

NORMA TÉCNICA PARA EL USO DE CLOZAPINA



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

CONTENIDOS

Sección 1: Generalidades	4
Sección 2: Indicaciones para el uso de Clozapina	6
Sección 3: Modo de utilización de Clozapina.	7
Sección 4: Monitorización del uso de Clozapina.	9
Sección 5: Contraindicaciones al uso de Clozapina	11
Sección 6: Efectos adversos asociados al uso de Clozapina	12
Sección 7: Interacciones farmacológicas	16
Sección 8: Poblaciones especiales	18
Sección 9: Unidad de Mitigación de Riesgos asociados al uso de Clozapina	19
Grupo de trabajo	21
Bibliografía	23
ANEXOS	28
Anexo 1. Generalidades de las características de la Clozapina	28
Anexo 2. Sugerencias de manejo de otras complicaciones hematológicas secundarias al uso de Clozapina	29
Anexo 3. Modelo de formulario de entrega de información	30
Anexo 4. Algoritmo de intervención precoz para jóvenes y adultos en tratamiento con psicofármacos	32

SECCIÓN 1: GENERALIDADES

Introducción

La Clozapina es un fármaco perteneciente a la familia de los antipsicóticos que ha demostrado ser útil en el tratamiento de pacientes cursando esquizofrenia resistente, es decir, pacientes que no han logrado una remisión adecuada de sus síntomas luego de dos ensayos consecutivos con dos antipsicóticos diferentes por un tiempo y en una dosis adecuados, al menos uno de los cuales debe haber sido un antipsicótico atípico (1). En Chile también está aprobado el uso de Clozapina en pacientes que cursan con una esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo con ideación suicida o en aquellos pacientes que no toleran el uso de otros antipsicóticos por los efectos adversos que éstos les ocasionan¹.

La Clozapina es un antipsicótico particular. En comparación con el resto de los antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, es el que parece presentar una mayor efectividad clínica, aunque tanto la magnitud de esa mayor efectividad como su repercusión en términos de mejoría global de funcionamiento y disminución del tiempo de hospitalización es discutida en diferentes revisiones sistemáticas recientes (2-15). El uso de Clozapina presenta riesgos en términos de efectos adversos hematológicos, en particular agranulocitosis, lo que en una cantidad mínima de casos pudiese tener consecuencias fatales (10). Datos nacionales hablan de una incidencia de agranulocitosis (es decir, granulocitos < 500 mm³) de un 0,85% sobre un universo de 5.379 pacientes usuarios de Clozapina en el sistema público de salud². Es por ello que el indicar Clozapina requiere un cuidadoso análisis del costo versus el beneficio para cada paciente particular, al mismo tiempo que un adecuado seguimiento y monitoreo del paciente para lograr un manejo adecuado de los potenciales efectos hematológicos. En consideración a esto último es que tanto en Chile como en el mundo se han desarrollado sistemas de monitoreo y mitigación de riesgos para las personas usuarias de Clozapina con el fin de manejar los potenciales efectos adversos hematológicos asociados a su uso.

La norma técnica actualmente vigente en Chile que regula el uso de la Clozapina fue desarrollada en el año 2000, sin embargo el avance que en estos años ha tenido la evidencia en relación a su utilización ha hecho necesario actualizar las directrices de uso y monitorización del fármaco. Esta actualización además se hace de forma sintónica con las actualizaciones que otros países han realizado en las normativas para el manejo de la Clozapina.

¹ <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

² Datos proporcionados por Unidad de Farmacovigilancia de Clozapina, Instituto Psiquiátrico José Horwitz Barak.

Características de la Clozapina

La Clozapina es un antipsicótico atípico, específicamente un derivado de los tricíclicos dibenzodiazepínicos. Es una molécula que actúa como antagonista en múltiples sistemas de neurotransmisión, dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas y es casi completamente metabolizada previo a su excreción, la que ocurre tanto por vía urinaria como fecal. Luego del primer paso hepático se reduce su biodisponibilidad entre un 60 y 70% de la dosis administrada. Se estima que en promedio la vida media de la Clozapina es de 14 horas, si bien ello puede variar entre individuos, y en tratamientos iniciales versus crónicos con el fármaco. La metabolización de la Clozapina se produce de manera importante a nivel hepático, en especial en el citocromo P450, y principalmente por las isoenzimas CYP 1A2 y 3A4. Esto debe considerarse cuando se administra cualquier fármaco en conjunto con Clozapina y también en los pacientes consumidores de tabaco, dado que éstos últimos podrían requerir dosis mayores de Clozapina para alcanzar los mismos niveles plasmáticos que los pacientes no tabáquicos. El principal metabolito activo de la Clozapina es la Norclozapina, sin embargo el efecto clínico de la Clozapina no es mediado por Norclozapina (16). La relación Clozapina/Norclozapina podría ser utilizada para monitorizar la saturación de su metabolismo(17)

SECCIÓN 2: INDICACIONES PARA EL USO DE CLOZAPINA

Indicaciones para el Uso de Clozapina

En nuestro país el ISP (Instituto de Salud Pública) ha aprobado el uso de Clozapina en 4 indicaciones para personas mayores de 18 años:

- Pacientes con Esquizofrenia resistente a antipsicóticos clásicos³.
- Pacientes con Esquizofrenia que no toleran efectos adversos de otros antipsicóticos.
- Pacientes con psicosis por enfermedad de Parkinson resistente a otros fármacos.
- Pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con conducta suicida recurrente

No obstante solo estas cuatro indicaciones han sido validadas por el ISP, existe evidencia internacional para el uso de Clozapina en otras circunstancias clínicas, lo que es así también considerado por el consenso de expertos reunidos para la actualización de la presente norma técnica. Otras indicaciones posibles son:

Indicación	Observaciones
Otras psicosis refractarias a tratamiento antipsicótico.	Existen estudios que sugieren efectividad en psicosis en el contexto de otros cuadros psiquiátricos (18,19).
Auto y heteroagresividad en el contexto de una patología psiquiátrica grave.	Está demostrado que la Clozapina tiene en sí misma un efecto antisuicidal y antiagresivo por lo que puede ser utilizada con este fin en cuadros clínicos refractarios a otros tratamientos. (11,20-22). Esta indicación requiere el acuerdo de a lo menos dos psiquiatras, lo que debe ser documentado en la ficha clínica.

En menores de 18 años que cumplan con alguna de las indicaciones previas, en particular en aquellos que presenten psicosis de inicio temprano, podría utilizarse Clozapina posterior a la información al representante legal y al paciente, y al acuerdo y compromiso de ambos de seguir las indicaciones de monitoreo del fármaco.

En los casos en que por razones fundadas se proponga el uso de Clozapina para un paciente que no caiga en las categorías anteriores, ello debe ser respaldado por evidencia, discutido y aprobado en una reunión clínica. Las razones por las que se indica Clozapina, la dosis y el tiempo de duración del tratamiento deben quedar registradas de forma adecuada en la ficha clínica del paciente.

³ Debe considerarse que esta indicación se relaciona a la evidencia presentada por el titular del registro del fármaco al hacer el registro del fármaco. En la actualidad, la definición de esquizofrenia resistente es la definida por la Guía de práctica clínica para el tratamiento de las personas desde el primer episodio de Esquizofrenia (25).

SECCIÓN 3: MODO DE UTILIZACIÓN DE CLOZAPINA.

Modo de uso de la Clozapina

La Clozapina podrá ser dispensada en cualquier nivel de la red de atención de salud que cuente con farmacia o botiquín y brinde acceso al paciente a la realización de hemograma con recuento de neutrófilos. Cualquier centro que dispense Clozapina deberá estar adscrito al sistema nacional de mitigación de riesgo.

Al igual que con cualquier otro tratamiento médico el primer paso antes de iniciar el tratamiento con Clozapina es proveer al paciente y a su familia de información adecuada, responder a las preguntas que pudiesen surgir y solicitar su consentimiento, lo que debe quedar documentado en la ficha clínica. Para facilitar el proceso de información al paciente se adjunta un modelo de entrega de información en el anexo 3.

La indicación de Clozapina requiere además que el paciente y su familia puedan comprometerse tanto en la toma regular del medicamento como en los controles hematológicos que se realizarán a intervalos regulares, por lo que el equipo de salud debe cautelar que las condiciones personales, sociales y de la red de apoyo del paciente candidato al uso de Clozapina puedan garantizar la adecuada continuidad de los cuidados requeridos.

Previo al inicio de la Clozapina debe además educarse al paciente en relación a la importancia de consultar de inmediato y manifestar ser usuario de Clozapina en caso de presentar signos precoces de infección como fiebre, compromiso del estado general u otros.

Posterior a ese primer paso se debe realizar una evaluación metabólica y antropométrica integral, la cual debe ser documentada en la ficha clínica e incluir a lo menos:

- Peso y talla. El peso deberá ser repetido al menos de forma mensual durante los primeros seis meses de tratamiento.
- Circunferencia abdominal, la cual deberá ser repetida al menos de forma anual.
- Perfil lipídico, el que se repetirá al menos de forma anual para la monitorización de efectos adversos metabólicos.
- Hormona tiroestimulante (TSH).
- Creatinina y Nitrógeno ureico en sangre (BUN).
- Transaminasas hepáticas (GOT, GPT y GGT).
- Glicemia de ayunas, la cual deberá ser repetida al menos de forma semestral.
- Medición de Presión Arterial, la cual deberá ser repetida al menos de forma semestral.
- Test de Tolerancia a la Glucosa Oral (TTGO) en caso de necesidad.
- Test de embarazo (si corresponde).
- Niveles plasmáticos de anticonvulsivantes (si corresponde).
- Evaluación estandarizada de movimientos anormales presentes al inicio del tratamiento.
- Evaluación cardiovascular, la que a lo menos debe incluir un ECG.
- Evaluación hematológica con hemograma que incluya recuento absoluto de neutrófilos. Su frecuencia de control está descrita más adelante en esta guía.

- Electroencefalograma (si existe sospecha de patologías que afectasen el umbral convulsio- nante).
- Imágenes cerebrales (en los casos en los que la clínica lo indique como razonable).

En el anexo 4 se presentan sugerencias específicas para la monitorización y seguimiento específico de algunos de los parámetros basales señalados.

Los exámenes descritos deben ser actualizados, el periodo de validez de cada uno de ellos dependerá de las características propias del examen.

La Clozapina puede ser iniciada en régimen ambulatorio o en régimen cerrado, ello de acuerdo a las características de cada paciente particular. El inicio de Clozapina debe ser indicado por un psiquiatra o neurólogo. Se sugiere suspender gradualmente el o los antipsicótico(s) en uso mientras se instala Clozapina de forma de que ésta sea utilizada, siempre que sea posible, como monoterapia.

La dosis de inicio es de 12,5 a 25 mg. al día, la que puede ser administrada en una toma (habitualmente en la noche) o puede dividirse en dos a tres tomas al día para minimizar efectos adversos. Los efectos adversos iniciales más frecuentes son los efectos autonómicos y la sedación. Se sugiere titular lentamente, en especial en pacientes con daño hepático y adultos mayores, por ejemplo con aumentos de 25 mg. cada dos días, hasta lograr una meta inicial de 250 - 300 mg./día, luego de lo cual se debe monitorizar la respuesta clínica entre 2 y 3 semanas. Existen pacientes respondedores precoces, con dosis menores a 300 mg. Pacientes con un diagnóstico diferente a esquizofrenia tienden a responder con dosis menores de Clozapina.

En el caso de no lograr resultados clínicos satisfactorios con dosis de 300 mg. se sugiere aumentar 50 mg. la dosis de Clozapina, monitorizar al menos 3 semanas y en caso de no obtener la respuesta clínica esperada repetir este procedimiento. La dosis de mantención inicial es de 300 - 600 mg./día, y no se recomiendan dosis mayores a 900 mg./día.

No existen buenas revisiones sistemáticas acerca del uso de niveles plasmáticos de Clozapina, hay estudios que muestran la existencia de una buena correlación entre la dosis administrada de Clozapina y los niveles plasmáticos obtenidos de la droga y otros que muestran resultados diferentes. Se debe considerar que la edad, el sexo, las patologías crónicas renales y hepáticas o agudas gástricas, así como el tabaquismo, el consumo de cualquier fármaco y el consumo de alcohol son factores que afectan los niveles plasmáticos de Clozapina. En términos generales, el uso de niveles plasmáticos de Clozapina debiese usarse de forma prioritaria en pacientes en los que se sospecha mala adherencia clínica o toxicidad de la Clozapina o en aquellos con mala respuesta al fármaco pese a utilizarse dosis adecuadas de la droga. No obstante, podrían utilizarse en cualquier paciente en los que la clínica lo haga aconsejable. (23-28).

En los casos en que se indique discontinuar Clozapina, este proceso debe hacerse de forma lenta y paulatina, en un plazo sugerido de 4 a 6 semanas. En caso de requerirse la instalación de otro anti- psicótico este proceso debe realizarse en paralelo a la discontinuación de Clozapina, siempre monitorizando al paciente por el riesgo de desarrollo de psicosis por interrupción brusca de Clozapina.

SECCIÓN 4: MONITORIZACIÓN DEL USO DE CLOZAPINA.

Monitorización hematológica del Uso de Clozapina

Dados los efectos adversos hematológicos que la Clozapina tiene la potencialidad de generar, es necesario monitorizar su uso durante toda la extensión del tratamiento pero en especial durante las primeras semanas luego de iniciado el fármaco. Esta monitorización tiene como objetivo el mitigar los riesgos hematológicos del uso de Clozapina a través de una detección precoz de alteraciones en el recuento absoluto de neutrófilos. Por ello la presente norma técnica debe entenderse como la monitorización a implementar en cada paciente, sin perjuicio de que en casos particulares los clínicos pudiesen implementar un seguimiento aún más estrecho de los pacientes usuarios de Clozapina.

Los cambios en el monitoreo que se indican en la presente norma técnica se realizaron en base a una revisión de la literatura, a los cambios realizados por la FDA⁴ y a la opinión de un grupo de expertos convocados con este fin.

INICIO DEL TRATAMIENTO CON CLOZAPINA

Etapa	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Monitorización	Observaciones
Condiciones para el inicio de tratamiento	Mayor o igual a 1.500	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma semanal con RAN hasta las 18 semanas. Hemograma con RAN mensual en adelante. 	<ul style="list-style-type: none"> Según criterio clínico se podría extender recuento semanal hasta las 24 semanas y luego utilizar recuento quincenal hasta las 48 semanas.

MANEJO DE NEUTROPENIA ASOCIADA AL USO DE CLOZAPINA

Etapa	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Monitorización	Observaciones
Neutropenia leve ALARMA 1	1.000 a 1.499	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma con RAN cada 48 horas hasta que RAN sea mayor a 1.500. En casos en los que no sea posible cumplir con esta frecuencia se deberá suspender transitoriamente el fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> Según criterio clínico puede hacerse una monitorización más frecuente luego de llegar a RAN > 1.500. Mantener el tratamiento
Neutropenia moderada ALARMA 2	500 a 999	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma con RAN diario hasta que RAN > 1.000, luego hemograma con RAN cada 48 horas hasta que RAN > 1.500. Cuando RAN > 1.500 continuar con hemogramas semanales por al menos 4 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Se sugiere consultar con hematología. Suspender Clozapina mientras RAN se mantenga bajo 1.000. Es posible reiniciar Clozapina una vez que el RAN >1.000 Posibilidad de utilizar un estimulador de colonias según evaluación clínica del paciente.

⁴ Food and Drug Administration, USA.

Neutropenia grave ALARMA 3	Menor a 500	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Hemograma con RAN diario hasta que RAN > 1.000, luego hemograma con RAN cada 48 horas hasta que RAN > 1.500. ▸ Si se decide volver a iniciar Clozapina se debe reiniciar con un RAN >1.500 y con el mismo esquema que en paciente que inician por primera vez Clozapina. 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Se sugiere consultar con hematología. ▸ En casos particulares discutidos en reunión clínica y en los que el beneficio de reiniciar Clozapina exceda con claridad el riesgo de reiniciarla es posible plantear su reinstalación. ▸ Se debe considerar que a menor RAN mayor riesgo al reiniciar del uso de Clozapina. ▸ Posibilidad de utilizar un estimulador de colonias según evaluación hematológica del paciente.
-------------------------------	-------------	--	--

Es el médico que prescribe el fármaco quien debe velar por la correcta monitorización de su uso.

Un paciente que presente cualquiera de los tres tipos de neutropenia (leve, moderada o severa) deberá ser notificado de ello, de la continuidad o suspensión del fármaco, del cambio de régimen de control de hemograma y además se deberá notificar a la Unidad Nacional de Mitigación de riesgo.

En pacientes en los que se suspende el tratamiento por razones diferentes a la neutropenia, éste se puede reiniciar gradualmente o se lo puede continuar desde la última dosis utilizada si la suspensión es menor a 30 días; en estos casos se sugiere hemograma semanal hasta alcanzar la última dosis utilizada. Si la suspensión es mayor a 30 días se debe reiniciar el esquema con hemograma semanal por las primeras 18 semanas de uso.

La Clozapina sólo se podrá prescribir contra la presentación de un hemograma con recuento de neutrófilos y dispensar contra la presentación de un hemograma visado por el médico que indica el fármaco. El hemograma de control para dispensar una nueva receta de Clozapina en el periodo de control semanal no debe tener una antigüedad superior a 5 días y en la fase mensual no debe tener una antigüedad superior a 7 días.

En pacientes que por razones justificadas utilicen concomitantemente a la Clozapina otros fármacos capaces de causar neutropenia la monitorización debe ser más estricta.

Neutropenia étnica benigna

Existe una condición clínica que si bien es poco frecuente, en la actualidad en nuestro país, es importante de considerar, la neutropenia étnica benigna. Ocurre principalmente en personas con ascendencia africana, arábiga o mediterránea quienes presentan un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en un rango entre 1000 y 1800/mm³. Este rango, menor al de la población general, no se traduce en fallas en la inmunocompetencia de estas personas, y estudios que han evaluado específicamente el uso de Clozapina en estos subgrupos muestran que el uso de Clozapina con RAN iguales o mayores 1000/mm³ es seguro (29). En caso de decidirse iniciar tratamiento con Clozapina en este grupo de la población se debe construir un plan de manejo en conjunto con hematología.

SECCIÓN 5: CONTRAINDICACIONES AL USO DE CLOZAPINA

Contraindicaciones absolutas

Para el inicio de Clozapina el paciente deberá tener un hemograma de menos de 5 días de antigüedad con un recuento absoluto de neutrófilos mayor a 1.500 mm³, es decir, en rango de neutropenia.

La excepción a esto son pacientes diagnosticados por hematología como portadores de una neutropenia étnica benigna.

Contraindicaciones relativas

Los pacientes que caigan en las siguientes categorías podrán, en casos justificados, recibir Clozapina previa evaluación del caso y acuerdo de iniciar el fármaco en el contexto de una reunión clínica.

- Pacientes que han presentado neutropenia moderada, es decir con RAN menor a 1.000/mm³ y mayor a 500/mm³.
- Pacientes que han presentado agranulocitosis (RAN inferior a 500/mm³) asociada al uso de Clozapina podría considerarse su reinicio cuando el beneficio posible exceda con claridad el riesgo asociado. Debe considerarse que a menor RAN alcanzado el riesgo de presentar una nueva agranulocitosis aumenta de forma importante (30).
- Pacientes con epilepsia no controlada u otros cuadros en que el riesgo de presentar convulsiones se vea aumentado.
- Pacientes con enfermedades cardiovasculares o metabólicas descompensadas.
- Pacientes con alteraciones hepáticas moderadas o graves.

SECCIÓN 6: EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE CLOZAPINA

Efectos adversos hematológicos asociados al uso de Clozapina

Neutropenia y agranulocitosis

La Clozapina es un fármaco que puede producir una neutropenia grave, llegando incluso a presentar agranulocitosis, la que puede llevar a infecciones graves e incluso a la muerte. Como ya se comentó la neutropenia grave ocurre sólo en un porcentaje pequeño de los pacientes usuarios de Clozapina, y el mayor riesgo de ocurrencia se concentra en las primeras 18 semanas de tratamiento⁵. Datos nacionales, proporcionados por la Unidad de Farmacovigilancia, muestran una incidencia global de 0.85% de agranulocitosis entre los usuarios de Clozapina. Ese riesgo es más bien idiosincrático y no hay evidencia de que sea dosis-dependiente⁶, sin embargo sí parece claro que el riesgo va disminuyendo a mayor tiempo de tratamiento (31,32).

Para la monitorización de los pacientes es preferible utilizar el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en vez del número absoluto de leucocitos. Los neutrófilos son un subgrupo de los leucocitos y si ellos no son entregados directamente en el hemograma pueden calcularse multiplicando el recuento total de blancos por el porcentaje de neutrófilos.

Si bien el manejo de la neutropenia ya fue desarrollado en la sección de monitorización, se adjunta una pauta de su manejo:

Protocolo de manejo neutropenia moderada y grave:

1. Suspensión inmediata de Clozapina.
2. Hospitalizar inmediatamente si:
 - a. Neutropenia grave (RAN < 500/mm³).
 - b. Pacientes con neutropenia entre 500/mm³ y 999/mm³:
 - i. Hemogramas sucesivos con RAN en descenso y cercanos al rango de neutropenia grave.
 - ii. Paciente cursando síndrome febril (T° > 38 °C) o infección con foco establecido.
 - iii. Inestabilidad hemodinámica o compromiso de conciencia asociado a la neutropenia.
 - iv. Sospecha de complicación médica aun no pesquisada.
3. Evaluar uso de estimulador de colonias.
4. Hemograma diario hasta alcanzar RAN>1.000/mm³.
5. Hemograma cada 48 horas hasta alcanzar RAN>1.500/mm³.
6. Podría considerarse utilizar Litio en dosis bajas con el objetivo de alcanzar niveles plasmáticos entorno a los 0.5 meq/l. (33–35).

El manejo de otros efectos adversos hematológicos se presenta en el anexo 2.

⁵ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Leponex/human_referral_000089.jsp&mid=WC-0b01ac05805c516f

⁶ www.clozapinerems.com

Efectos Adversos no hematológicos asociados al uso de Clozapina

Cardiovasculares

Miocarditis

Es una complicación que parece ser menos frecuente en nuestro país que lo reportado en la literatura en otros lugares. Se describen frecuencias muy disímiles a lo largo del mundo, siendo Australia y Asia los lugares con mayores incidencias, reportándose en esos lugares una incidencia de hasta un 3% (36). Es un cuadro muy grave que puede ser de desenlace fatal. Siempre debe considerarse en pacientes que se presenten con dolor al pecho, taquicardia, palpitaciones, disnea, fiebre, compromiso del estado general y/o hipotensión. Lo más frecuente es que este cuadro se presente en las primeras 6 a 18 semanas de tratamiento, pero pudiese aparecer en cualquier momento, y puede ser monitorizado utilizando Proteína C reactiva y troponinas (37,38).

Tromboembolismo pulmonar y venoso

La Clozapina, al igual que otros antipsicóticos, se ha asociado a un mayor riesgo de TEP y de mayor mortalidad (39-45).

En pacientes con factores de riesgo (alteraciones en la coagulación, cirugía reciente o inmovilización reciente, embarazo y post parto) podría plantearse el uso de heparina o aspirina.

Otros

Dentro de este grupo también debe considerarse que la Clozapina, al igual que otros antipsicóticos, puede causar somnolencia, ortostatismo, miocardiopatía, alteraciones en el QTc y del segmento ST.

Metabólicos

Efectos sobre el peso

El aumento de peso, las alteraciones del metabolismo de la glucosa y las alteraciones lipídicas son efectos adversos frecuentes y graves del uso de Clozapina. Ellos son a su vez condicionantes de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. Se describe que el mayor aumento de peso ocurre entre los 6 y 12 primeros meses de tratamiento, pudiéndose iniciar tan tempranamente como a las 10 semanas, y prolongarse incluso más allá del primer año de tratamiento (46).

El peso y la circunferencia abdominal son parámetros que deben ser monitorizados de rutina antes del inicio del tratamiento y mientras éste dure, y siempre deben implementarse intervenciones conductuales y nutricionales para controlarlo.

Efectos sobre el metabolismo del azúcar

La resistencia a la insulina inducida por Clozapina parece ser al menos en parte independiente del aumento de peso. Se debe realizar un chequeo regular de glicemia y es posible evaluar el uso de Metformina en algunos casos seleccionados.

Además de ello, debe tomarse en consideración el riesgo de cetoacidosis diabética, cuadro grave y potencialmente letal (31).

Otros

Al igual que en el caso de otros antipsicóticos es importante vigilar el riesgo de hipertensión arterial y de dislipidemia.

En el anexo 4 se presentan sugerencias específicas para el manejo de este grupo de efectos adversos.

Otros efectos adversos

Disminución del umbral convulsivante

La Clozapina induce una baja del umbral convulsivante lo que se traduce en un mayor riesgo de presentación de convulsiones, las que si bien han sido descritas como mayoritariamente tónico-clónicas podrían ser de cualquier tipo. Este riesgo se ha postulado como dosis-dependiente, sin embargo no existe claridad acerca de los mecanismos exactos que subyacen a la presentación de convulsiones. Es por esto que se ha planteado el uso de fármacos anticonvulsivantes para el manejo de este efecto adverso, el mayor acuerdo es en torno a la utilización de Ácido Valproico aunque existen en la literatura reportes de casos de uso de otros fármacos, principalmente Lamotrigina (47,48).

Se desaconseja el uso de Carbamazepina por el riesgo de producir leucopenia.

Salivación

Este es un efecto adverso frecuente y que condiciona muchas veces la discontinuación del tratamiento por la molestia y el estigma que trae aparejado. Se ha planteado el uso de gotas de Atropina, Bromuro de Ipratropio, Glicopirrolato, Clonidina, Amitriptilina, Amisulpirida o chicles sin azúcar para su mitigación (49-54).

Hipomotilidad gastrointestinal

Es un efecto adverso frecuente asociado al uso de Clozapina que ocurre en intensidades variables entre diferentes individuos. La hipomotilidad gastrointestinal puede ir desde la constipación hasta el íleo y la obstrucción colónica, condiciones que pueden condicionar mortalidad. Ocurre mediado principalmente por el efecto anticolinérgico de la Clozapina y podría afectar hasta el 80% de los pacientes y es más frecuente en pacientes hospitalizados que en pacientes en tratamiento ambulatorio.

Se debe ser especialmente cuidadoso en pacientes que utilizan concomitantemente otros fármacos con efecto anticolinérgico (55,56). La monitorización gastrointestinal es parte central del control de pacientes usuarios de Clozapina y debe realizarse de rutina. En todo paciente a quien se le instale Clozapina se le debe educar en términos de estrategias no farmacológicas que permitan disminuir este efecto (ejercicio, consumo abundante de agua, aumento de fibra en la dieta).

Sedación

Es un efecto frecuente e intenso en especial al inicio del tratamiento, el que puede manejarse disminuyendo la velocidad de instalación de la Clozapina. Existe escasa evidencia en relación al uso de Modafinilo para el manejo de la somnolencia, sin embargo esta evidencia muestra que no sería de ayuda en estos pacientes. Una posibilidad de manejo de este síntoma es fraccionar la dosis de Clozapina a un 25% en la mañana y un 75% en la noche o en una dosis única nocturna.

Trastornos del movimiento

La Clozapina presenta un menor riesgo de disquinesia tardía o de desarrollar movimientos extrapiramidales, incluyendo acatisia, que otros antipsicóticos.

La Clozapina pudiese ser causa de síndrome neuroléptico maligno (fiebre, inestabilidad autonómica, compromiso de conciencia y rigidez).

SECCIÓN 7: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Interacciones farmacológicas

La Clozapina es un medicamento que se caracteriza por tener múltiples interacciones farmacológicas por lo que se debe priorizar utilizarla como monoterapia. Si bien se desarrollarán algunas de las interacciones más frecuentes de la Clozapina es responsabilidad del médico tratante evaluar las posibles interacciones de este fármaco con cualquier otro medicamento que el paciente utilice en forma concomitante y educar al paciente en términos de la importancia de indicar ser usuario de Clozapina cada vez que se le prescriba un nuevo fármaco. Es importante que periódicamente durante el curso del tratamiento se pregunte al paciente por otra medicación que pudiese estar utilizando.

También es importante mencionar que el tabaco tiene injerencia en la metabolización de la Clozapina por lo que pacientes que fumen, comiencen a fumar o dejen de hacerlo probablemente requerirán ajustes en las dosis administradas de Clozapina.

Antipsicóticos

Sólo en algunos pacientes particulares, en los que las condiciones clínicas así lo ameriten, podría justificarse el agregar un segundo antipsicótico a la Clozapina ya que la evidencia, proveniente en su mayoría de estudios sobre pacientes con esquizofrenia resistente, muestra que el uso de dos fármacos antipsicóticos de forma concomitante resulta en poca o nula diferencia en la respuesta clínica⁷. Se debe considerar que los antipsicóticos son medicamentos de alto costo, cuyo uso habitualmente se extiende por períodos prolongados y se asocia a una alta tasa de eventos adversos.

En los casos en que por razones clínicas fundadas, descritas en forma adecuada en la ficha clínica se decida adicionar un segundo antipsicótico a la Clozapina se sugiere considerar primeramente aquellos cuyos receptores preferentes sean diferentes a los de la Clozapina para evitar la potenciación de efectos adversos. Por ejemplo, se sugiere evitar aquellos antipsicóticos con potencial anticolinérgico como la Clorpromazina y la Quetiapina o aquellos que presentan mayor riesgo de neutropenia como la Olanzapina.

Anticonvulsivantes

Se contraindica el uso de Carbamazepina por su riesgo intrínseco de generar agranulocitosis.

El uso de Fenitoina y Ácido Valproico pueden alterar los niveles plasmáticos de Clozapina y aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas. En caso de utilizarlos se sugiere controlar con niveles plasmáticos. Entre ambos, el Ácido Valproico parece ser el que presenta el mejor perfil de beneficio y seguridad para el paciente y ha sido descrito como el anticonvulsivante de elección en pacientes con convulsiones secundarias al uso de Clozapina.

El Litio se ha utilizado para aumentar la cantidad de neutrófilos en pacientes que han presentado neutropenia con Clozapina. Aunque no es clara la magnitud del efecto del Litio ni su mecanismo de acción, se ha postulado que tanto estimularía la producción de glóbulos blancos como induciría demarginación de ellos (33). En los casos en que se decida adicionar Litio a un paciente usuario de Clozapina se debe considerar los riesgos y beneficios de esta estrategia y monitorizar de cerca al paciente por el riesgo de potenciales efectos adversos, en especial de síndrome neuroléptico maligno.

⁷ http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_EQZ.pdf

Antidepresivos

Al igual que otros fármacos la gran mayoría de los antidepresivos interfieren con la metabolización de la Clozapina, sin embargo se debe ser especialmente cuidadoso con el uso de:

- Tricíclicos: riesgo de potenciación de efectos anticolinérgicos.
- Bupropión: se debe utilizar con precaución dado el riesgo de convulsiones.
- Mirtazapina: usar con precaución por el riesgo de sedación, somnolencia y aumento de peso.
- Los ISRS (excepto el Citalopram) interfieren en la metabolización hepática de la Clozapina, sin embargo podrían utilizarse con precaución. En el caso de la Paroxetina si se decide utilizar se debe ser particularmente cauto por su perfil de efectos cardiometabólicos y sedación.

Benzodiacepinas

Se debe evitar el uso concomitante de Benzodiacepinas y Clozapina por el riesgo de sedación, depresión respiratoria, alteraciones cardíacas, hipotensión, confusión y sedación (57,58).

Antibióticos

La gran mayoría de los antibióticos interfieren en el metabolismo de la Clozapina dado que inducen o inhiben el citocromo P450, por lo que siempre que un paciente usuario de Clozapina los utilice deben ajustarse las dosis transitoriamente. En términos generales los betalactámicos podrían utilizarse con mayor seguridad, mientras que con las quinolonas debiese considerarse el riesgo de prolongación del intervalo QT y con los macrólidos la probable alteración de niveles plasmáticos de Clozapina.

Otros fármacos

Existe una multiplicidad de otros fármacos cuya interacción con Clozapina debe ser considerada en los casos en que se indiquen de forma concomitante al uso de Clozapina, si bien no es posible hacer una lista de todos ellos, especial consideración debe hacerse con los anti fúngicos, inhibidores de la bomba de protones, trihexifenidilo, fármacos utilizados para quimioterapia y fármacos antirretrovirales.

SECCIÓN 8: POBLACIONES ESPECIALES

Poblaciones especiales

Existen poblaciones especiales en las que dadas las características de base de estos pacientes se debe considerar con particular cuidado el costo versus el beneficio de adicionar Clozapina, y en caso de iniciarla se debe hacer una monitorización más estricta a la descrita en esta norma técnica. Si bien no se describirán en detalle las consideraciones de manejo con cada uno de estos pacientes, sí se enfatiza que en estas personas se debe crear un plan de manejo específico para mitigar los riesgos asociados al uso de Clozapina.

Pacientes adultos mayores

Existe relativamente escasa evidencia acerca del uso de Clozapina en personas mayores, sin embargo, se sabe que los adultos mayores son más susceptibles a los efectos adversos de cualquier fármaco y a su vez, muchas enfermedades y condiciones que aparecen con mayor frecuencia en los adultos mayores condicionan alteraciones en los niveles plasmáticos de Clozapina. Por esto la Clozapina, si bien puede ser utilizada en personas mayores, requiere una monitorización más cercana en este grupo etáreo (26,59-61).

Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

El uso de Clozapina, al igual que el uso de cualquier fármaco, durante el embarazo es una decisión que debe ser tomada en conjunto con la paciente y, en los casos pertinentes con su familia. Si bien la Clozapina es catalogada como B (62) en el embarazo (es decir, no hay evidencia de daño), el embarazo en sí mismo no es una razón para considerar cambiar el fármaco antipsicótico a Clozapina. En mujeres que se embarazan utilizando Clozapina ésta puede mantenerse, esto está tratado en la Guía de práctica clínica para el manejo de las personas desde el primer episodio de esquizofrenia (25). Existen más de 200 reportes de casos de mujeres usuarias de Clozapina durante el embarazo y no hay reportes de patrones de malformaciones reportados (63). Distinto es el caso del uso de Clozapina durante la lactancia, si bien se ha visto que las concentraciones de Clozapina que pasan al niño son bajas, dado el perfil de efectos adversos de la Clozapina ella no debe ser administrada a mujeres en periodo de lactancia (62-65).

Otros

- Pacientes portadores del Síndrome de inmunodeficiencia humana, en especial los usuarios de terapia antiretroviral (por las interacciones farmacológicas) y aquellos en etapa SIDA.
- Pacientes receptores de transplantes.
- Pacientes en tratamiento de quimioterapia o con inmunosupresores.
- Pacientes portadores de fallas hepáticas o renales.
- Pacientes portadores de patología cardiovasculares.
- Pacientes portadores de síndrome metabólico.

SECCIÓN 9: UNIDAD DE MITIGACIÓN DE RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE CLOZAPINA

Unidad de Mitigación de Riesgos asociados al uso de Clozapina

La administración de Clozapina debe estar asociada a una estrategia de mitigación de riesgos. Esto implica establecer acciones destinadas a la detección temprana de reacciones adversas potencialmente graves y/o fatales de forma de poner en marcha medidas específicas. Dichas acciones deben ser implementadas de forma coordinada tanto a nivel local/individual y a nivel nacional.

En este proceso existen tres niveles involucrados entre los cuales se espera coordinación a nivel local:

- 1. Laboratorio clínico:** realiza los exámenes de control, principalmente hemogramas. En los casos en que el examen muestre valores peligrosos para el paciente se espera que el laboratorio genere alertas inmediatas de ello al servicio clínico donde se originó la petición. En pacientes usuarios del sistema público de salud, la alerta es enviada al servicio clínico correspondiente; en el caso de pacientes del sistema de salud privado el envío de la alerta es enviada al médico tratante del paciente.
- 2. Equipo tratante:** es quién prescribe el uso del fármaco, monitorea riesgos asociados a su utilización e instala medidas para la mitigación de estas posibles reacciones de riesgo. Para la prescripción de Clozapina el equipo tratante debe tener a la vista un hemograma dentro de los valores y plazos descritos en esta norma técnica. El equipo y/o médico tratante debe registrar los valores de hemograma en la ficha clínica y visar el examen.
- 3. Farmacia:** es la instancia encargada del despacho del medicamento. Para dispensar Clozapina la farmacia debe tener a la vista siempre un hemograma visado que incluya recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en los rangos fijados previamente en esta norma técnica.

En la red pública de salud, la coordinación adecuada de estos tres niveles es responsabilidad del centro que administra Clozapina, adecuando los sistemas de monitorización a la realidad local de cada lugar pero sin descuidar las responsabilidades administrativas asociadas. En la red privada de salud, será responsabilidad del médico tratante y de las compañías farmacéuticas (titulares del registro sanitario) un sistema de coordinación adecuado de los niveles mencionados.

Una estrategia nacional de mitigación de riesgos implica la existencia de una unidad única, tanto para el sector público como para el privado, que centralice la información respecto a la monitorización del uso de Clozapina y a la generación de acciones tendientes a la mitigación de riesgos asociados a su uso en la línea de las políticas nacionales de farmacovigilancia .

En específico las funciones de esta unidad son:

1. Asesorar técnicamente a los equipos y médicos tratantes para resolver coordinadamente los aspectos operativos relacionados al uso de Clozapina.
2. La creación, mantención y actualización permanente de un registro nacional de usuarios de Clozapina. Todo usuario de clozapina deberá ser incorporado a este registro, siendo esto responsabilidad del equipo tratante, en el caso de los pacientes que lleven su control en el sistema público de salud, y responsabilidad conjunta del médico tratante y de la compañía

farmacéutica respectiva en el caso de pacientes que lleven su tratamiento en el sistema privado de salud⁸.

3. Mantener un registro de hemogramas y otros exámenes. Esto permitirá a cada centro llevar un control adecuado de los exámenes realizados y al mismo tiempo informar a la unidad de monitoreo sobre efectos adversos pesquisados.
4. Generar informes periódicos acerca del monitoreo de Clozapina, del perfil epidemiológico de sus usuarios y de los eventos adversos asociados al uso del medicamento.
5. Apoyar a los centros con información histórica del uso de Clozapina en pacientes específicos, resguardando la confidencialidad de esta información en términos de lo mandatado en la Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes.
6. Recopilar información respecto a la dispensación de Clozapina la cual será obtenida desde las farmacias, gracias al cambio de forma de dispensación.
7. La unidad de Mitigación de riesgo debe llevar un registro actualizado de las farmacias que se encuentran dispensando Clozapina.

⁸ Desde el año 2000, funciona alojada en el Instituto Psiquiátrico José Horwitz Barak una Unidad de Farmacovigilancia, encargada de monitorizar el uso de Clozapina en la red pública de Salud. Para usuarios de la red privada, cada compañía farmacéutica tiene un sistema de registro de sus respectivos usuarios de clozapina.

GRUPO DE TRABAJO

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Responsable Técnico

Dra. Cynthia Zavala Gaete

Jefe Departamento de Salud Mental

Dr. Mauricio Gomez Chamorro

Jefa División de Prevención y Control de Enfermedades

Dra. Sylvia Santander Rigollet

Autora
<p>Dra. Cynthia Zavala Gaete Departamento de Salud Mental División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud pública Ministerio de Salud</p>

Colaboradores Principales	
<p>María Alejandra Armijo Brescia Psiquiatra Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak</p>	<p>Pedro Bustos Montero Psiquiatra Hospital del Salvador</p>
<p>Mario Hitschfeld Arriagada Psiquiatra Hospital Sótero del Río</p>	<p>Luis Ibacache Silva Psiquiatra Hospital Barros Luco</p>
<p>Juan Francisco Labra Jeldres Psiquiatra Hospital del Salvador</p>	<p>Verónica Larach Walters Psiquiatra Universidad Andrés Bello</p>
<p>Katerina Llanos Parra Psiquiatra Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak</p>	<p>Verónica Medina Urrutia Enfermera FONASA</p>
<p>Cristian Mena Henríquez Psiquiatra Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak</p>	<p>José David Mena Roa Químico Farmacéutico Instituto de Salud Pública</p>
<p>Yolanda Muñoz Lobos Psiquiatra Hospital San Borja Arriaran</p>	<p>Rubén Nachar Hidalgo Psiquiatra Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak</p>

Mario Núñez Sime Médico Superintendencia de Salud	Eugenio Olea Becerra Psiquiatra Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak
Renato Saez Zamora Residente de Psiquiatría Hospital Sótero del Río	Guillermo Vergara Harris Psiquiatra Hospital el Pino

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. Psychosis and Schizophrenia in adults. Updated ed. Health NCC for M, editor. National Collaborating Centre for Mental Health; 2014.
2. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016;73(3):199. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
3. Asenjo Lobos S, Komossa K, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia (Review). *Curr Neuropharmacol*. 2010;(12):88-95.
4. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
5. Sherwood M, Thornton AE, Honer WG. A quantitative review of the profile and time course of symptom change in schizophrenia treated with clozapine. *J Psychopharmacol*. United States; 2012 Sep;26(9):1175-84.
6. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2013;11:CD006625.
7. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2011 Jan;(1):CD006626.
8. Sinclair D, Adams CE. Treatment resistant schizophrenia: a comprehensive survey of randomised controlled trials. *BMC Psychiatry*. England; 2014 Sep;14:253.
9. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS Spectr*. United States; 2013 Apr;18(2):82-9.
10. Agid O, Foussias G, Singh S, Remington G. Where to position clozapine: re-examining the evidence. *Can J Psychiatry*. United States; 2010 Oct;55(10):677-84.
11. Beck K, McCutcheon R, Bloomfield MAP, Gaughran F, Reis Marques T, MacCabe J, et al. The practical management of refractory schizophrenia--the Maudsley Treatment REview and Assessment Team service approach. *Acta Psychiatr Scand*. United States; 2014 Dec;130(6):427-38.
12. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. United States; 2010 Sep;71(9):1115-24.
13. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2017 Mar;3:CD006324.
14. Land R, Siskind D, McArdle P, Kisely S, Winckel K, Hollingworth SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. United States; 2017 Apr;135(4):296-309.
15. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Jul;

16. Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing Clozapine n schizophrenia [Internet]. Wolters Kluwer; 2015. p. 1-12. Available from: www.uptodate.cl
17. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit.* United States; 2010 Aug;32(4):438-47.
18. Li X-B, Tang Y-L, Wang C-Y, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* Denmark; 2015 May;17(3):235-47.
19. Bastiampillai T, Allison S, Gupta A, Chan SK-W. Can Australian psychiatrists prescribe clozapine off-label for treatment-refractory bipolar disorder? *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2016;50(8):810-1. Available from: <http://anp.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/0004867416657413>
20. Sinyor M, Remington G. Is psychiatry ignoring suicide? The case for clozapine. *Journal of clinical psychopharmacology.* United States; 2012. p. 307-8.
21. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* England; 2012 Oct;15(9):1351-71.
22. Topiwala A, Fazel S. The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert Rev Neurother.* England; 2011 Jan;11(1):53-63.
23. Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, et al. Therapeutic Drug Levels of Second Generation Antipsychotics in Youth: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2015;25(3):234-45. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/05772b8a4ffce07347023ec47513540d200bb39f>
24. Toepfner N, Wohlfarth A, Naue J, Auwärter V, Berner R, Hermanns-Clausen M. Accidental clozapine intoxication in a toddler: clinical and pharmacokinetic lessons learnt. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2013;38(2):165-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/36ab3cf17b6856bc34dc208d4a601b6f2b0e893d>
25. Departamento de Salud Mental D. Guías Clínicas AUGÉ. Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia [Internet]. 3°. Santiago: Ministerio de Salud, Chile.; 2017. 1-160 p. Available from: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_EQZ.pdf
26. Ismail Z, Wessels AM, Uchida H, Ng W, Mamo DC, Rajji TK, et al. Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry.* England; 2012 Jan;20(1):53-60.
27. Couchman L, SV B, Handley S, MX P, RJ F. Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged <18 years: data from a therapeutic drug monitoring service, 1994-2010. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2013;7(2):122-30. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a4fcdd8b3d122ab548bb57f1ae5016cd707ae52>
28. Greenwood-Smith C, Lubman DI, Castle DJ. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *J Psychopharmacol.* United States; 2003 Jun;17(2):234-8.
29. Manu P, Sarvaiya N, Rogozea LM, Kane JM, Correll CU. Benign Ethnic Neutropenia and Clozapine Use: A Systematic Review of the Evidence and Treatment Recommendations. *J Clin Psychiatry.* United States; 2016 Jul;77(7):e909-16.

30. 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*. England; 1999 Dec;175:576-80.
31. Kar N, Barreto S, Chandavarkar R. Clozapine monitoring in clinical practice: Beyond the mandatory requirement. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(4):323-9.
32. Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry*. United States; 2012 Jun;73(6):837-42.
33. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. [Internet]. 11th ed. Wiley-Blackwell; 2012. 666 p. Available from: https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=48e8bc1128&view=att&th=15168293e0be7be9&attid=0.1&disp=safe&zw&saddbat=ANGjdJ8X6QyUDsLkXZDk5ITa2EB3SdHk_hnLJNUJMmcFW8P-JK6Xe3acnJp5yS8QiwHJoz4xNceM_dk-DKROsj6_rzNYmyIPAP5QqRIUTrWVbnl_AA-
34. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. United States; 2014 Aug;124(8):1251-8; quiz 1378.
35. Palmblad J, Dufour C, Papadaki HA. How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient. *Haematologica*. Italy; 2014. p. 1130-3.
36. Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, Ekmejian A, et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death - Long term Australian experience. *Int J Cardiol*. Netherlands; 2017 Jul;238:136-9.
37. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, Carano A, et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf*. United Arab Emirates; 2012 Feb;7(1):55-62.
38. Freudenreich O, Mcevoy J, Marder S, Hermann R. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia [Internet]. UpToDate. UpToDate; 2017. p. 1-14. Available from: www.uptodate.com
39. Chandele PH, Cholera R, Kale S, Ramakrishnan A, Ross CR, Andrade C. Theoretical and practical issues related to the management of severe and refractory psychotic illness complicated by pulmonary embolism. *Indian J Psychiatry*. India; 2015;57(4):414-8.
40. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, et al. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. New Zealand; 2015;11:1995-2003.
41. Munoli RN, Prahara SK, Bhat SM. Clozapine-induced recurrent pulmonary thromboembolism. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. United States; 2013. p. E50-1.
42. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. United States; 2013 Jun;74(6):603-13; quiz 613.
43. Masopust J, Maly R, Valis M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci*. Australia; 2012 Dec;66(7):541-52.
44. Jonsson AK, Spigset O, Hagg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. New Zealand; 2012 Aug;26(8):649-62.
45. Allenet B, Schmidlin S, Genty C, Bosson J-L. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. England; 2012 Jan;21(1):42-8.

46. Rojas G P, Poblete A C, Orellana G X, Rouliez A K, Liberman G C. [Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders]. *Rev Med Chil. Chile*; 2009 Jan;137(1):106-14.
47. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs. New Zealand*; 2015 Feb;29(2):101-11.
48. Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry. England*; 2014 Feb;22(1):78-83.
49. Bird AM, Smith TL, Walton AE. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother. United States*; 2011 May;45(5):667-75.
50. Man WH, Colen-de Koning JCA, Schulte PFJ, Cahn W, van Haelst IMM, Doodeman HJ, et al. The Effect of Glycopyrrolate on Nocturnal Sialorrhea in Patients Using Clozapine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol. United States*; 2017 Apr;37(2):155-61.
51. Matos Santana TE, Capurso NA, Ranganathan M, Yoon G. Sublingual atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Schizophr Res. Netherlands*; 2017 Apr;182:144-5.
52. Praharaj SK, Sarkar S, Sinha VK. Amisulpride treatment for clozapine-induced sialorrhea. *Journal of clinical psychopharmacology. United States*; 2009. p. 189-90.
53. Kulkarni RR. Low-dose Amisulpride for Debilitating Clozapine-induced Sialorrhea: Case Series and Review of Literature. *Indian J Psychol Med. India*; 2015;37(4):446-8.
54. Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. *Journal of clinical psychopharmacology. United States*; 2004. p. 98-100.
55. Every-Palmer S, Ellis PM, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, et al. The Porirua Protocol in the Treatment of Clozapine-Induced Gastrointestinal Hypomotility and Constipation: A Pre- and Post-Treatment Study. *CNS Drugs. New Zealand*; 2017 Jan;31(1):75-85.
56. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, et al. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci. Switzerland*; 2016 Jun;17(6).
57. Bitter R, Demler TL, Opler L. Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. *J Psychiatr Pract. United States*; 2008 Sep;14(5):265-70.
58. Rupprecht R, Soyka M, Grohmann R, Ruther E, Moller H-J. [Considerations in the combination of clozapine and benzodiazepines]. *Nervenarzt. Germany*; 2004 Sep;75(9):857-60.
59. Bishara D, Taylor D. Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging. New Zealand*; 2014 Jan;31(1):11-20.
60. Xiang Y-T, Buchanan RW, Ungvari GS, Chiu HFK, Lai KYC, Li Y-H, et al. Use of clozapine in older Asian patients with schizophrenia between 2001 and 2009. *PLoS One. United States*; 2013;8(6):e66154.
61. Salzman C, Vaccaro B, Lieff J, Weiner A. Clozapine in Older Patients With Psychosis and Behavioral Disruption. *Am J Geriatr Psychiatry. England*; 1995;3(1):26-33.
62. ACOG. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *ACOG Pract Bull. 2008*;111(4, Abril):1001-20.

63. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl. Denmark*; 2015;(445):1-28.
64. Mehta JB. Spirituality and medicine: dying with grace. *South Med J [Internet]*. 2011 Apr [cited 2014 Nov 16];104(4):294. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21206406>
65. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health. Austria*; 2017 Feb;20(1):1-9.
66. Stahl S. Prescriber's Guide. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 5th ed. Cambridge University Press; 2014.
67. Curtis J, Newall HD, Samaras K. The heart of the matter: cardiometabolic care in youth with psychosis. *Early Interv Psychiatry. Australia*; 2012 Aug;6(3):347-53.

ANEXOS

Anexo 1. Generalidades de las características de la Clozapina

FARMACOCINÉTICA DE CLOZAPINA (66)

Fase	Comentarios
Absorción	Buena absorción oral, no influida por alimentos, peak plasmático post ingesta a las 2-5 horas (rango 1-6 h)
Distribución	97% unión a proteínas plasmáticas, con volumen de distribución de 2-5 lts/kg, alcanzando un estado estacionario a la semana
Metabolismo	Presenta metabolismo completo antes de su excreción. Tras el primer paso hepático, su biodisponibilidad baja a 40-60%, es metabolizado por el CyP1A2, y en menor grado por CyP2D6 y 3A4. Presenta Eliminación Bifásica, con un $t_{1/2}$ e promedio de 12-14 hrs, lo cual varía en caso de metabolizadores lentos o rápidos. Su metabolito Activo, Norclozapina, tiene $t_{1/2}$ e de 11-105 hrs (lo que explica que Clozapina pueda administrarse 1 vez al día, a pesar de su vida media.
Excreción	50% orina, 30% heces

Anexo 2. Sugerencias de manejo de otras complicaciones hematológicas secundarias al uso de Clozapina

Adaptado de recomendaciones generadas por Unidad de Farmacovigilancia, Instituto Psiquiátrico José Horwitz Barak.

LEUCOCITOSIS

Leucocitos por mm ³	Conducta
10.000-20.000	Evaluar presencia de infección subyacente y realizar hemograma en forma semanal. Se sugiere titular Clozapina de forma más lenta o ajustar dosis.
> 20.000	Suspender Clozapina y realizar control con hemograma cada 4 días hasta obtener 2 hemogramas consecutivos con recuentos bajo 15.000 leucocitos por mm ³ . Se sugiere evaluación por medicina interna o hematología de acuerdo a la clínica del paciente o si la leucocitosis se mantiene luego de suspender Clozapina.

EOSINOFILIA

Eosinófilos por mm ³	Clasificación	Control de Hemograma	Conducta
< 400	Normal	Según esquema.	Manejo habitual.
400-1500	Eosinofilia Leve	Según esquema.	Observar.
1501-3000	Eosinofilia Moderada	Semanal	Evaluar ajuste de dosis de Clozapina. Se sugiere evaluación por medicina interna.
>3000	Eosinofilia grave	Cada 4 días o de acuerdo a indicación de hematología.	Suspender Clozapina. Evaluación por medicina interna o hematología. Informar a unidad de mitigación de riesgo.

TROMBOCITOPENIA/TROMBOCITOSIS

Plaquetas por mm ³	Clasificación	Control Hemograma	Comentarios
< 50.000	Trombocitopenia moderada/severa	Cada 4 días.	Suspender Clozapina, Considerar reiniciar si plaquetas > 100.000, Informar a programa de mitigación de riesgos.
50.000 - 100.000	Trombocitopenia Leve	Cada 4 días.	Mantener clozapina, ajuste de dosis.
100.000-400.000	Normal		
400.001-500.000	Normal		Agregar Ácido Acetil Salicílico 100 mg/d.
500.001-750.000	Trombocitosis leve/moderada	Cada 4 días.	Mantener Clozapina, Ajuste de dosis, agregar ácido acetil salicílico 100 mg/d.
> 750.000	Trombocitosis severa	Cada 4 días.	Suspender Clozapina, considerar reiniciar si plaquetas < 500.000, informar al programa de Farmacovigilancia.

ANEMIA

Hemoglobina g/dL	Clasificación	Control Hemograma	Comentarios
Hombres 10-12.9 Mujeres 10-11.9	Anemia leve	Mensual.	Descartar otras causas.
Hombres y Mujeres < 10	Anemia Moderada/Severa	Control cada 15 días.	Descartar otras causas.

Anexo 3. Modelo de formulario de entrega de información

Información previa al inicio del tratamiento con Clozapina

Yo, _____ RUT _____ y/o _____
RUT _____ apoderado/ representante/familiar del usuario arriba individualizado, he (hemos) recibido información adecuada y completa sobre mi estado de salud o el de mi representado, acerca de su diagnóstico y las posibles alternativas de tratamiento.

He (hemos) entendido que, tal como se me (nos) ha dicho, la Clozapina, medicamento que [se me] está indicando para el tratamiento de mi diagnóstico de _____ es un medicamento del grupo de los antipsicóticos que se utiliza en el tratamiento de algunos cuadros psiquiátricos que no han respondido adecuadamente al tratamiento con al menos otros dos fármacos antipsicóticos usados secuencialmente.

Así mismo, he (hemos) entendido que, la Clozapina, al igual que otros antipsicóticos, puede provocar en algunas personas efectos adversos como: convulsiones; alteraciones cardíacas como inflamación del tejido del corazón (miocarditis) o arritmias; aumento de peso; aparición de diabetes, aumento del colesterol o hipertensión arterial; alteraciones del tránsito intestinal; u otras como salivación, mareos y somnolencia.

También he (hemos) entendido que entre los efectos adversos que puede producir la Clozapina, aunque no es un efecto frecuente, se destaca la disminución de los glóbulos blancos (neutropenia). Los glóbulos blancos son los encargados de la defensa del organismo por lo que su disminución genera un mayor riesgo de infecciones, las cuales pueden ser graves.

Del mismo modo, he (hemos) entendido que debido a lo anterior, el uso de Clozapina debe ser realizado bajo una estricta vigilancia médica, lo que implica que se me solicitará un examen de sangre (hemograma) semanalmente, al menos durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y luego una vez al mes, durante todo el tiempo que dure el tratamiento con este medicamento. Esto se hace con el fin de pesquisar a tiempo alteraciones que pueden aparecer en el hemograma y que se relacionan al riesgo de disminución de la cantidad de glóbulos blancos (neutropenia) y por lo tanto de su protección contra las infecciones.

Por otra parte, he (hemos) entendido que, la suspensión brusca de Clozapina y que no esté controlada por un médico, puede generar un aumento de los síntomas de la enfermedad mental.

También he (hemos) entendido que en caso de decidir iniciar tratamiento con Clozapina, en cualquier momento puedo decidir suspender este medicamento, ello con el apoyo del equipo de salud, sin que ello implique la suspensión del resto del tratamiento.

CONSTANCIA:

Constato que he recibido esta información y que luego de haberme sido explicado estaré en tratamiento bajo un medicamento que requiere de controles estrictos de salud, y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, las que han sido respondidas a mi total satisfacción.

Nombre del paciente _____ RUT _____

Firma _____

Nombre del Apoderado/Familiar o Representante Legal _____

RUT _____

Firma (si procede) _____

Nombre del profesional que realiza el proceso _____

RUT _____

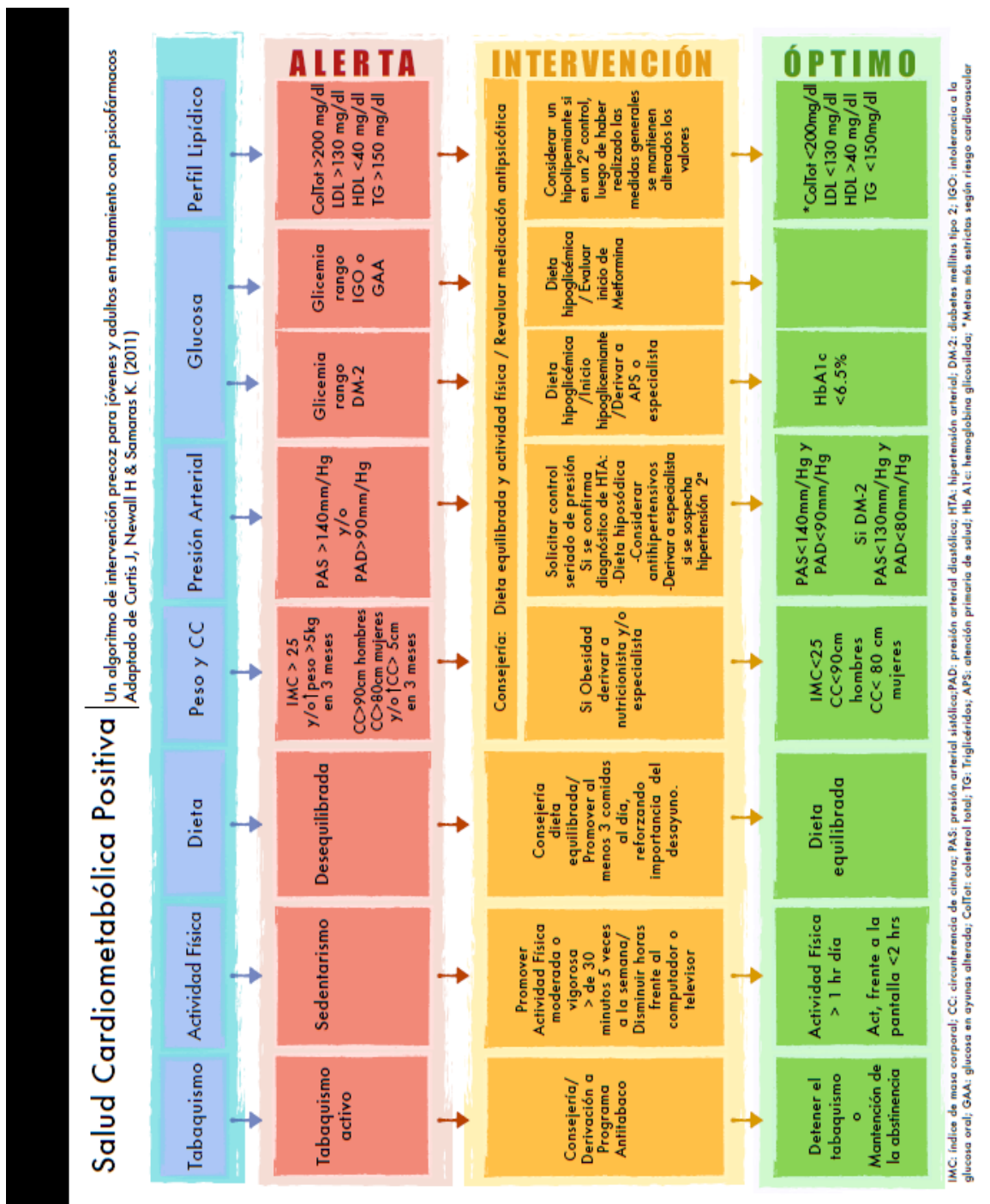
Firma _____

En _____, el _____ de _____ de 20_____

(NOTA: Este documento debe ser firmado en duplicado para constancia en la ficha clínica y entregar una copia al paciente)

ANEXO 4. ALGORITMO DE INTERVENCIÓN PRECOZ PARA JÓVENES Y ADULTOS EN TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS

Adaptado por equipo de Programa de Intervención Temprana Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz en base a algoritmos internacionales (67)



No basta con medir, hay que
¡INTERVENIR!

Evalúa	Inicio	Semana	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Ant. personales y familiares *	●					●
Estilo de vida **	●	●	●	●	●	●
IMC	●	●	●	●	●	●
CC	●	●	●	●	●	●
Presión arterial	●	●	●	●	●	●
Glicemia en ayunas	●	●	●	●	●	●
Perfil lipídico	●	●	●	●	●	●
ECG	●	●	●	●	●	●

*Diabetes Mellitus / Hipertensión arterial / Obesidad / Enfermedad cardiovascular
**Tabaquismo / Dieta / Actividad física y otras actividades

El peso debería ser medido 1 o 2 veces a la semana, en las primeras 6 a 8 semanas, luego de iniciar o cambiar un fármaco. Los jóvenes tienen una mayor tendencia a aumentar de peso rápidamente, lo que podría predecir una ganancia de peso importante a largo plazo.

Considerar aumentar la frecuencia de las evaluaciones si hay cambio de fármaco, aumento de peso o alteración en la glicemia, perfil lipídico, presión arterial. Luego de los primeros 12 meses, continuar monitorizando y aumentar la frecuencia al menos cada 3 meses en caso de alguna alteración.

Otros:

- Monitorización adicional para los estabilizadores del ánimo y clozapina.
- Medir la prolactina sólo si presentan síntomas de hiperprolactinemia (galactorrea, alteraciones menstruales, acné, hirsutismo y/o disfunción sexual).
- Si existen factores de riesgo cardiovascular o prolongación del QT considerar derivar al especialista.

Anamnesis - Examen físico - Laboratorio

Diabetes Mellitus-2

- 2 Glicemias en ayunas > 126 mg/dl
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral >200 mg/dl
- Glicemia al azar > 200 mg/dl

*síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia, baja de peso)

Hipertensión arterial

Presión arterial sistólica >140 ml/Hg y/o Presión arterial diastólica >90 mg/dl en el control seriado de presión

Obesidad Sobrepeso
IMC >30 IMC >25

Glucosa alterada en ayunas

Glicemia ayunas >126 mg/dl y PTGO < 140 mg/dl

Intolerancia glucosa oral

Glicemia ayunas <126 mg/dl y PTGO 140 -199 mg/dl

Revisar la medicación antipsicótica

Discutir con las personas y sus familias/cuidadores, la elección del antipsicótico. Escoger de primera línea aquel que tenga un menor riesgo metabólico. Reevaluar el diagnóstico y la necesidad de continuar con el mismo esquema antipsicótico. Considerar cambiar a un fármaco con un menor impacto en el peso. Evitar la polifarmacia antipsicótica.

Melformina: considerar usar en IGO, DM-2, obesidad y ganancia rápida de peso. Partir con 250 mg antes del almuerzo y aumentar hasta 500 mg semanales, máximo 2 gr. día.

Hipolipemiantes: según tipo y grado de dislipidemia. Las metas son más estrictas según el riesgo cardiovascular. Revisar Consenso "Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares" (Minsal, 2014).

Antihipertensivos: revisar Guía GES de HTA (Minsal, 2010).

Dieta

Promover consumo de 5 verduras y/o frutas frescas de distintos colores cada día; lácteos bajos en grasa y azúcar 3 veces al día; pescado al horno o a la plancha 2 veces a la semana; legumbres al menos dos veces por semana, sin mezclarlas con cecinas. Tomar de 6 a 8 vasos de agua al día. Evitar alimentos con mucha sal, azúcar, dulces, bebidas, jugos azucarados, frituras y alimentos con grasas como cecinas y mayonesa.

Aunque no es parte del objetivo de este folleto es importante conversar con la persona sobre el uso/abuso de sustancias y la higiene del sueño.



RESOLUCIÓN EXENTA



ACTUALIZA NORMA GENERAL TÉCNICA N° 50 SOBRE EL USO DE CLOZAPINA

EXENTO N° 107 /

SANTIAGO, 01 OCT 2018

VISTOS: Estos antecedentes; las facultades concedidas en el Decreto Supremo N° 28 de 2009 del Ministerio de Salud; lo dispuesto en el Código Sanitario, aprobado por D.F.L. N° 725, de 1967, del Ministerio de Salud; en los artículos 4°, 7°, 12°, 13° del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2763 de 1979 y de las leyes N°18.933 y N°18.469; en memorándum B2 N°130 de 2018, de la División de Prevención y Control de Enfermedades; en la Resolución N° 1.600, de 2008, de Contraloría General de la República;

CONSIDERANDO:

1. Que, al Ministerio de Salud le compete ejercer la función que corresponde al Estado de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma; así como coordinar, controlar y, cuando corresponda, ejecutar tales acciones.
2. Que, mediante resolución exenta N° 66, del año 2000, se aprobó la norma general técnica sobre el uso de clozapina, vigente hasta la presente fecha sin registro de modificaciones.
3. Que, en el transcurso de tiempo desde la aprobación de la norma técnica se ha producido un avance importante en cuanto a la evidencia asociada a su utilización en pacientes, lo cual hace necesario actualizar las directrices sobre el uso y monitorización de este fármaco.
4. Que, mediante Decreto Supremo N° 28 de 2009, del Ministerio de Salud, el Presidente de la República delega en el Ministro de Salud la facultad de suscribir bajo la fórmula "Por orden de la Presidenta de la República", entre otros, los decretos relativos la aprobación de Normas Técnicas.

Que en mérito de lo expuesto,

DECRETO:

I.- **APRUÉBASE**, la actualización de la “**Norma General Técnica N° 50 sobre el Uso Clínico de Clozapina**”, que consta de 39 (treinta y nueve) páginas y que se adjunta a la presente resolución, formando parte integrante de la misma para todos los efectos legales.

II.- El texto de la norma técnica que por este acto se actualiza se ha visado por la jefa de la División de Prevención y Control de Enfermedades, entidad que deberá, además, velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo también asegurar que las copias y reproducciones que se emitan, independiente de su formato, guarden estricta concordancia con el texto original aprobado.

III.- Déjase sin efecto la Resolución Exenta N° 66, de 2000, de esta cartera de Estado.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE**POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA**

DR. EMILIO SANTELICES CUEVAS
MINISTRO DE SALUD

DISTRIBUCION

- Gabinete Ministro de Salud
- Gabinete Subsecretaría de Salud Pública
- Gabinete Subsecretario de Redes Asistenciales
- Instituto de Salud Pública de Chile
- Servicios de Salud del país
- División de Prevención y Control de Enfermedades
- División Jurídica
- Oficina de Partes