

Farmacovigilancia intensiva de clozapina en Argentina

María Victoria Balda

Médica especialista en Psiquiatría

Ex-residente, Residencia Post-básica en Eficacia y Seguridad de Medicamentos, Departamento de Farmacovigilancia, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Federico Manuel Daray

Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal

Consultorios Externos, Hospital "Dr. Braulio A. Moyano"

Jefe de Trabajos Prácticos, 3ª Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA

Doctor de la UBA, Área Farmacología, Facultad de Medicina

Investigador Asistente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

E-mail: fdaray@hotmail.com

Introducción

La clozapina fue sintetizada en Suiza en 1958 y los resultados iniciales sobre su eficacia clínica fueron contradictorios. Según el paradigma de la época se consideraba que el efecto antipsicótico de un fármaco estaba directamente relacionado con la magnitud de los efectos extrapiramidales que provocaba y, como la cloza-

pina presentaba escasos efectos adversos motores, su eficacia fue cuestionada (1). Por esto, su empleo recién comenzó en los años 70, lanzándose al mercado primero en 1972 en Suiza y Austria, y en 1974 en Finlandia (1). Poco tiempo después, en 1975, se reportaron una serie de casos de agranulocitosis con elevada mortalidad ocu-

Resumen

Aproximadamente 12000 individuos reciben tratamiento con clozapina por año en Argentina. El empleo de este antipsicótico se asocia a la aparición de diferentes efectos adversos; de éstos, el más grave es la agranulocitosis, que puede ser letal pero es reversible si es detectada a tiempo. Por este motivo, la clozapina se encuentra en un programa de farmacovigilancia intensiva centralizado en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. En este trabajo se realiza una revisión sobre la normativa vigente en Argentina para el empleo de clozapina, se presentan y comparan los datos obtenidos del sistema de Farmacovigilancia Argentino con los reportados en otros países y se plantean las dificultades para el manejo de los casos de reexposición a clozapina.

Palabras clave: Clozapina - Farmacovigilancia - Neutropenia - Agranulocitosis - Argentina - Reexposición a clozapina.

INTENSIVE PHARMACOVIGILANCE OF CLOZAPINE IN ARGENTINA

Abstract

Approximately 12,000 individuals are treated with clozapine per year in Argentina. The use of this antipsychotic is associated with the occurrence of various side effects; the most serious of these is agranulocytosis, which can be fatal but reversible if detected early. For this reason, clozapine is under a pharmacovigilance intensive program centered by the National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices. The present paper reviewed the current legislation for the use of clozapine in Argentina and compared the data obtained from the pharmacovigilance system with those reported in other countries. Further, difficulties that may arise during the reexposure of patients to clozapine are discussed.

Key words: Clozapine - Pharmacovigilance - Neutropenia - Agranulocytosis - Argentina - Clozapine reexposure.

rridos en Finlandia, donde a sólo 4 meses del comienzo de su comercialización, 16 pacientes habían presentado agranulocitosis y 8 tuvieron un desenlace fatal, lo que llevó a que la clozapina fuera retirada del mercado europeo (1).

La clozapina es un derivado dibenzodiazepínico cuyo mecanismo de acción involucra el antagonismo (con alta afinidad) de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ y 5-HT₇, antagonismo sobre receptores H₁ para histamina y receptores muscarínicos M₁, y antagonismo de una afinidad relativamente baja por los receptores de dopamina. En parte, la baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales se explica por su escasa afinidad y ocupación de receptores para dopamina del subtipo D₂ y una moderada afinidad por el subtipo D₄, ambos abundantes en los ganglios basales (2, 3).

La clozapina ha demostrado tener mayor eficacia que otros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia (4), en particular en pacientes refractarios a otros antipsicóticos (5) y ha demostrado un gran impacto sobre la suicidalidad en este grupo de pacientes (6).

En relación con su perfil de toxicidad, si bien presenta un riesgo bajo de generar efectos adversos motores, tiene numerosos efectos adversos importantes, algunos de los cuales pueden poner en peligro la vida del paciente. Dentro de estos, se incluyen el riesgo de convulsiones, la inhibición potencialmente grave de la función intestinal, la carditis y miocardiopatía (7) y los más frecuentes y peligrosos que son las discrasias sanguíneas como leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (2, 8).

Por su potencial de provocar efectos adversos graves, la clozapina debe reservarse como alternativa para aquellos pacientes con esquizofrenia resistente. Las mayores de las guías para el tratamiento de la esquizofrenia coinciden en que debe indicarse, en términos generales y exceptuando casos particulares, cuando el tratamiento con dos antipsicóticos diferentes ha fallado (siempre y cuando se hayan utilizado en dosis adecuadas y por tiempo suficiente), y siempre que al menos uno de los intentos terapéuticos haya sido con un antipsicótico atípico (9-13). Otras indicaciones en pacientes esquizofrénicos incluyen el tratamiento de la conducta suicida persistente (9, 11, 12, 14), el tratamiento de la conducta agresiva incoercible (9, 11, 13, 14), el tratamiento de pacientes que no toleraron los efectos adversos de otros medicamentos antipsicóticos (sobre todo los efectos adversos sobre la motilidad) o que presentan disquinesia tardía (14), y el tratamiento de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson (14, 15).

Toxicidad hematológica por clozapina

El mecanismo exacto por el cual la clozapina provoca neutropenia y agranulocitosis es desconocido. Algunos autores especulan que las discrasias menos graves (como la neutropenia leve y moderada) y la agranulocitosis están causadas por mecanismos diferentes. Esto se debe a que en los casos leves, se afectan sólo los neutrófilos circulantes, en tanto que en los casos graves (agranulocitosis) además de afectarse las células periféricas

también los hacen sus precursores en la médula ósea (16,17).

Se han planteado 2 hipótesis (no necesariamente excluyentes) para explicar la agranulocitosis inducida por clozapina: una se basa en un mecanismo de toxicidad directa sobre los granulocitos y la otra en un mecanismo inmunológico (17). La primera sugiere que el metabolito N-desmetilado de la clozapina podría ejercer un efecto tóxico directo sobre los granulocitos y sus precursores. De hecho, se ha comprobado experimentalmente que este metabolito es más tóxico para las células precursoras mieloides que la droga original (16, 17). Además, se ha observado que la clozapina da origen a un ion nitrito que es tóxico para los neutrófilos, y se ha demostrado que este compuesto acelera la apoptosis en estas células (17, 18, 19). La segunda, sugiere que la toxicidad podría estar mediada por un mecanismo inmunológico y se basa en la observación de que muchos de los pacientes que son reexuestos a la terapia con clozapina, luego de presentar una discrasia sanguínea, vuelven a padecerla, en forma más precoz y muchas veces con mayor gravedad (17, 20, 21).

Con el fin de disminuir la morbilidad y la mortalidad por estos efectos adversos, la reintroducción de la clozapina en el mercado tuvo como condición la inclusión de los pacientes en tratamiento dentro de un programa de monitoreo hematológico periódico (farmacovigilancia intensiva).

Farmacovigilancia intensiva de clozapina en Argentina

La farmacovigilancia se define como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro tipo de problema relacionado con ellos (22). De esta forma, permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido, y también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad. Este sistema permite la implementación de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control y contribuye al desarrollo de prescripciones y dispensaciones más racionales (23). La farmacovigilancia tradicional se aplica a todos los principios activos, recoge información de todos los efectos adversos sospechosos de los medicamentos (sean estos conocidos o no), y la notificación a la autoridad sanitaria es voluntaria. En cambio, los programas de farmacovigilancia intensiva tienen por finalidad la detección de ciertos efectos adversos particulares, conocidos y serios, y su notificación a la autoridad sanitaria es obligatoria (24, 25).

Como se mencionara anteriormente, poco tiempo después del lanzamiento de la clozapina se reportaron una serie de casos de agranulocitosis con elevada mortalidad relacionados con su uso, lo que llevó a que este fármaco fuera retirado del mercado (1). A pesar de esto, a fines de la década del 80, Kane y colaboradores publicaron un estudio en el que se mostró una mayor eficacia antipsicótica de la clozapina comparada con la clorpromazina (26). La contundencia de sus resultados llevó a que este fármaco se reintrodujera en el mercado europeo y se iniciara

su comercialización en Estados Unidos. En este contexto, con el objetivo de minimizar el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a la toxicidad hematológica, se propuso incluir a los pacientes tratados con clozapina en un programa de monitoreo hematológico antes del inicio del tratamiento y durante su curso (27, 28, 29).

En Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) se creó mediante Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social en el año 1993 (23), un año después de la creación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). El Departamento de Farmacovigilancia funciona como el efector central del sistema, y éste conforma una red que cuenta con efectores periféricos distribuidos por todo el país y recibe también las notificaciones de efectos adversos relacionados con medicamentos remitidas por sus efectores alrededor del país, profesionales de la salud independientes, asociaciones de profesionales, la industria farmacéutica y usuarios o sus familiares.

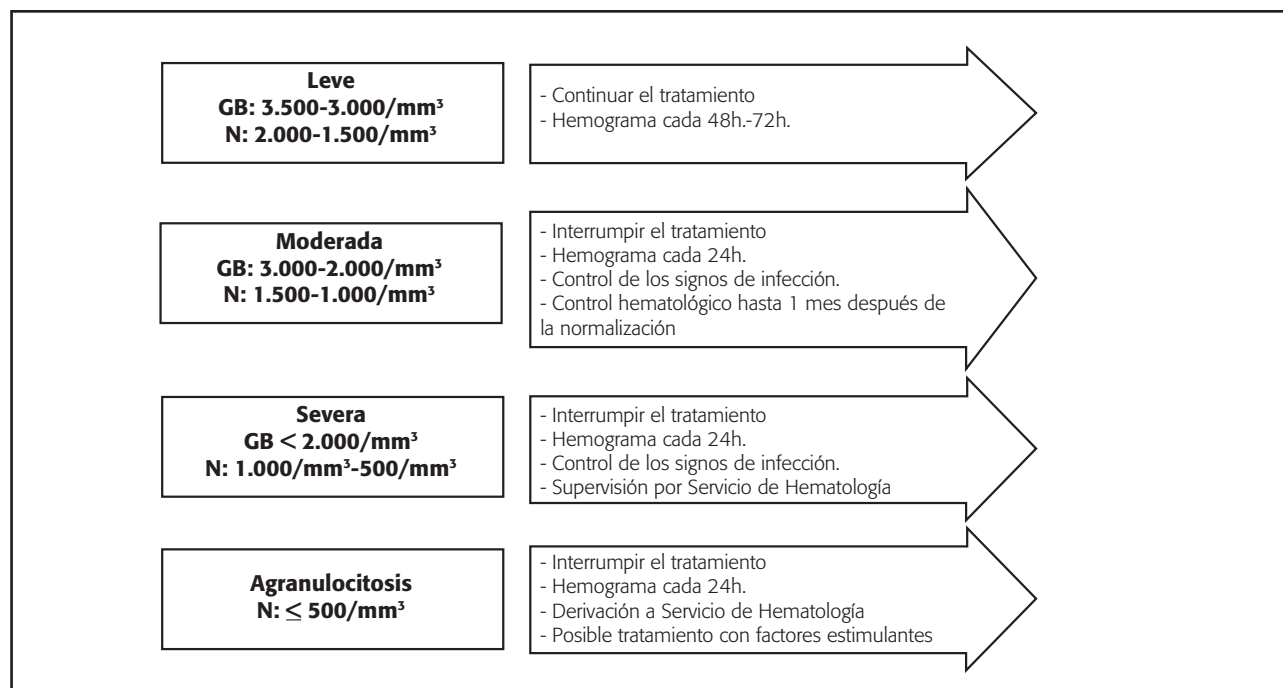
La clozapina se comercializó inicialmente en Argentina en 1974. En 1977, como consecuencia de lo ocurrido en Finlandia, la comercialización se restringió. Según los registros de ANMAT, si bien el certificado de comercializa-

ción no fue dado de baja, el uso de la clozapina se limitó a las instituciones, principalmente para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos (30, 31). En 1992 se reinició la comercialización, y se implementó el primer Programa Nacional para el control de los Pacientes tratados con Clozapina, propuesto por el laboratorio Novartis S.A. (32). Recién en 1996, se redactó la primera normativa expedida por la autoridad sanitaria nacional para el monitoreo de los pacientes tratados con esa droga (25), cuya versión más actualizada es la Disposición ANMAT N°935/2000 (32).

A través del Programa de Monitoreo de Pacientes Tratados con Clozapina, la autoridad regulatoria nacional recoge todos los reportes de efectos adversos relacionados con el uso de clozapina y los centraliza en el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.

El protocolo del Programa en Argentina establece que antes de comenzar el tratamiento con clozapina el paciente debe realizar un hemograma para determinar que el número de leucocitos y el recuento de neutrófilos sean normales. Luego, se prevé que los controles hematológicos se realicen semanalmente durante las primeras 18 semanas de exposición y mensualmente a partir de la semana 18. En caso de suspender el tratamiento, los controles deben realizarse hasta la 4ª semana de suspendida la droga (32).

Figura 1. Normas de seguridad del Programa de Monitoreo de pacientes tratados con clozapina (disposición ANMAT N° 935/2000).



GB: Glóbulos blancos; **N:** Neutrófilos

En la Figura 1 se muestran los valores de referencia hematológicos, los grados de alarma y las conductas a seguir según la Disposición N°935/2000 de la ANMAT.

El protocolo en Argentina es similar al aprobado por la agencia de medicamentos europea (EMA, por sus siglas en inglés) (33). En Estados Unidos, la frecuencia de

los controles es ligeramente distinta, en tanto que éstos deben realizarse semanalmente durante los primeros seis meses, luego cada dos semanas por 6 meses más, y recién luego del año de tratamiento se efectúan en forma mensual. Además, la suspensión definitiva de la droga corresponde sólo en caso de leucopenia o neutropenia severa

(GB<2000/mm³ y/o Neutrófilos<1000/mm³) o agranulocitosis (34).

Pasos que debe seguir el médico que prescribe clozapina

La normativa vigente en nuestro país define diferentes responsabilidades para los actores involucrados en el circuito de prescripción/dispensa de clozapina: éstas no sólo le competen al médico sino que existen diferentes deberes y responsabilidades que recaen sobre el paciente (o su representante legal), la farmacia, el laboratorio de análisis clínicos que realiza los hemogramas, el titular de certificado de la marca comercial, y la ANMAT (32).

En relación con las responsabilidades del médico, este debe (ver Figura 2):

1. Explicar claramente al paciente o su representante legal los posibles efectos adversos hematológicos que conlleva el uso de clozapina.

2. Firmar junto con el paciente (o su representante legal) dos (2) copias del Consentimiento Informado. El mismo puede extraerse de la Disposición ANMAT N° 935/00, y el texto se encuentra en el Anexo III. Puede descargarse ingresando en el siguiente enlace: http://www.Anmat.Gov.Ar/webanmat/legislacion/medicamentos/disposicion_935-2000.Pdf.

3. Completar las solicitudes de ingreso/egreso del Programa de Monitoreo por duplicado. Cada vez que se cambie la marca comercial de clozapina se deberá completar una nueva Solicitud de Ingreso así como la Ficha de Terminación de tratamiento con la marca comercial que venía recibiendo. La solicitud será completada por duplicado, quedando una copia en la historia clínica

y la otra deberá ser remitida al laboratorio de análisis clínicos. Las Fichas pueden extraerse de la Disposición ANMAT N° 935/00, Anexos IV y V.

4. Remitir al paciente con la orden para la realización del hemograma y la solicitud de ingreso al programa al laboratorio de análisis clínicos. Los Laboratorios Titulares de Certificado actualizan periódicamente los listados de los laboratorios de controles hematológicos y las farmacias acreditados que participan del Programa en todo el país y lo informan a la ANMAT. Para consultas sobre los mismos, puede remitirse al laboratorio titular correspondiente a la marca que se seleccione para cada paciente, o solicitar la información en el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.

5. Prescribir indicando marca comercial, aclarando que el hemograma es normal contra la presentación del mismo.

6. Prescribir la cantidad de comprimidos de clozapina necesaria hasta la realización del siguiente hemograma.

7. Extender junto con la receta la orden para la realización del siguiente hemograma.

8. Generar el código unívoco del paciente en el momento de completar la solicitud de ingreso al Programa. El mismo se construye con la inicial del primer nombre y la inicial del apellido o primer apellido (en el caso de mujeres casadas el apellido de soltera) más los seis dígitos correspondientes a la fecha de nacimiento. Por ej., María Rosa Pérez de González nacida el 4 de julio de 1966 será el MP040766.

9. Notificar la aparición de efectos adversos hematológicos a la autoridad sanitaria. Puede encontrar el formulario de notificación electrónica de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, así como el instructivo para su correcta confección en el siguiente enlace: <http://>

Figura 2. Pasos que debe seguir el médico que prescribe clozapina (disposición ANMAT N° 935/2000).

1º	Explicar claramente al paciente o su representante legal los posibles efectos adversos hematológicos que conlleva el uso de clozapina
2º	Firmar junto con el paciente (o su representante legal) dos (2) copias del Consentimiento Informado
3º	Completar las solicitudes de ingreso/egreso del Programa por duplicado
4º	Remitir al paciente con la orden para la realización del hemograma y la solicitud de ingreso al mismo laboratorio de análisis clínico
5º	Pedir resultado del hemograma y prescribir indicando marca comercial y aclaración en la receta si el hemograma es normal
6º	Prescribir la cantidad necesaria hasta la fecha del siguiente hemograma
7º	Extender junto con la receta la orden para la realización del siguiente hemograma
8º	Generar el código unívoco del paciente en el momento de completar la solicitud de ingreso al Programa
9º	Notificar la aparición de efectos adversos hematológicos a la autoridad sanitaria
10º	Tomar la conducta médica apropiada para el nivel de leucopenia/neutropenia

www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Como_Notificar.asp.

10. Tomar la conducta médica apropiada para el nivel de leucopenia/neutropenia (Figura 1)

Resultados del Programa de Monitoreo de Pacientes tratados con Clozapina en Argentina y su comparación con otros países

Frecuencia de aparición de agranulocitosis

Reportes iniciales indicaban que la incidencia acumulada de agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina se encontraba en valores cercanos al 0.80% (27, 28, 29, 35, 36, 37). En 1998, Honigfield y colaboradores estimaron una incidencia acumulada algo menor en Estados Unidos con valores de 0.38% (38). Recientemente, un estudio realizado en Finlandia en el que se analizó una base de datos con reportes de 25 años de monitoreo, calculó una incidencia media anual de agranulocitosis de 0.11% (con un rango que oscilaba entre 0.02% y 0.20%/año) (39), y otro trabajo que también reportó la incidencia anual de agranulocitosis en Australia refiere valores de 0.06% (40).

En Argentina, empleando la base de datos del SNFVG de la ANMAT y un período de observación de 6 años, la incidencia anual de agranulocitosis fue de 0.05%/año (41). Este valor corresponde a una incidencia anualizada. No fue posible calcular la incidencia acumulada durante los 6 años, ya que sólo se disponía del número total de pacientes expuestos por cada año y no de los datos sobre su permanencia en Programa a lo largo de todo el período observado. No es correcto multiplicar el valor de la incidencia anual por la cantidad de años, ya que no necesariamente el resultado obtenido vaya a reflejar el valor de incidencia acumulada. A pesar de estas limitaciones, se puede concluir que el valor reportado en Argentina se encuentra dentro del rango de valores de incidencia anualizadas reportados en Finlandia y Australia.

Factores de riesgo para agranulocitosis por clozapina

Existen una serie de factores de riesgo que se han relacionado con la probabilidad de presentar agranulocitosis en los pacientes tratados con clozapina (35, 37, 41, 42). Los más estudiados fueron los siguientes: el grupo étnico, el género, la edad, el uso concomitante de drogas que pueden causar leucopenia/granulocitopenia, el tiempo de tratamiento, y la dosis utilizada.

Grupo étnico

El riesgo de presentar agranulocitosis es mayor en algunos grupos étnicos como los asiáticos quienes presentan riesgo algo mayor al doble de sufrir agranulocitosis en comparación con los caucásicos (42). Por otro lado, se ha establecido un mayor riesgo de presentar neutropenia (pero no agranulocitosis) en individuos de origen africano y afro-caribeño, pudiendo explicarse algunos de estos casos por conteos basales bajos de neutrófilos (neu-

tropenia étnica benigna). Estas "neutropenias benignas" podrían corresponder a fluctuaciones alrededor de valores basales bajos de neutrófilos más que a verdaderas discrasias inducidas farmacológicamente (35).

Sexo

Los estudios iniciales indican que la agranulocitosis por clozapina es más frecuente en mujeres que en hombres (28), pero este dato no ha sido replicado en estudios subsiguientes (29, 35, 37, 39, 43) (ver Tabla 1). Los datos obtenidos del SNFVG Argentino muestran que la agranulocitosis sería hasta el doble de frecuente en pacientes de sexo femenino, pero como los datos obtenidos no se pueden ajustar por la proporción relativa de hombres y mujeres expuestos, no es posible obtener conclusiones definitivas (41).

Edad

La edad es otro factor que incide en el riesgo de presentar agranulocitosis. Estudios iniciales mostraban que el riesgo de padecer este efecto adverso aumentaba con la edad (28, 35), esto ha sido observado en otros trabajos (27, 37, 39) (ver Tabla 1). Datos calculados a partir de la base del SNFVG de Argentina muestran que el riesgo aumenta con cada decenio de edad (41).

Uso concomitante de drogas que pueden provocar agranulocitosis

Los pacientes que requieren tratamiento con clozapina a menudo son pacientes polimedicados; esto se entiende en el contexto de que este recurso terapéutico se emplea en pacientes con esquizofrenia grave y resistente a otros tratamientos. Si bien la regla de oro debería ser la simplificación de los esquemas terapéuticos, casi siempre este tipo de pacientes utilizan uno, dos o tres (y a veces más) medicamentos además de la clozapina.

Recientemente, se ha reportado que más de un 40% de las personas tratadas con clozapina que presentaron agranulocitosis estaban polimedicadas (39). Este dato fue replicado con el análisis de la base del SNFVG argentino, a partir del que se estimó que el riesgo de presentar agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina en asociación a otros psicofármacos fue del doble en comparación con los que recibían clozapina en monoterapia (41).

Tiempo hasta la aparición de agranulocitosis

El análisis de la mayoría de los sistemas de farmacovigilancia ha informado que la aparición de la agranulocitosis es más frecuente durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina (27, 28, 29, 35, 39, 43) (ver Tabla 1). Los datos del Programa de FVG intensiva de clozapina argentino indican la misma tendencia, mostrando que el 83% de los casos de agranulocitosis estudiados ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento, con una latencia media de 8 semanas (41) (ver Tabla 1).

Relación con la dosis

La mayoría de los estudios reportan que la agranulocitosis por clozapina es independiente de la dosis (28, 29, 35, 37, 39) (ver Tabla 1). Esto es consistente con la respuesta idiosincrásica que subyace al mecanismo de toxicidad desconocido por el que la clozapina provoca este

efecto adverso. Datos similares se han observado con el registro del Programa de FVG intensiva de clozapina argentino: la aparición de agranulocitosis no se relacionó con la dosis de clozapina utilizada, y la mayoría de los pacientes en tratamiento recibían una dosis promedio habitual de 308 mg/día (41).

Tabla 1. Incidencia, mortalidad y factores de riesgo asociados a la agranulocitosis por clozapina en Argentina y otros países.

País	EEUU	UK	EEUU	Australia	UK	Italia	Korea	Finlandia	Australia	Argentina
Autor, año	Alvir, 1993	Atkin, 1996	Honigfeld, 1998	Copolov, 1998	Munro, 1999	Delilieri, 2000	Kang, 2006	Lahdelma, 2012	Drew, 2013	Balda, 2015
Incidencia ACUMULADA de Agranulocitosis	0,91% (18 meses)	0,80% (54 meses)	0,38% (5 años)	0,90% (3 años)	0,73% (7 años)	0,70% (4 años)	0,80% (11 años)	NR	NR	NR
Incidencia ANUALIZADA de Agranulocitosis	0,60%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,02 – 0,20%	0,06%	0,05%
Mortalidad por agranulocitosis	NR	4,20%	3,14%	0	2,15%	0	3,70%	3,06%	NR	7,89%
Género (mayor en mujeres)	Sí	No	NR	No	NR	No	No	No	NR	Sí
Edad (mayor a más edad)	Sí	Sí	NR	Sí	Sí	No	No	Sí	NR	Sí
Tiempo hasta la aparición	Media 29,3±12,6 días	89,60% en las primeras 18 semanas	NR	78% en las primeras 18 semanas	NR	89% en las primeras 18 semanas	53,70% en las primeras 18 semanas	76,80% en las primeras 18 semanas	NR	83% en los primeros 3 meses
Relación con la dosis	No	No	NR	NR	No	No	NR	No	NR	No
Medicación concomitante	NR	NR	NR	NR	NR	Sí	NR	Sí	NR	Sí

NR: No reportado.

Reexposición a clozapina

El programa de monitoreo para el manejo de los efectos adversos hematológicos establece que cuando el recuento de glóbulos blancos es menor a 3000/mm³ y/o el de neutrófilos es menor a 1500/mm³ se debe suspender la medicación, controlar al paciente cada 24 horas y no volver a administrar clozapina. Si bien con esta conducta se ha logrado reducir la mortalidad asociada a la clozapina en un 92% (44), en la práctica suspender la clozapina es una situación compleja. Esto se debe a que el paciente que recibe clozapina es un paciente resistente a otros antipsicóticos o un paciente de gravedad. Por esto, al suspender la medicación, la pregunta es: ¿cómo

continuar el tratamiento? Una posibilidad es suspender la clozapina definitivamente y reemplazarla por otro antipsicótico y, la otra posibilidad, es esperar a que los hemogramas se normalicen y reexponer al paciente a la clozapina. Ambas alternativas entrañan un riesgo que se debe valorar.

El suspender la clozapina y reemplazarla por otro antipsicótico lleva al riesgo de que el paciente sufra una recaída de su cuadro clínico de base en el 80% de los casos (45).

El reexponer al paciente a la clozapina, implica el riesgo de que el paciente tenga nuevamente un episodio hematológico. En este sentido, la evidencia disponible sobre reexposición es escasa. Uno de los reportes

con mayor cantidad de casos fue realizado por Dunk y colaboradores. Estos investigadores analizaron en forma retrospectiva la base de monitoreo de pacientes en tratamiento con clozapina del Reino Unido e Irlanda y se reportaron 53 casos de pacientes reexpuestos a clozapina. Los resultados mostraron que 33 pacientes (62%) no volvieron a presentar un efecto adverso hematológico, mientras que 20 pacientes (38%) presentaron un efecto adverso hematológico y, en la mayoría (85%) de estos últimos casos, se presentó más precozmente y fue más serio que el inicial. Cabe destacar que, en este mismo trabajo, se informó que en la mitad de los pacientes reexpuestos había otra explicación que podría justificar la discrasia sanguínea, siendo las infecciones y la administración concomitante de otra medicación con toxicidad hematológica las principales causas (20).

Recientemente, Manu y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre reexposición a clozapina. En ésta, discriminaron la tasa de éxito de la reexposición en función de cuál fue el efecto adverso primario que presentó el paciente. Dividieron a los efectos adversos hematológicos en neutropenia y agranulocitosis, presuponiendo que ambos efectos adversos obedecen a diferentes mecanismos de producción (17). Estos autores han encontrado 127 casos reportados de toxicidad hematológica, y observaron que en los pacientes que tuvieron una neutropenia como efecto adverso primario, la reexposición fue exitosa en el 70%, mientras que el porcentaje de éxito bajó al 20% en los pacientes que tuvieron agranulocitosis (46).

Lamentablemente, no hay un factor clínico predictor de riesgo que nos permita orientar la decisión de qué pacientes pueden ser re-expuestos a clozapina. En los últimos años, han publicado algunos reportes que proponen el uso de un marcador genético (47). Se ha propuesto que un polimorfismo de base única de complejo del histocompatibilidad mayor de clase II (HLA-DBQ1 6672G>C) es un buen marcador de riesgo de agranulocitosis: los individuos que poseen la variante C de este polimorfismo en lugar de la G, tienen 16 veces más probabilidades de tener agranulocitosis, pero su utilidad no está aún determinada.

En función de la evidencia descripta, la recomendación de los autores es no reexponer a los pacientes si su recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 2000/mm³ y el de neutrófilos por debajo de 1000/mm³ dentro de las primeras 18 semanas de iniciado el tratamiento con clozapina (ver Figura 3).

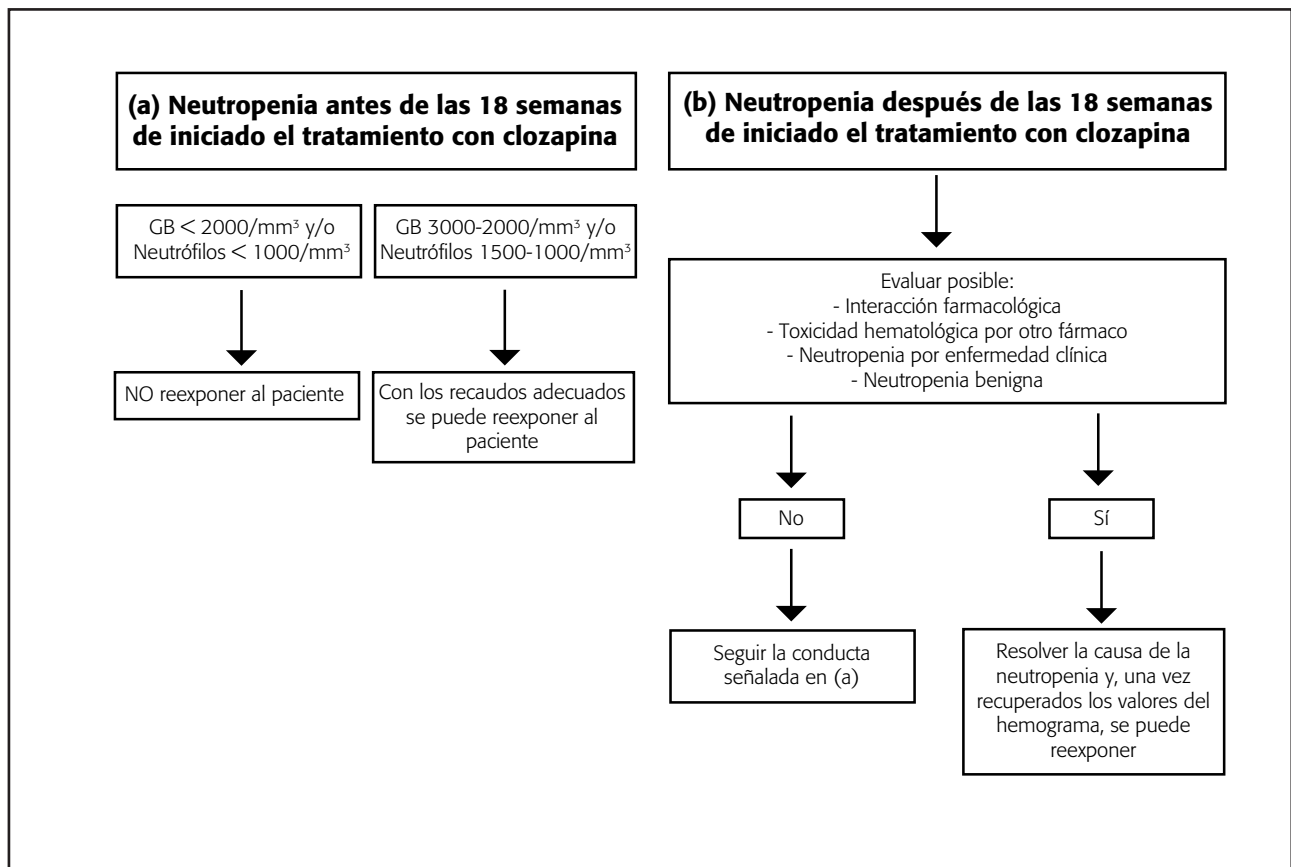
Se puede evaluar reexponer a los pacientes, si su recuento de glóbulos blancos se ubica entre 3000-2000/mm³ y el neutrófilos entre 1500-1000/mm³ dentro de las primeras 18 semanas de iniciado el tratamiento con clozapina. En esta evaluación, el médico debe considerar varios aspectos: si es clínicamente necesario que el paciente reciba clozapina, si el paciente y sus familiares o representante legal están informados del riesgo y consienten por escrito, si el paciente tiene antecedente de buen cumplimiento de los controles hematológicos y si existe la posibilidad de que pueda ser derivado a un

centro de alta complejidad en caso de presentar nuevamente el efecto adverso. Si bien no hay estudios que indiquen cómo controlar a estos pacientes, en caso de intentar la reexposición, se recomienda que los controles hematológicos se realicen cada 48 horas (ver Figura 3).

Por otro lado, en aquellos pacientes en tratamiento con clozapina, que presentan una neutropenia o agranulocitosis después de las 18 semanas, se recomienda analizar detalladamente si no existe otra posible causa para el efecto adverso hematológico ya que su presentación con esta temporalidad no es frecuente (representa menos del 17% de los casos) (41). Las causas confusoras más frecuentes son las comorbilidades médicas (principalmente infecciones y dentro de éstas las de vías aéreas superiores), la coadministración de otros medicamentos con toxicidad hematológica o la neutropenia benigna. Si alguna de estas causas puede explicar la neutropenia, puede considerarse la reexposición del paciente con los mismos recaudos que se mencionaron en el punto anterior y los controles hematológicos en forma bisemanal (ver Figura 3).

Algunos autores sugieren emplear otro medicamento que aumente los niveles de neutrófilos durante la reexposición a clozapina. Las propuestas son dos: asociarlo con litio o asociarlo con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Como se mencionó anteriormente, la incidencia de neutropenia y agranulocitosis asociada al uso de clozapina es baja. Por esto, es muy difícil reclutar el número necesario de pacientes para hacer un ensayo clínico controlado y aleatorizado que nos permita obtener evidencia de calidad para saber cuál de estas intervenciones tiene más eficacia. Por esto, la evidencia disponible para la toma de esta decisión proviene de reportes de casos o series de casos y, por lo tanto, es de baja calidad, pero es la evidencia con la que contamos y debemos ponderarla.

La asociación con litio para prevenir la neutropenia en pacientes re-expuestos a clozapina fue reportada por primera vez en 1995 (48), y de allí en adelante se han reportado algunos casos con resultados positivos (17). El trabajo con mayor número de pacientes fue el de Kanaan y Kerwin, que haciendo un análisis retrospectivo de casos de pacientes re-expuestos, encontraron que sólo 1 de cada 25 pacientes (4%) re-expuestos a clozapina en combinación con litio presentaron una nueva discrasia sanguínea (49). El litio aumenta en aproximadamente un 30% el recuento basal de neutrófilos. Este efecto se observa entre la primera y la cuarta semanas de iniciado el litio y parece que no hay correlación entre la litemia y la magnitud del efecto (usar al menos 0.4 mmol/l). El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento y el mecanismo no está del todo claro, pero parece ser el resultado de una estimulación granulocítica directa más que de una redistribución de los granulocitos marginados. Si bien esta intervención tiene algunos reportes positivos, el nivel de evidencia es bajo y asociado a unos pocos casos retrospectivos. La intervención no está exenta de riesgos ya que la combinación de ambos psicofármacos se asocia a temblores, otros movimientos involuntarios y convulsiones.

Figura 3. Propuesta de conductas a seguir en caso de ser necesario reexponer a un paciente a clozapina.

El empleo de G-CSF, aumenta los niveles de neutrófilos por aumento de la maduración y activación de los precursores mieloides. Su empleo está aceptado en aquellos pacientes que sufren un primer episodio de agranulocitosis, discontinuándose cuando se recuperan los valores de neutrófilos del hemograma o cuando el paciente se recupera clínicamente de la infección. Su empleo es más discutido en aquellos pacientes que serán re-expuestos a clozapina. Son pocos los reportes publicados, algunos mostraron resultados favorables (50) y otros desfavorables (51, 52). Esta intervención tiene la desventaja de que su costo es alto y que su aplicación es compleja e invasiva, requiriendo aplicaciones semanales e incluso diarias. Sus efectos adversos más frecuentes son los dolores óseos, pero los riesgos de su uso extendido en el tiempo no están del todo claros (sobre todo el riesgo de que produzca leucemia mieloide).

Conclusión

En Argentina, los datos obtenidos a partir de 6 años de análisis del Programa de FVG intensiva de clozapina, muestran valores de incidencia anualizada de agranulocitosis que están dentro del rango de valores descriptos en otros países. El riesgo de este efecto adverso es máximo durante los primeros 3 meses de tratamiento y no está relacionado con la dosis. En particular, el riesgo de agranulocitosis se asocia con la edad, el sexo femenino y con el uso simultáneo de otros medicamentos. La reexposición a clozapina en pacientes que presentaron un efecto adverso hematológico es una situación compleja. Puede estar indicada en casos seleccionados luego de una cuidadosa evaluación clínica, en función de las características del primer efecto adverso hematológico y realizando un monitoreo hematológico más frecuente. El uso de tratamientos concomitantes durante la reexposición no tiene evidencia sólida ■

Referencias bibliográficas

- Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007 Mar; 18 (1): 39-60.
- Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991 Mar 14; 324 (11): 746-54.
- Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16 (1): 23-45.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Jun; 60 (6): 553-64.
- Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2000; 14 (4): 409-18.
- Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 12: 47-50.
- Baldessarini RJ. Chemotherapy in Psychiatry: Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness 3rd. ed: Springer Press; 2013.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21 (11): 911-36.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia [Internet]. 2010 [Updated 30/04/2015]; Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf.
- The National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management [Internet]. 2014; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
- Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005 Nov; 50 (13 Suppl 1): 7S-57S.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005 Jan-Feb; 39 (1-2): 1-30.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. A national clinical guideline [Internet]. 2013. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>.
- Netherlands Clozapine Collaboration Group. Guideline for the use of clozapine [Internet]. 2013. Available from: <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2013/07/Guideline-for-the-use-of-Clozapine-2013.pdf>.
- Frieling H, Hillemeier T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Feb; 17 (3): 165-71.
- Gerson SL, Meltzer H. Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1: 17-25.
- Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007; 21 (1): 25-35.
- Utrecht JP. Metabolism of clozapine by neutrophils. Possible implications for clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Saf* 1992; 7 Suppl 1: 51-6.
- Fischer V, Haar JA, Greiner L, Lloyd RV, Mason RP. Possible role of free radical formation in clozapine (clozaril)-induced agranulocytosis. *Mol Pharmacol* 1991 Nov; 40 (5): 846-53.
- Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry* 2006 Mar; 188: 255-63.
- Safferman AZ, Lieberman JA, Alvir JM, Howard A. Rechallenge in clozapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1992 May 23; 339(8804): 1296-7.
- Uppsala Monitoring Centre. Glossary of terms used in pharmacovigilance [Internet]. 2002. Available from: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Resolución N° 706/93. Creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, 1993.
- ANMAT. Boletín ANMAT para profesionales. Vol. XVI (1 y 2 unificados) [Internet]. 2008. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/PUBLICACIONES/BOLETINES/PROFESIONALES/BOLETIN_1_Y_2_UNIFICADOS_JUNIO_2008.PDF.
- ANMAT. Disposición N° 2552. 1995.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Sep; 45 (9): 789-96.
- Copolov DL, Bell WR, Benson WJ, Keks NA, Strazzeri DC, Johnson GF. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med J Aust* 1998 May 18; 168 (10): 495-7.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993 Jul 15; 329 (3): 162-7.
- Lambertenghi Delilieri G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000 Mar; 85 (3): 233-7.
- ANMAT. Boletín ANMAT para profesionales, Volumen VIII (N° 2). 2000.
- Bergman M, Bignone I, Bisio A, Bologna V, Sabatini A. [Risk minimization evolution of agranulocytosis caused by the administration of pharmaceutical products containing Clozapine in Argentina]. *Vertex* 2011 Mar-Apr; 22 (96): 94-7.
- ANMAT. Disposición ANMAT N° 935. Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. 2000.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of council directive 2001/83/EC for Leponex and associated names [Internet]. Committee for Proprietary Medicinal Products. 2001. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Leponex_30/WC500010966.pdf.
- Drugs.com. Clozaril. 2014 [Updated: 12/2014]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/clozaril.html>.
- Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996 Oct; 169 (4): 483-8.
- Miller PR, Cutten AE. Haematological side effects of clozapine: patient characteristics. *N Z Med J* 1997 Apr 11; 110 (1041): 125-7.
- Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999 Dec; 175: 576-80.
- 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.
- Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry* 2012 Jun; 73 (6): 837-42.
- Drew L. Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry* 2013 Aug; 21 (4): 335-7.
- Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015 Mar; 30 (2): 109-14.
- Latif Z, Jabbar F, Kelly, B.D. Clozapine and blood discrasia. *The Psychiatrist* 2011; 3 (1): 27-9.
- Kang BJ, Cho MJ, Oh JT, Lee Y, Chae BJ, Ko J. Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis

- and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? *Hum Psychopharmacol* 2006 Aug; 21 (6): 387-91.
44. Honigfeld G. Effects of the clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatr Serv* 1996 Jan; 47 (1): 52-6.
45. Conley RR. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 3: 44-8.
46. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012 Feb; 134 (2-3): 180-6.
47. McKnight C, Guirgis H, Votolato N. Clozapine rechallenge after excluding the high-risk clozapine-induced agranulocytosis genotype of HLA-DQB1 6672G>C. *Am J Psychiatry* 2011 Oct; 168 (10): 1120.
48. Adityanjee. Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1995 Apr; 152 (4): 648-9.
49. Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *J Clin Psychiatry* 2006 May; 67 (5): 756-60.
50. Toni-Uebari TK, Rees J. Successful rechallenge with clozapine following 'red alert'. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
51. Hazewinkel AW, Bogers JP, Giltay EJ. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge unsuccessful in preventing agranulocytosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2013 Sep-Oct; 35 (5): 576 e11-2.
52. Joffe G, Eskelinen S, Sailas E. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge in patients with a history of clozapine-related granulocytopenia/agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 2009 Feb; 166 (2): 236.