

## Covid-19: clozapina en la nueva normalidad

Cartas al editor

Ciertamente, la irrupción de la pandemia de covid-19 nos ha puesto en jaque. A un año de su comienzo, aún la estamos padeciendo. Esta nueva normalidad pandémica nos ha generado a los clínicos un sinnúmero de consecuencias en nuestra práctica clínica diaria. Para los usuarios que padecen un trastorno severo y persistente este contexto puede ser un desafío, tanto para los controles clínicos como paraclínicos. La clozapina es un antipsicótico eficaz, de indicación para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y requiere de controles hematológicos seriados por el riesgo de neutropenia. Clozapina está asociada a una menor mortalidad en el tratamiento continuo a largo plazo en comparación con otros antipsicóticos.<sup>1</sup> Ahora bien, consideramos relevante destacar dos aspectos sobre clozapina en este contexto sanitario. Por un lado, la relación entre el uso de clozapina y el riesgo de neumonía. Por otro lado, la adecuación del control hematológico en función del riesgo de neutropenia. Clozapina es un tratamiento subutilizado<sup>2</sup> y en tiempos de dificultades en los controles clínicos en contexto de pandemia puede profundizarse este aspecto y su uso podría ser aún menor.

### Clozapina y riesgo de neumonía

Se ha asociado a clozapina con un aumento del riesgo de infección y a un mayor uso de antibióticos.<sup>3</sup> A su vez, algunos estudios indican que clozapina se correlaciona con mayor riesgo de neumonía.<sup>4</sup> En el curso de la pandemia se realizó un estudio de tipo observacional en Londres entre el 1 de marzo y el 18 de mayo en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastornos relacionados tratados con antipsicóticos. Este estudio, luego de ajustar por

potenciales factores confundentes, encontró mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 asociado a clozapina (HR ajustada = 1,76, 95 % IC 1,14-2,72).<sup>5</sup> Si bien se necesitan otros estudios para confirmar esta relación, debemos estar alerta con los pacientes que utilizan clozapina. Algunos sesgos y factores de confusión pueden estar incidiendo en estos datos, como el mayor número de controles que se realizan a los pacientes con clozapina y el hábito de tabaquismo.

La neumonía es una de las infecciones más frecuentes. Clozapina es propensa a causar sedación e hipersalivación más que otros antipsicóticos y puede estar asociada con neumonía aspirativa.<sup>6</sup> Sin embargo, puede subyacer también un mecanismo inmunológico por liberación de citoquinas, que a su vez inhiben la principal enzima metabolizadora CYP1A2.<sup>3</sup> Siguiendo el hilo de pensamiento del Dr. De León,<sup>3</sup> las inflamaciones sistémicas pueden aumentar los niveles plasmáticos de clozapina y ser causa de intoxicación. A su vez, clozapina puede ser proinflamatoria, principalmente en los procesos de escalada rápida de la dosis.<sup>7</sup> En este contexto epidemiológico debemos ser cautelosos con la monitorización clínica.

### Control hematológico en tiempos de pandemia

En abril de este año se publicó por parte del grupo de trabajo en psicosis resistente el *Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic*<sup>8</sup> con la finalidad de dar una respuesta rápida y oportuna a los usuarios en tratamiento con clozapina en la situación sanitaria que atravesamos. Con-

### Autores

#### **Mauricio Toledo**

Médico psiquiatra. Facultad de Medicina UCLAEH.

#### **Ismael Olmos**

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

#### **Mauricio Mato**

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

#### **Carina Ricciardi**

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

Correspondencia: mauricio.toledo1@gmail.com

sideramos relevante destacar algunas de las recomendaciones de este consenso. Uno de los aspectos fundamentales en el uso de clozapina son los controles hematológicos por el riesgo conocido de neutropenia. Este no es uniforme durante el tratamiento con clozapina: es mayor al inicio y disminuye significativamente luego del año de tratamiento. La *recomendación 1* hace énfasis en la posibilidad de realizar controles trimestrales de hemograma (valor absoluto de neutrófilos) en aquellos usuarios que tienen más de 1 año de tratamiento y no han tenido neutropenia. Los tratamientos que llevan entre 6 meses y 12 meses deben ser evaluados caso a caso. La *recomendación 2* destaca la necesidad de control clínico y paraclínico en usuarios con sintomatología que pueda ser sospechosa de cuadro infeccioso como fiebre, tos, odinofagia. Si bien es limitada la información respecto a la repercusión a nivel hematológico del SARS-CoV-2, algunos casos de neutropenia podrían no estar relacionados etiológicamente con la clozapina. La *recomendación 3* sugiere disminuir la dosis de clozapina a la mitad en el curso o sospecha de un proceso infeccioso, manteniendo la disminución de la dosis hasta 3 días posteriores a la desaparición de la fiebre y siempre aumentar la dosis de forma escalonada, en lo posible, realizando monitorización con niveles plasmáticos de clozapina.

Si bien las recomendaciones pueden ser útiles para un correcto seguimiento de los pacientes en esta coyuntura de pandemia, a nuestro juicio, debemos intentar mantener los controles habituales mensuales y/o semanales, ya que nos referimos a pacientes graves y vulnerables, tanto en su salud mental como física y necesitan un estrecho seguimiento.

Dada la situación epidemiológica actual por SARS-CoV-2, hay que estar alerta de posibles cuadros infecciosos en usuarios con clozapina, pero debemos actuar prudentemente, balancear adecuadamente la relación riesgo-beneficio y no suspender arbitrariamente un tratamiento eficiente en esta nueva normalidad.

## Referencias bibliográficas

1. **Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MP, Sutterland 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* 2019; 45(2):315-329. doi: 10.1093/schbul/sby052
2. **Cetin M.** Clozapinophobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2014; 24(4):295-301. doi: 10.5455/bcp.20141223052008
3. **de Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C.** Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr* 2020; 33(2):e100183. doi: 10.1136/gpsych-2019-100183
4. **de Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C.** Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Schizophr Bull* 2020; 46(1):1-3. doi: 10.1093/schbul/sbz093
5. **Govind R, Fonseca de Freitas D, Pritchard M, Hayes RD, MacCabe JH.** Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry* 2020:1-7. doi: 10.1192/bjp.2020.151
6. **Stoecker, ZR, George WT, O'Brien JB, Jancik J, Colon E, Rasimas JJ.** Clozapine usage increases the incidence of pneumonia compared with risperidone and the general population: a retrospective comparison of clozapine, risperidone, and the general population in a single hospital over 25 months. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32(3):155-60. doi: 10.1097/YIC.000000000000162
7. **Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J.** Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(5):403-9. doi: 10.1097/00004714-199610000-00011
8. **Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, et al.** Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Neurosci* 2020; 45(4):200061. doi: 10.1503/jpn.200061