

# 64

CONGRESO NACIONAL  
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE FARMACIA HOSPITALARIA

SEVILLA 17/19 OCT 2019

## DEPRESCRIPCIÓN DE CLOZAPINA BASADA EN DATOS CLÍNICOS, FARMACOCINÉTICOS Y FARMACOGENÉTICOS

C. Cirujeda<sup>(1)</sup>, E. Sangüesa<sup>(2)</sup>, J. Larrubia<sup>(1)</sup>,  
J. Concha<sup>(2)</sup>, C.B. García<sup>(2)</sup> y M.P. Ribate<sup>(2)</sup>.

(1) Centro Neuropsiquiátrico N. S. del Carmen (Zaragoza)

(2) Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Jorge  
(Zaragoza)



18/09/2019

# CASO CLÍNICO (1)

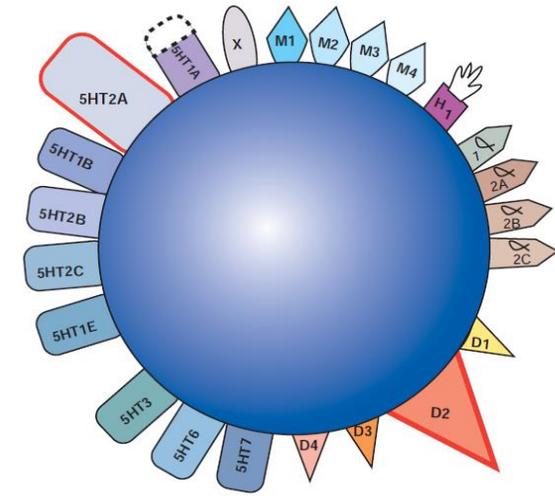


- Varón, caucásico, F.N. 1975 (44 años)
- 3º de una fratria de 4
- Debut historia psiquiátrica coincide con s. militar: alcohol, juego patológico, incidentes de heteroagresividad, conductas disruptivas
- 1994 (19 años): 1º brote psicótico agudo con ideas delirantes → UCE
- Varios ingresos en unidades de agudos
- Diversos APS con éxito relativo
- Diagnóstico: **trastorno esquizoafectivo**



# CLOZAPINA

- Eficacia superior a otros antipsicóticos
- Pocos efectos secundarios extrapiramidales
- Principios años 1970: retirada del mercado (agranulocitosis)
- Finales de años 1980: reintroducida con limitaciones:
  - Indicaciones muy concretas
  - Visado de inspección
  - Psiquiatras y neurólogos (ECM)
  - Hemogramas periódicos



## 4.1 Indicaciones terapéuticas

■ está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos.

La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo dos tratamientos diferentes con antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado.

■ está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.



## CASO CLÍNICO (2)



- 2006 (31 años): inicia clozapina 500 mg/día, risperidona depot IM 50 mg/2 semanas y oxcarbazepina 1.200mg/día
  - Se consigue estabilidad
  - Hemogramas periódicos sin alteraciones
- 2010 (35 años): **infarto agudo de miocardio**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS (mg)	PAUTA
Ácido acetilsalicílico	100 mg	0-1-0
Amlodipino	5 mg	0-1-0
Bisoprolol	5 mg	1-0-0
Omeprazol	20 mg	1-0-0
Pravastatina	10 mg	0-0-1
Mononitrato de Isosorbida	50 mg	1-0-0
Nitroglicerina (parche)	10 mg	1-0-0
Cafeína/Nitroglicerina	25/1 mg/mg	Si precisa (dolor precordial)



## CASO CLÍNICO (3)

- 2015 (40 años): ingreso definitivo en nuestra ULE

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS (mg)	PAUTA
Clozapina	100 mg	1/2-1/2-1
Oxcarbazepina	300 mg	1-1-2
Risperidona depot IM	50 mg	1 quincenal

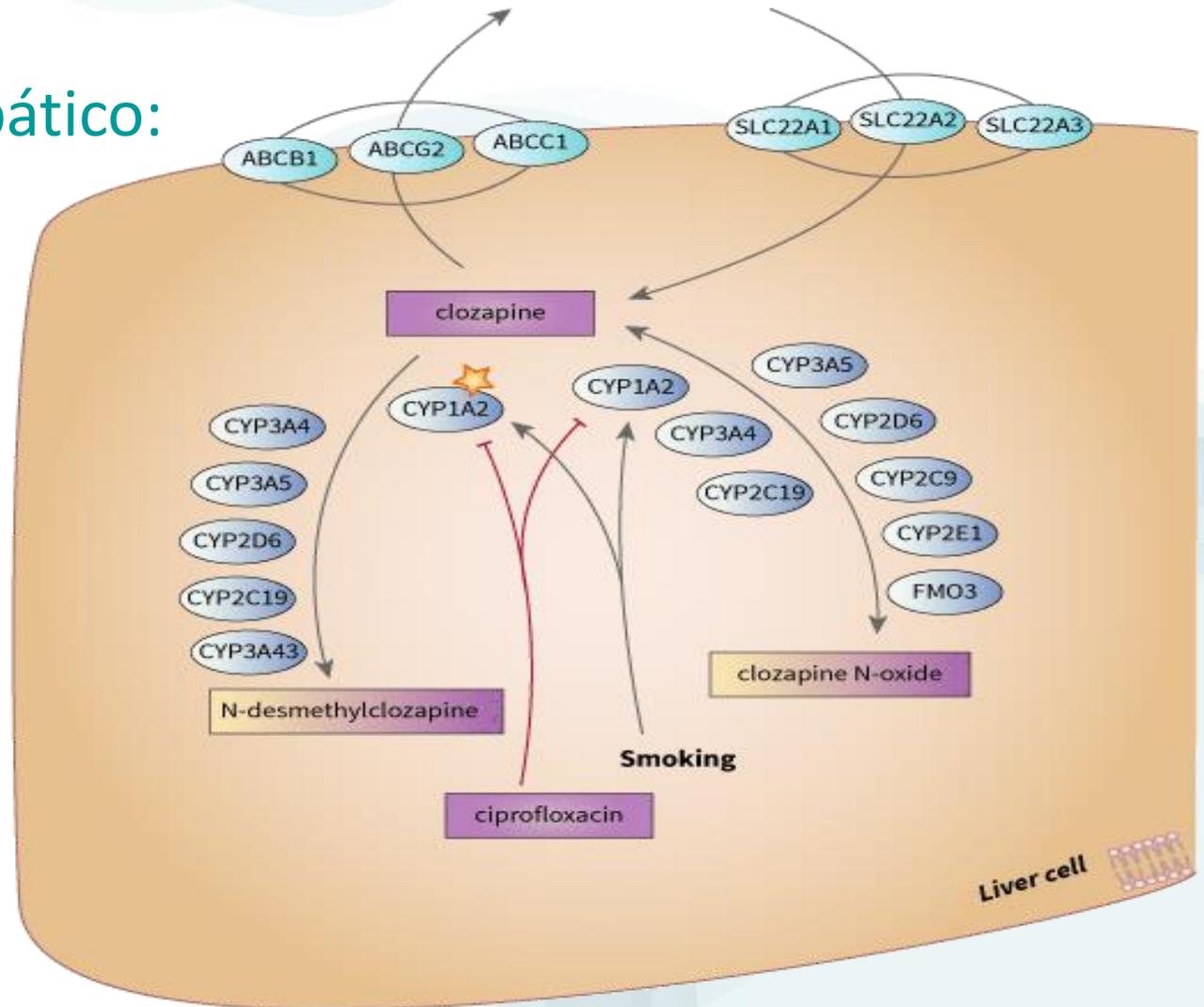


- Correcta adaptación, participa en actividades y taller ocupacional
- Adecuado control sintomatología psicopatológica
- Autónomo ABVD
- Pasa desapercibido
- Permisos sin incidencias
- Apatía, retraimiento social, cierta obsesividad y ritualización
- Antecedentes de patología cardíaca, fumador: 10 cigarrillos/día



# CLOZAPINA: METABOLISMO

- Amplio metabolismo hepático:
- CYP1A2 (30%)
- CYP2C19 (24%)
- CYP3A4 (22%)
- CYP2C9 (12%)
- CYP2D6 (6%)
- Polimorfismos “de base”





# CLOZAPINA: INTERACCIONES

<b>Inductores del metabolismo</b>	Antiepilépticos	Carbamazepina contraindicada por riesgo de agranulocitosis.
	Tabaco	Máxima capacidad de inducción con 7-12 cigarros/día. El cese tabáquico aumenta hasta 50% los niveles plasmáticos de CLZ.
	Omeprazol	Hay que aumentar 1,5 dosis de CLZ
<b>Inhibidores del metabolismo</b>	Antidepresivos	Fluvoxamina>Fluoxetina>Paroxetina
	Antipsicóticos	Olanzapina y perfenazina
	Cafeína	Aumenta los niveles plasmáticos de CLZ con >1 taza/día en fumadores y >3 en no fumadores.
	Proceso inflamatorio / infeccioso	Reducir 50% la dosis de CLZ durante el proceso.

# FARMACOGENÉTICA



- “Estudio farmacogenético del tratamiento con clozapina y risperidona en pacientes con esquizofrenia”, Universidad San Jorge (Zaragoza), aprobado por CEIC-Aragón
- Estudio de presencia de polimorfismos en: *CYP1A2*, *CYP2D6*, *HTR2A*, *SLC6A4* y *ABCB1*
- Paciente es informado y firma consentimiento
- Resultado (genética):
  - Metabolizador ultrarrápido *CYP1A2* → metabolismo acelerado (clozapina), fumador, omeprazol
  - Resto de genes estudiados: sin interés



# FARMACINÉTICA

- **Proyecto:** “Determinación de niveles plasmáticos de clozapina y nor-clozapina en pacientes tratados con clozapina”, aprobado por Dirección
- TDM de clozapina: evidencia de grado 1



- **Resultado (niveles):**
  - Muy bajos, ¡adherencia!
  - Sit. agudas > 350 ng/mL
  - Estables: nunca < 200 ng/mL

Dosis (mg/día)	Pauta	CLZ (ng/mL)	NOR (ng/mL)	CLZ/NOR
200 mg	50-50-100	47	19	2,47

# CASO CLÍNICO: DECISIÓN

- Metabolizador ultrarápido
- niveles muy bajos
- **Clínica:** Paciente estable en últimos 5 años

→ **Decisión:** retirada gradual de clozapina, vigilando evolución psicopatológica:

→ A día de hoy: **paciente estable**





# CASO CLÍNICO: CONCLUSIONES

- Se ha realizado una retirada de un tratamiento que en este momento no aportaba **beneficio** y sí **riesgos**.
  - Antecedente IAM, clozapina alto riesgo cardiometabólico
  - Hemogramas mensuales
- **Aportación del Servicio de Farmacia:**
  - Trabajo en equipo
  - Posibilidad del estudio genético
  - Determinación de niveles plasmáticos y su interpretación
  - Análisis interacciones