

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



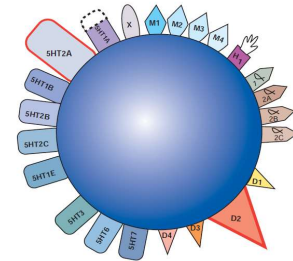
RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- 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.



CLOZAPINA



- Efectos adversos potencialmente graves
- Eficacia superior a otros antipsicóticos

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.



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



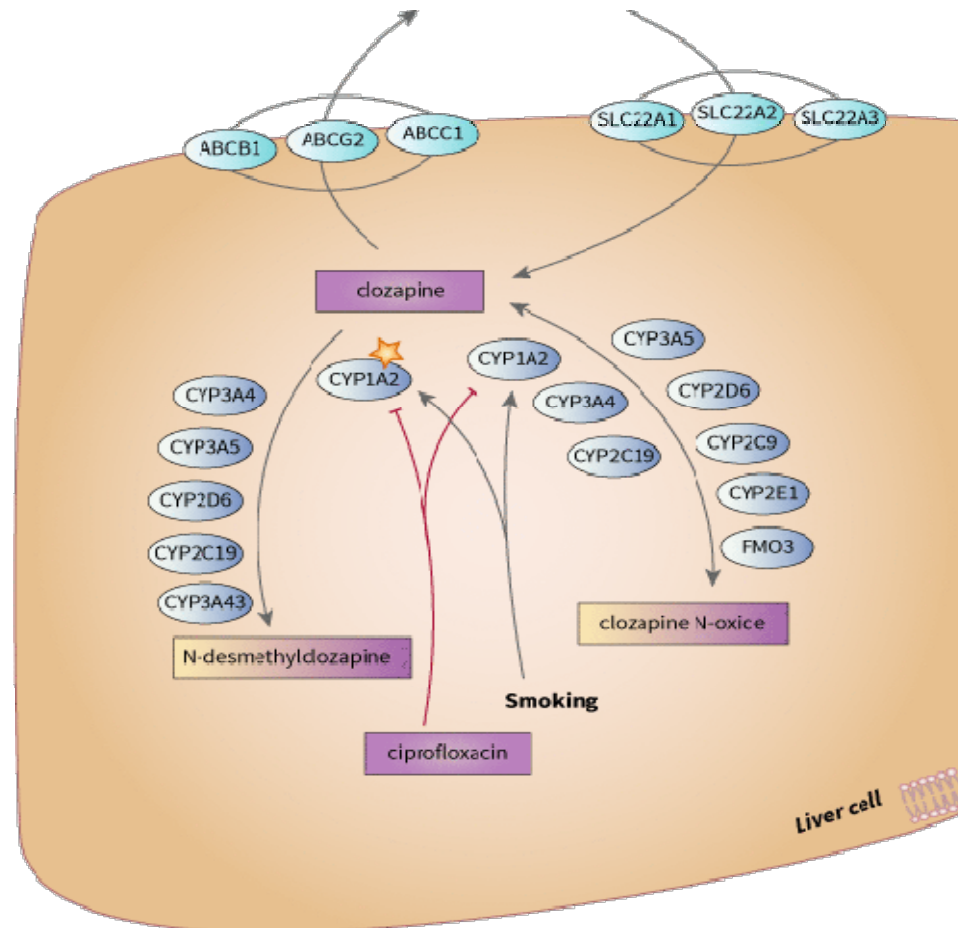
RESULTADOS ANALÍTICOS (1)

- 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!