

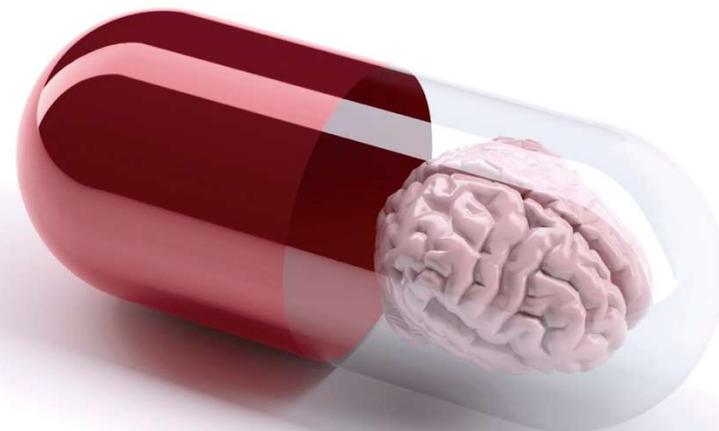
JORNADA

SOBRE CONTROVERSIAS

EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:

MONOTERAPIA *vs* POLITERAPIA EN

ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



ORGANIZA:



PATROCINA:



CASO CLÍNICO:

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CLOZAPINA



Christine Cirujeda⁽¹⁾, Estela Sangüesa⁽²⁾, Pablo Padilla⁽¹⁾

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

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

24/01/2019

ORGANIZA:



PATROCINA:





HISTORIA CLÍNICA

- Varón, 1976, 3º de una fratría de 3
- 22 años (inicio HC): TLP + trastornos graves de conducta asociados a consumo de tóxicos
- 27 años: esquizofrenia indiferenciada
- 5 ingresos: 1998, 1999, 2003, 2005, 2013, por descompensación psicótica aguda
- Seguimiento en Consultas Externas



SINTOMATOLOGÍA

- Ideación delirante no sistematizada
 - Con el tiempo (2008) aparecen elementos negativos:
 - abulia, déficits cognitivos, embotamiento afectivo, falta de constancia, pérdida de iniciativa, encerrado en sí mismo, triste, huraño, irritable
- Pérdida de funcionalidad
- Dependencia, necesidad de supervisión



TRATAMIENTOS

ORAL

- FGA: perfenazina, haloperidol, sulpirida
levomepromazina
- SGA: risperidona, paliperidona, olanzapina

INYECTABLES DEPOT

- Flufenazina 2001-2003
- Risperidona 2003-2015
- Paliperidona 2013 (intento)



TRATAMIENTOS

- **Eutimizantes:**
 - ácido valproico
- **Benzodiacepinas:**
 - clonazepam, lorazepam, bromazepam, diazepam
- **Antidepresivos:**
 - citalopram, paroxetina, escitalopram
 - bupropion, amitriptilina



RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Esquizofrenia: “regla del 30%”
- Definición más aceptada de resistencia al tratamiento:

No respuesta tras al menos 2 intentos de tratamiento con 2 antipsicóticos de perfil distinto a dosis adecuada y durante un tiempo adecuado.



HISTORIA CLÍNICA

- 01/2015: inicio gradual con clozapina
 - Llega a 200 mg/día y no se aumenta más por presentar una leve sedación
 - Se retira gradualmente el resto de medicación
- Mejoría de sintomatología positiva y del comportamiento
- Continúan los soliloquios y el aislamiento social

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



HEMATOLOGIA				
VSG 1ª HORA	mm	0-15	AB 60a: 0-20	9
VSG 2ª HORA	mm	20		
HEMATIES	mill/mm3	M4,5-5,9	F3,5-5,1	5,35
HEMOGLOGINA	g/dL	M13-17,4	F12-15,3	16,1
HEMATOCRITO	%	M41,5-50,4	F36-45	48,8
VCM	fl	82-98		91,2
HCM	pg	M27-32	F27-31	30
CHCM	g/dL	30-34		32,9
ADE	%	12,0-15,0		14,8
RETICULOCITOS	%	0,2-2		
RETICULOCITOS	mill/mm3	25-75		
LEUCOCITOS	mill/mm3	4-11		11,3
NEUTROFILOS	%	40-75		66,8
LINFOCITOS	%	20-45		23,5
MONOCITOS	%	2-10		6,4
EOSINOFILOS	%	0,0-5,0		2,4
BASOFILOS	%	0-2		0,9
NEUTROFILOS	mill/mm3	1,6-7,0		7,5
LINFOCITOS	mill/mm3	1,2-4,0		2,7
MONOCITOS	mill/mm3	0,1-0,8		0,7
EOSINOFILOS	mill/mm3	0,0-0,4		0,3
BASOFILOS	mill/mm3	0,0-0,2		0,1
PLAQUETAS	mill/mm3	150-400		202
VPM	fl	8-11		8,2

CONTROLES ANALÍTICOS

BQ GENERAL				24/05/2018
GLUCOSA BASAL	mg/dl	74-106	82-115 (AB 60)	76
HBA1c	%	4,6-5,7		
HBA1c	mmol/mol	27-39		
GLUCOSA MEDIA	mg/dL			
BILIRRUBINA TOT.	mg/dL	0,2-1,1		0,18
BR DIRECTA	mg/dl	0,1-0,3		
ÁCIDO ÚRICO	mg/dl	M 3,6-7	F2,3-6,1	4,4
UREA	g/L	M0,19-0,44	F0,21-0,43	0,26
CREATININA	mg/dl	M0,7-1,2	F0,5-0,9	0,67
FILTR. GLOMERUL	mL/min/1,73m2			> 90
PROTS TOTALES	g/dL	6,4-8,3		6,66
ALBUMINA	g/dL	3,5-5,2		3,49
COCIENTE ALBUMINA/GLOBUL		1,1-2,2		
COLESTEROL	mg/dL	100-200		189
TRIGLICERIDOS	mg/dL	45-200		103
HDL COLESTEROL	mg/dL	65-80		38
LDL COLESTEROL	mg/dL	100-130		130,4
INDICE ATEROGENICO		2-5		4,97
ACIDOS GRASOS	mg/dL	8,5-28,2		
AST (GOT)	U/L	M0-37	F0-31	38
ALT (GPT)	U/L	M0-41	F0-33	s. hemolizad
GAMMA GT	U/L	M0-60	F0-40	28
COLINESTERASA	U/L	5.320-12.920		
FOSFATASA ALCA	U/L	M 40-130	F 35-104	59
AMILASA	U/L	28-100		
LIPASA PANCREA	UI/L	13-60		
CPK	U/L	M 39-308	F 26-192	137
LDH	U/L	M 135-225	F 135-214	s. hemolizad
TROPONINA T UL	ng/L	0-14		
Na	mEq/L	136-145		141,3
K	mEq/L	3,5-5,1		5,09

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



APORTACIÓN FARMACÉUTICA

- **Pregunta:** ¿Por qué no se determinan los niveles de clozapina y norclozapina?
 - Dirección médica
 - Búsqueda de laboratorio
 - Puesta en marcha proyecto: inicio 2018
- **Beca** alumna de doctorado en Farmacia:
 - Genes FC: *1A2*, *2D6* y *ABCB1*.
 - Genes FD: *HRT2A*, *SLC6A4* y *DRD2*.

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN

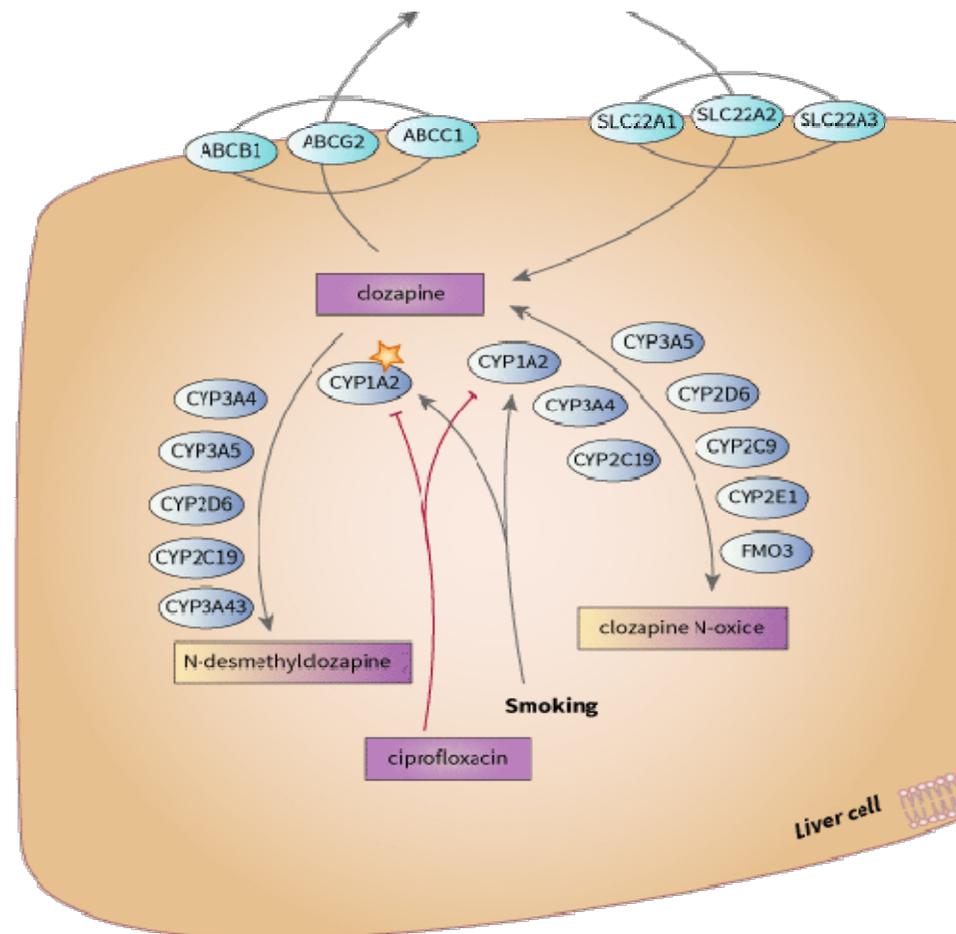


RESULTADOS ANALÍTICOS (1)

- Monoterapia
- Gran fumador:
> 40 cigarrillos/día
- Adherente
- Metabolizador:
 - UM para CYP 1A2
 - PM para CYP 2D6



METABOLISMO



- 1A2 (30%)
- 2C19 (24%)
- 3A4 (22%)
- 2C9 (12%)
- 2D6 (6%)

- Interacciones: tabaco, cafeína, fármacos
- Polimorfismos “de base”: PM, EM, IM, UM



INTERACCIONES



Inductores del metabolismo

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

Inhibidores del metabolismo

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.



RESULTADOS ANALÍTICOS (2)

- Monoterapia y adherente
- Gran fumador: > 40 cigarrillos/día
- Metabolizador: CYP 1A2 UM y CYP 2D6 PM

- Niveles:

DOSIS (mg/d)	PAUTA	CLZ (ng/mL)	NOR-CLZ (ng/mL)	CLZ/NOR
300	100-0-200	34	32	1,06

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



OBJETIVO NIVELES

- > 350 ng/mL: tratamiento inicial
- > 200 – 250 ng/mL: evitar recaídas
- > 700 ng/mL: aumenta riesgo convulsiones
- > 1.000 ng/mL: toxicidad en general
- Relación CLZ/NOR: 1,33-1,5



RESULTADOS ANALÍTICOS (3)

- Monoterapia y adherente
- Gran fumador: > 40 cigarrillos/día
- Metabolizador: CYP 1A2 UM y CYP 2D6 PM
- Niveles:

DOSIS (mg/d)	PAUTA	CLZ (ng/mL)	NOR-CLZ (ng/mL)	CLZ/NOR
300	100-0-200	34	32	1,06
400	150-0-250	184	91	2,02

- Actualmente: 450 mg/día (150-0-300), pendiente niveles



RESULTADOS CLÍNICOS

- Tras aumento gradual de dosis:
 - menos ausente
 - contesta con frases, cuenta cosas espontáneamente
 - mira a los ojos
 - más sociable y afectuoso
 - aguanta un rato sin fumar
 - permanece sentado en la consulta
 - acude diariamente a actividades



DISCUSIÓN



- Niveles: no práctica habitual

Review Thieme

Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Authors
C. Hiemke^{1, 2}, N. Bergemann³, H. W. Clement⁴, A. Conca⁵, J. Deckert⁶, K. Domschke⁷, G. Eckermann⁸, K. Egberts⁹, M. Gerlach⁹, C. Greiner¹⁰, G. Gründer¹¹, E. Haen¹², U. Havemann-Reinecke¹³, G. Hefner¹⁴, R. Helmer¹⁵, G. Janssen¹⁶, E. Jaquenoud¹⁷, G. Laux¹⁸, T. Messer¹⁹, R. Mössner²⁰, M. J. Müller²¹, M. Paulzen¹¹, B. Pfulmann²², P. Riederer⁶, A. Saria²³, B. Schoppek²⁴, G. Schiöretsanitis²⁵, M. Schwarz²⁶, M. Silva Gracia¹², B. Stegmann¹², W. Steimer²⁷, J. C. Stingl¹⁰, M. Uhr²⁸, S. Ulrich²⁹, S. Unterecker⁶, R. Waschigler³⁰, G. Zernig^{23, 31}, G. Zurek³², P. Baumann³³

- Mejoría significativa del paciente, pero...
- Se han beneficiado otros pacientes
- Educación al paciente: hábito tabáquico



DISCUSIÓN

- “Ultrarresistentes”
 - Clozapina: efecto lento, cabe esperar mejoría incluso al cabo de 6 meses
 - Opciones farmacológicas más allá de clozapina: asociaciones con poca evidencia de eficacia y aumenta el riesgo (interacciones y e. adversos)
 - TEC
- **Conclusión:** Es muy importante optimizar el tratamiento con clozapina

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



DISCUSIÓN

- Conocer los polimorfismos genéticos ayuda a interpretar/entender algún ¿por qué?.
- ¡Epigenética!
- Los niveles recogen todas las influencias.
- “Tratar al paciente, no a los niveles.”

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



PREGUNTAS ABIERTAS

- ¿Qué influye más: UM para CYP 1A2 o el tabaco?
- ¿El hecho de ser PM para CYP 2D6 influyó en tolerabilidad/rechazo a tratamientos anteriores?
- ¿Paciente realmente resistente?



BIBLIOGRAFÍA

- Kane J, Honigfeld G, Singer J et al: Clozapine for the treatment-resistant Schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-96.
- Howes OD et al: Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group: Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. AJP in Advance. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
- Hiemke C et al: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry, 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14.
- Olesen OV, Linnet K: Contribution of Five Human Cytochrome Isoforms to the N-demetylation of Clozapine in Vitro at Low and High Concentrations. J Clin Pharmacol 2001;41:823-832. Doi: 10.1177/00912700122010717
- Lowe EJ, Ackman ML: Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. Ann Pharmacother, 2010;44(4):727-732. Doi: doi.org/10.1345/aph.1M398
- Krivoy A et al: Gene polymorphisms potentially related to the pharmacokinetics of clozapine: a systematic review. Int Clin Psychopharmacol, 2016;31(4):179-184. Doi: 10.1097/yic.0000000000000065

JORNADA
SOBRE CONTROVERSIAS
EN FARMACIA PSIQUIÁTRICA:
MONOTERAPIA vs POLITERAPIA EN
ESQUIZOFRENIA Y DEPRESIÓN



¡MUCHAS GRACIAS!