 10.1017/S1092852914000418
7. **Meltzer HY.** Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6(3):134-144. DOI: 10.3371/CSRP.6.3.5
8. **McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al.** Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):600-610. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.4.600
9. **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al.** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9896):951-962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
10. **Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, et al.** Clozapine as a first-or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138(4):281-288. DOI: 10.1111/acps.12954
11. **Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, et al.** International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136(1):37-51. DOI: 10.1111/acps.12742
12. **Cetin M.** Clozapine: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2014; 24(4): 295-301. DOI: 10.5455/bcp.20141223052008
13. **Drew L.** Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry* 2013; 21(4):335-337. DOI: 10.1177/1039856213491990
14. **Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J.** Reducing

- clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 3):3-7.
15. **Caldwell CB, Gottesman II.** Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990;16(4):571-589.
 16. **Lahdelma L, Appelberg B.** Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry* 2012;73(6):837-842. DOI: 10.4088/JCP11M07244
 17. **Tiihonen JI, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al.** 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374(9690):620-627.
 18. **Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L.** Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull* 2018; 1-15. DOI: 10.1093/schbul/sby052
 19. **Sultan RS, Olfson M, Correll CU, Duncan EJ.** Evaluating the effect of the changes in FDA guidelines for clozapine monitoring. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(8): e933-e939. DOI: 10.4088/JCP16m11152
 20. **Ordenanza Ministerial N.º 563/2014** Ministerio de Salud Pública, 2014. Disponible en: <msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Ordenanza%20N%C2%B0%20675.pdf>. (Consulta: 8/12/2018)
 21. **Ordenanza Ministerial N.º 435/2016** Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2016. Disponible en: <msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/05071500.PDF>. (Consulta: 8/12/2018).
 22. **Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, Jones PB, Fernandez-Egea E.** A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(9):1353-1365. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.010
 23. **Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU.** Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(4):527-542. DOI:10.1517/14740338.2012.683523
 24. **Ley de Salud Mental. N.º 19.529, 2017.** Disponible en: <parlamento.gub.uy/documentosyleyes/leyes/ley/19529>. (Consulta: 8/12/2018).