

PROTOCOLO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y FARMACOVIGILANCIA DE CLOZAPINA EN CAISAME ESTANCIA PROLONGADA

AUTORIZACIONES

DOCUMENTO:

DRA. MARIELA BENÍTEZ VALENZUELA

MÉDICO RESIDENTE

Vo. Bo:

DR. RAFAEL MEDINA DÁVALOS

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE CAISAME ESTANCIA PROLONGADA

APROBÓ:

DR. JESÚS ALEJANDRO ALDANA LÓPEZ

SUBDIRECTOR DE DESARROLLO INSTITUCIONAL

AUTORIZÓ:

DR. FRANCISCO JAVIER RAMÍREZ BARRETO

DIRECTOR DEL INSTITUTO JALISCIENSE DE SALUD MENTAL

Código: MARZO DEL 2020

Sello

AUTORIZACIÓN

AGOSTO 2020

JEFE DE DEPTO. DE
INNOVACIÓN Y CALIDAD DEL
IJSM

LIC. MARÍA ELENA SAINZ LÓPEZ

Control Interno

MARCO TEÓRICO

TEMA

La clozapina es un antagonista de los receptores 5HT_{2A/D2}, considerado el “patrón de oro” de la eficacia en la esquizofrenia, particularmente en casos de resistencia a tratamiento. Posee uno de los perfiles farmacológicos más complejos y debido a ello se asocia a una amplia gama de efectos adversos, por lo que debe llevarse a cabo un seguimiento regular, principalmente de sus recuentos sanguíneos debido al riesgo de agranulocitosis, la cual es potencialmente fatal. Se recomienda esperar al menos 4-6 semanas para determinar la eficacia del fármaco, aunque en la práctica se pueden requerir hasta 16-20 semanas para obtener una buena respuesta (especialmente en los casos resistentes a tratamiento convencional).

La vida media de la clozapina es de aproximadamente 5 a 16 horas y se metaboliza por diversas enzimas CYP 450, incluyendo la 1A₂, 2D₆ y 3A₄. Es posible que haya que reducir la dosis cuando se da junto a inhibidores del CYP450 1A₂ (Ej. Venlafaxina) y que tenga que aumentarse al administrarse junto con inductores del mismo (Ej. Tabaco).

ALCANCE

El presente protocolo está enfocado en establecer las pautas de prescripción, farmacovigilancia y homogenización del inicio y mantenimiento en el tratamiento con clozapina, así como facilitar la identificación de la población resistente al tratamiento con antipsicóticos estándar en el Centro de Atención Integral de Salud Mental Estancia Prolongada, el cual podrá ser aplicable tanto a adolescentes como población adulta y pacientes de la tercera edad.

JUSTIFICACIÓN

Brindar información clara y sistematizada acerca de las generalidades y procesos a seguir durante el manejo farmacológico con clozapina, dadas las numerosas consideraciones en la prescripción, el seguimiento y el manejo de los efectos secundarios que se presentan durante el curso del tratamiento con dicho fármaco, siendo el principal factor que limita su uso el riesgo de agranulocitosis la cual es potencialmente mortal, que se estima ocurre en 1 a 2% de los pacientes tratados (JM, 1993). La mayoría de los casos (alrededor del 84 %) ocurren dentro de los primeros tres meses del tratamiento, lo que constituye la razón para monitorear el recuento de glóbulos blancos, especialmente después de que se ha instaurado la terapia con clozapina.

OBJETIVO

El objetivo general de este protocolo de atención radica en establecer los requerimientos necesarios para el inicio, mantenimiento y seguimiento del uso de clozapina en individuos que cumplan con las pautas de prescripción previamente establecidas, perteneciente a los servicios de hospitalización y consulta externa del CAISAME Estancia Prolongada.

Objetivos específicos:

- Identificar motivos de prescripción de clozapina.
- Aplicar el uso de instrumentos estandarizados para determinar y evaluar criterios de selección, pronóstico y evolución, en el tratamiento con clozapina.
- Incorporar un proceso de evaluación sistematizado donde pueda llevarse a cabo de manera regular la monitorización y el registro de eventos adversos, con fines estadísticos y de actuación médica.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

RESPONSABLE	No. ACT	DESCRIPCIÓN	
Psiquiatría	1	Determina evidencia clínica que justifica la prescripción de Clozapina. (Anexo 1), se actualiza historia clínica y se llena Formato de Prescripción y Farmacovigilancia (Anexo 2).	
Enfermería	2	Realiza exploración física (determinación del peso, IMC, circunferencia abdominal, tensión arterial); toma de estudios de laboratorio (BHC, perfil lipídico) y gabinete (EKG) (Stahl, 2017).	
Psiquiatría	3	¿BHC inicial normal?	Entonces
		Si	Inicia la prescripción de titulación gradual de clozapina (Anexo 3). Considera las recomendaciones en caso de cambio de antipsicótico (Anexo 4). Llena el formulario de prescripción y farmacovigilancia, apartado de inicio (Anexo 2). Avance a la siguiente actividad.
		No	Tratar condición de base. Revalorar uso de clozapina.
Psiquiatría	4	Solicitar BHC de manera periódica durante el tratamiento:	
		Semanal	Primeros 6 meses del tratamiento.
		Quincenal	Más de 6 meses y menos de 1 año.
		Mensual	Más de un año de tratamiento.
		Entregar copia de BHCs a farmacia	
Psiquiatría	5	¿Evolución favorable?	Entonces
		Si	Continuar tratamiento y monitorización. Reportar resultados de BHCs y evolución clínica en Formato de Prescripción y Farmacovigilancia (Anexo 2).
		No	Revisa estrategias adyuvantes a clozapina (Anexo 6).
Psiquiatría	6	¿Presento alguna reacción adversa?	Entonces
		Si	Reporte de RAM (Ver protocolo de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos). Reportar en Formato de Prescripción y Farmacovigilancia (Anexo 2).
		No	Continuar tratamiento y monitorización. Reportar resultados de BHCs y evolución clínica en Formato de Prescripción y Farmacovigilancia (Anexo 2). Vigilancia y monitoreo.

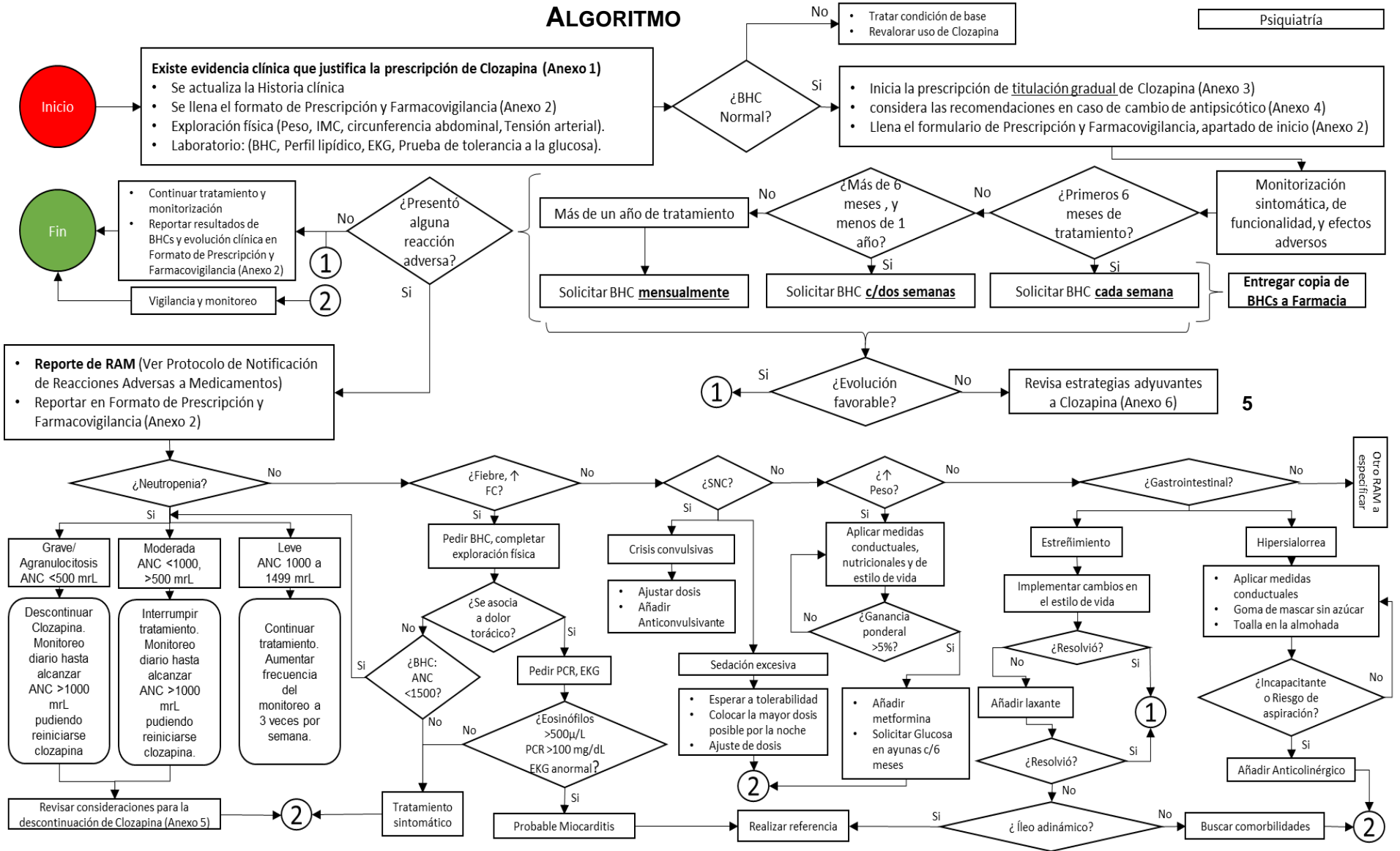
PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO Y FARMACOVIGILANCIA CON CLOZAPINA EN CAISAME ESTANCIA PROLONGADA

RESPONSABLE	No. ACT	DESCRIPCIÓN		
Psiquiatría	7	¿Desarrollo neutropenia?	Entonces	
		Si	Leve (ANC ≥1000 a 1499 mcrL)	Continuar tratamiento. Aumentar frecuencia de monitoreo a 3 veces por semana (Oliver Freudenreich, 2019).
			Moderada (ANC ≥500 mcrL)	Interrumpir tratamiento. Monitoreo diario hasta alcanzar ANC>1000 mrl pudiendo reiniciarse clozapina.
			Grave (ANC <500 mcrL)	Descontinuar clozapina. Monitoreo diario hasta alcanzar ANC>1000 mrl pudiendo reiniciarse clozapina.
No	Avance a la siguiente actividad.			
Psiquiatría	8	¿Presenta fiebre y/o aumento en la frecuencia cardiaca?	Entonces	
		Si	Pedir BHC y completar exploración física.	
		No	Avance a siguiente actividad.	
		¿Se asocia a dolor torácico?	Entonces	
		Si	Pedir PCR y EKG. En caso de alteración en eosinófilos (>500u/l), PCR >100 mg/dl y EKG anormal pensar en probable miocarditis y realizar referencia (Oliver Freudenreich, 2019).	
		No	Si la BHC se reporta con ANC <1500, valorar grado de neutropenia. En caso de ser normal administrar tratamiento sintomático y mantener bajo vigilancia y monitoreo. Avance a la siguiente actividad.	
Psiquiatría	9	¿Alteración del SNC?	Entonces	
		Si	Crisis convulsivas	Ajustar dosis (Stahl, 2017). Añadir anticonvulsivante.
			Sedación excesiva	Esperar a tolerabilidad, colocar la mayor dosis posible por la noche y en última instancia realizar ajuste de dosis.
		No	Avance a siguiente actividad.	
Psiquiatría	10	¿Ganancia de peso?	Entonces	
		Si	Aplicar medidas conductuales, nutricionales y de estilo de vida. Si la ganancia ponderal es >5% añadir metformina y solicitar glucosa en ayunas cada 6 meses (Stahl, 2017).	
		No	Vigilancia y monitoreo. Avance a siguiente actividad.	

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO Y FARMACOVIGILANCIA CON CLOZAPINA EN CAISAME ESTANCIA PROLONGADA

RESPONSABLE	No. ACT	DESCRIPCIÓN					
Psiquiatría	11	¿Alteraciones gastrointestinales?	Entonces				
		Si	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 20%;">Estreñimiento</td> <td>Implementar cambios en el estilo de vida. Si persiste añadir laxante y buscar comorbilidades asociadas. En caso de desarrollar complicaciones relacionadas a la motilidad (ej. íleo) realizar referencia (Oliver Freudenreich, 2019).</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Sialorrea</td> <td>Aplicar medidas conductuales, goma de mascar sin azúcar, toalla en la almohada. En caso de persistir, resultar incapacitante o existe riesgo de aspiración, añadir anticolinérgico y buscar comorbilidades asociadas (Oliver Freudenreich, 2019).</td> </tr> </table>	Estreñimiento	Implementar cambios en el estilo de vida. Si persiste añadir laxante y buscar comorbilidades asociadas. En caso de desarrollar complicaciones relacionadas a la motilidad (ej. íleo) realizar referencia (Oliver Freudenreich, 2019).	Sialorrea	Aplicar medidas conductuales, goma de mascar sin azúcar, toalla en la almohada. En caso de persistir, resultar incapacitante o existe riesgo de aspiración, añadir anticolinérgico y buscar comorbilidades asociadas (Oliver Freudenreich, 2019).
		Estreñimiento	Implementar cambios en el estilo de vida. Si persiste añadir laxante y buscar comorbilidades asociadas. En caso de desarrollar complicaciones relacionadas a la motilidad (ej. íleo) realizar referencia (Oliver Freudenreich, 2019).				
Sialorrea	Aplicar medidas conductuales, goma de mascar sin azúcar, toalla en la almohada. En caso de persistir, resultar incapacitante o existe riesgo de aspiración, añadir anticolinérgico y buscar comorbilidades asociadas (Oliver Freudenreich, 2019).						
No	Vigilancia y monitoreo.						

ALGORITMO



GLOSARIO

Protocolo	El protocolo médico es un excelente método científico con alta rentabilidad asistencial, docente e investigador en el cual se fija por escrito la conducta diagnóstica y terapéutica, aconsejable ante determinadas eventualidades clínicas.
Usuario o paciente	Toda persona que padece un trastorno mental y del comportamiento, que emplea los servicios de las unidades de atención integral hospitalaria médico-psiquiátrica.
Conducta autolesiva/ Riesgo suicida	El usuario puede estar en riesgo provocarse a sí mismo lesiones intencionales o suicidarse, acciones / comportamiento destructivo para la propia seguridad o salud.
Riesgo de daño a los demás	El usuario puede estar en riesgo de causar daños o alentar / involucrar a otros en la causa de daños o lesiones a otras personas.
Clozapina	Antipsicótico atípico (antagonista de los receptores 5HT _{2A} /D ₂ de serotonina y dopamina). Posee uno de los perfiles farmacológicos más complejos y es particularmente efectivo cuando otros agentes antipsicóticos fallan, por lo que es considerado el “patrón de oro” de la eficacia en la esquizofrenia.
Antipsicótico convencional	Fármaco antagonista de los receptores dopaminérgicos D ₂ , el cual actúa reduciendo los síntomas positivos de psicosis. Se asocian a mayor tasa de efectos extrapiramidales, aumento en la secreción de prolactina y empeoramiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.
Antipsicótico atípico	Fármaco antagonista de los receptores 5HT _{2A} /D ₂ , característica que le otorga mayor eficacia tanto en síntomas positivos como negativos, además de menor tasa de presentación de efectos adversos.
Esquizofrenia resistente	Se define como la respuesta inadecuada de al menos dos medicamentos antipsicóticos en la dosis máxima tolerada dentro del rango terapéutico recomendado durante un periodo de seis semanas o más.
Glucosa plasmática en ayuno	Esta prueba mide el nivel de glucosa en la sangre en ayuno, con al menos 8 horas antes de realizar el examen.
Agranulocitosis	Síndrome clínico-hematológico caracterizado por un recuento de neutrófilos menor de 500/mm ³ , sin otra citopenia asociada, aumentando con ello el riesgo de infecciones severas.
Miocarditis	Enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco y es una causa importante de insuficiencia cardíaca aguda, muerte súbita y miocardiopatía dilatada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chávez-León, E. (2013). *La psicopatología y su tratamiento por el especialista*. Ciudad de México: Asociación Psiquiátrica Mexicana.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basics and Practical Applications*. San Diego, California: Cambridge University Press.
- Stahl, S. M. (2017). *Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide Sixth Edition*. San Diego, California: Cambridge University Press.
- Taylor, D. M. (2018). *Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th edition*. UK: Wiley Blackwell.
- Oliver Freudenreich, M. (March de 2019). *Guidelines of Prescribing Clozapine in Schizophrenia*. Obtenido de Up to Date URL: <https://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia>.

RECONOCIMIENTOS

Documentó:

- Dra. Mariela Benitez Valenzuela
- Dr. Jesús Alejandro Aldana López

Colaboró:

-

ANEXO 1: INDICACIONES DE PRESCRIPCIÓN DE CLOZAPINA

Tabla 1. Indicaciones de prescripción de clozapina.	
Indicaciones (Stahl, 2017)	Consideraciones previas a su indicación (Taylor, 2018)
1. Psicosis resistente al tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Es probable que el paciente se adhiera a la medicación y requisitos de monitoreo? • ¿Ha comprendido la necesidad de llevar a cabo un control metabólico y análisis sanguíneos de manera periódica? • ¿Ha comprendido los posibles efectos adversos y que hacer al respecto? • ¿Se puede contactar fácilmente en caso de un resultado que requiera seguimiento? • ¿El paciente podrá tener acceso al medicamento? • ¿Es probable que el paciente pueda buscar ayuda en caso de experimentar efectos adversos potencialmente graves (indicadores de miocarditis, fiebre, malestar general)?
2. Reducción del riesgo suicida.	
3. Intolerabilidad extrapiramidal	
4. Pacientes con discinesia tardía.	
5. Reducción de la violencia en pacientes agresivos, psicóticos o con trastornos cerebrales que no responden a otros tratamientos.	
6. Psicosis parkinsoniana.	

Tabla 2. Uso en población especial y contraindicaciones.							
Contraindicaciones (Taylor, 2018)			Usar con precaución (Oliver Freudenreich, 2019)				
1. Antecedente de trastornos que aumenten el riesgo de efectos adversos graves.			Daño hepático, renal y cardiaco.	Reducción en la dosis en caso de deterioro significativo.			
2. Efectos adversos graves previos relacionados con la titulación de clozapina.			Población geriátrica.	Experiencia limitada. Dosis media: 300 mg/día, hasta 700 mg/día. En agitación asociada a demencia, se recomiendan dosis de hasta 50 mg.			
3. Estilo de vida poco confiable que pueda afectar la adherencia al medicamento o régimen de monitoreo.			Población pediátrica.	Niños ≥6 años: 6.25 o 12.5 mg/día. Adolescentes: 12.5 mg c/12 o 24 horas. Dosis objetivo: 200 a 400 mg/día.			
4. Abuso significativo de alcohol u otras drogas que puedan aumentar el riesgo de efectos adversos.			Polifarmacia	Interacciones	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
				Inductor: Clo↓	Tabaco	Rifampicina	Carbamazepina
				Inhibidor: Clo↑	Venlafaxina	Paroxetina	Fluoxetina
No usar (Stahl, 2017)			Embarazo.	Cruza la placenta. No debe usarse de manera rutinaria en el embarazo debido al riesgo de agranulocitosis en el producto. En el 3er trimestre existe riesgo de síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el recién nacido.			
Trastornos mieloproliferativos	Agranulocitopenia	Insuficiencia renal, hepática o cardíaca					
Epilepsia mal controlada	Alergia probada a clozapina	Depresión SNC o estados comatosos					

ANEXO 2: FORMATO DE PRESCRIPCIÓN Y FARMACOVIGILANCIA DE CLOZAPINA



Departamento de Enseñanza, Capacitación e Investigación
CAISAME Estancia Prolongada
Ant. Carretera a Chapala Km. 17.5, El Zapote del Valle,
Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México. C.P. 45670
Tel. (01 33) 30309950 Ext. 112
investigacion.prolongada@gmail.com



Departamento de Enseñanza, Capacitación e Investigación
CAISAME Estancia Prolongada
Ant. Carretera a Chapala Km. 17.5, El Zapote del Valle,
Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México. C.P. 45670
Tel. (01 33) 30309950 Ext. 112
investigacion.prolongada@gmail.com

Formato de Prescripción y Farmacovigilancia del uso de Clozapina en el CAISAME Estancia Prolongada														
Identificación	Apellido Paterno		Apellido Materno		Nombre (s)									
	Sexo: <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Hombre		Edad:		Fecha de nacimiento (/ /)									
	Escolaridad:		Estado civil:		Fecha de Inicio (/ /)		Fecha de llenado (/ /)							
	Área / Dormitorio: CE <input type="checkbox"/> EPM <input type="checkbox"/> EPH <input type="checkbox"/> ETM <input type="checkbox"/> ETH <input type="checkbox"/> UP <input type="checkbox"/> UM <input type="checkbox"/> INF A <input type="checkbox"/> INF B <input type="checkbox"/>													
Diagnóstico(s):														
Padecimiento	Edad de inicio del padecimiento:			Indicación	<input type="checkbox"/> Resistencia al tratamiento		<input type="checkbox"/> Discinesia tardía							
	Años de enfermedad no tratada:				<input type="checkbox"/> Conducta violenta		<input type="checkbox"/> Intolerabilidad extrapiramidal							
Consumo de sustancias	N° de hospitalizaciones previas:			Comorbidos	<input type="checkbox"/> Conducta suicida		<input type="checkbox"/> Psicosis Parkinsoniana							
	Curso:				<input type="checkbox"/> Otra:									
Otros datos relevantes:														
<input type="checkbox"/> Alcohol <input type="checkbox"/> Inhalantes <input type="checkbox"/> Tabaco <input type="checkbox"/> Alucinógenos <input type="checkbox"/> Cannabis <input type="checkbox"/> Heroína <input type="checkbox"/> Cocaína <input type="checkbox"/> Otra: <input type="checkbox"/> Anfetaminas														
Medicamentos actuales:														
Parámetros basales	BHC		Perfil metabólico		Glucosa:		Somatometría							
					Neutrófilos totales:					Colesterol:				
					Linfocitos totales:					HDL:				
					Otros:					Triglicéridos:				
	Impresión Global Clínica - Gravedad de la enfermedad (CGSI):		Evaluación Dimensional de Gravedad de la Psicosis (CRDPSS)		Electrocardiograma:		Peso:							
					Tensión arterial: /		Talla:							
					0. No evaluado		1. Alucinaciones		0		1		2	
					1. Normal, no enfermo		2. Delirios		0		1		2	
					2. Dudosamente enfermo		3. Lenguaje desorganizado		0		1		2	
					3. Levemente enfermo		4. Psicomotricidad anormal		0		1		2	
4. Moderadamente enfermo		5. Síntomas negativos		0		1		2						
5. Marcadamente enfermo		6. Deterioro cognitivo		0		1		2						
6. Gravemente enfermo		7. Depresión		0		1		2						
7. Extremadamente enfermo		8. Manía		0		1		2						

Médico tratante:

Registro de inicio y monitorización del uso de Clozapina														
Instrucciones:														
1. Determine la dosis objetivo de Clozapina para su paciente.														
2. Tome en cuenta las recomendaciones para la titulación gradual de Clozapina (Anexo 3).														
3. Escriba en el registro la fecha en formato de dos dígitos para el mes, y últimos dos dígitos para el año (mm/aa)														
4. Solicite las BHC según se sugiere, y anote lo resultado de la Cuenta Total de Leucocitos en el apartado correspondiente.														
5. Tras su evaluación, califique su Impresión Global Clínica (CGI) y la Evaluación Dimensional de Gravedad de la Psicosis (CRDPSS), y anote los resultados totales en los apartados correspondientes.														
6. Monitoree regularmente las reacciones adversas (RA) asociados a Clozapina que se enlistan enseguida, y coloque el o los números de efecto adverso en el espacio correspondiente, tantos meses como se presente.														
Efectos adversos asociados al tratamiento con Clozapina														
1 Sedación			3 Leucopenia			5 Miocarditis			7 Convulsiones			9 Otro:		
2 Hiperreflexia			4 Estreñimiento			6 Ileo adinámico			8 Ganancia de peso					
Registro Clínico, de Reacciones Adversas y Biometrías Hemáticas														
Mes/Año		1° / /		2° / /		3° / /		4° / /		5° / /		6° / /		
CGI / CRDPSS														
RA														
BHC Semanal														
Observaciones														
Mes/Año		7° / /		8° / /		9° / /		10° / /		11° / /		12° / /		
CGI / CRDPSS														
RA														
BHC Bimensual														
Observaciones														
Mes/Año		13° / /		14° / /		15° / /		16° / /		17° / /		18° / /		
CGI / CRDPSS														
RA														
BHC Mensual														
Observaciones														
Mes/Año		19° / /		20° / /		21° / /		22° / /		23° / /		24° / /		
CGI / CRDPSS														
RA														
BHC Mensual														
Observaciones														

Médico tratante:

ANEXO 3: ESQUEMA DE INICIO DE CLOZAPINA

Tabla 3.1 Esquema de inicio sugerido para Clozapina MAUDSLEY		
Día	Dosis matutina (mg)	Dosis nocturna (mg)
1		12.5
2	12.5	12.5
3	25	25
4	25	25
5	25	50
6	25	50
7	50	50
8	50	75
9	75	75
10	75	100
11	100	100
12	100	125
13	125	+125
14	125	150
15	150	150
18	*150	200
21	200	200
28	200	ˆ250
+ Dosis objetivo mujeres no fumadoras (250 mg/día) * Dosis objetivo hombres no fumadores (350 mg/día) ˆ Dosis objetivo mujeres fumadoras (450 mg/día)		

Tabla 3.2 Esquema de inicio sugerido para Clozapina STAHL
1. Comenzar con 25 mg en dos dosis, aumentar 25-50 mg/día hasta alcanzar una eficacia deseada.
2. Mantener una dosis entre 300 y 450 mg/día; las dosis por encima de 300 mg/día deben ser repartidas durante el día.
3. El aumento de la dosis por encima de 450 mg/día debe de hacerse semanalmente, llegando a un máximo, en general de 900 mg/día.

Stahl, S. M. (2017). Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide Sixth Edition. "Clozapine" San Diego, California: Cambridge University Press. p. 180.

Tabla 3.3 Esquema de inicio sugerido para Clozapina CHÁVEZ-LEÓN
1. Iniciar 12.5 a 25 mg una o dos dosis al día. El aumento debe hacerse de 12.5 a 25 mg cada tercer día hasta alcanzar 450-600 mg/día.
2. Idealmente esta dosis debe alcanzarse en un tiempo aproximado de dos semanas.
3. Algunos pacientes pueden requerir dosis mayores para obtener un máximo beneficio terapéutico. El aumento no debe exceder los 100 mg/día, hasta llegar a 900 mg/día.

Enrique Chavez L. (2013). La psicopatología y su tratamiento por el especialista "Clozapina" Ciudad de México: Asociación Mexicana de Psiquiatría. p. 153.

Nota. Adaptado de . "Clozapine-dosing regimen". David M. (2018). The Maudsley. Prescribing guidelines in Psychiatry. p. 156

- La mayoría de los efectos adversos de la Clozapina son dosis dependientes y asociados a la rapidez en la titulación.
- Si el paciente no está tolerando una dosis en particular, se recomienda disminuir a una que haya tolerado previamente.
- La dosis media alcanzada varía de acuerdo al sexo y la presencia de tabaquismo. El rango es de 250 mg/día en una mujer no fumadora hasta 550 mg/día en pacientes hombres con tabaquismo positivo. (Taylor, 2018)

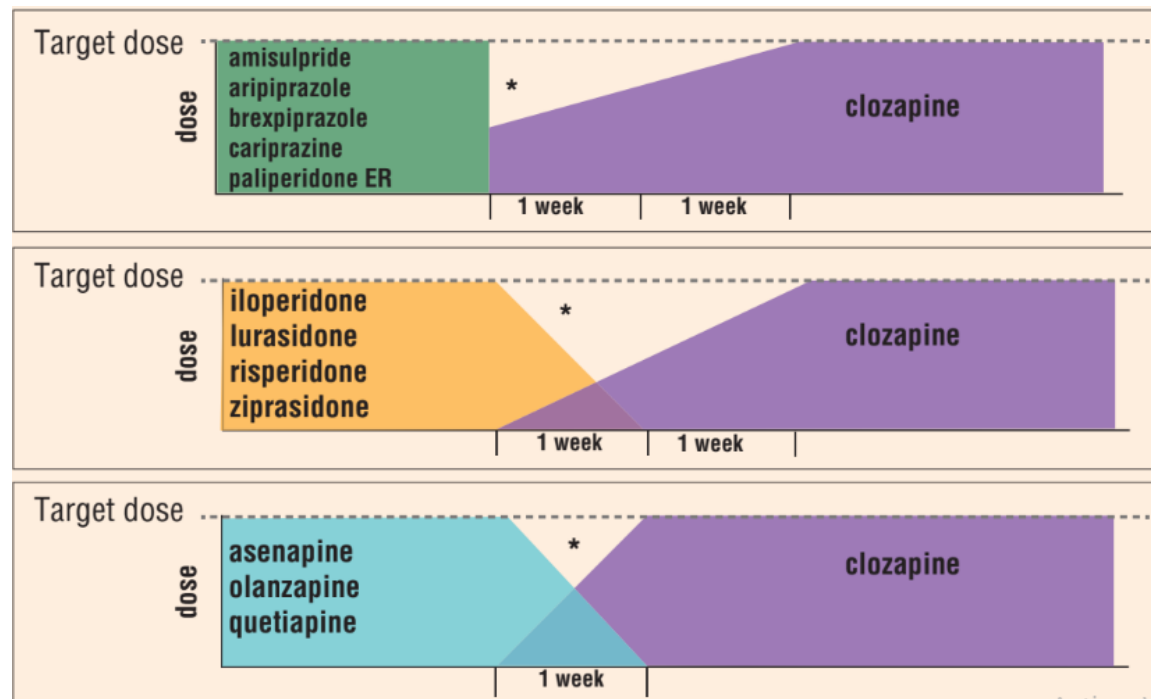
ANEXO 4: ESQUEMA DE REINICIO DE CLOZAPINA

Tabla 4. Reinstalar esquema con Clozapina.	
Tiempo transcurrido a última dosis de Clozapina	Acción al reinstalar
Antes de 48 horas	Reinstalar a dosis previa. No requiere retitulación
De 48 a 72 horas	Comenzar la titulación tan pronto como sea posible. El día 1 comenzar con la mitad de la dosis previamente descrita dividida cada 12 horas. Luego administrar el 75% de la dosis diaria en el día 2 y si se han tolerado adecuadamente dosis anteriores, indicar el total de la dosis diaria en el día 3.
72 horas a una semana	Comenzar titulación con 12.5 mg o 25 mg de Clozapina. Probar una segunda dosis 12 horas después si la primera es bien tolerada. Aumente a la dosis "normal" según la tolerancia del paciente durante al menos 3 días.
Mayor a una semana	Volver a valorar como si fuera un paciente nuevo. Trate de alcanzar la dosis prescrita previamente dentro de 2 a 4 semanas. Incremento según tolerabilidad.

Nota. Adaptado de . "Re-starting clozapine after a break in treatment". David M. (2018). The Maudsley. Prescribing guidelines in Psychiatry. p. 169.

- Si por alguna razón el paciente discontinúa el tratamiento en un periodo menor a 2 días, reiniciar la dosis prescrita previo al evento.
- Si se pierden más de dos días de tratamiento, reiniciar y aumentar lentamente (Se recomienda reiniciar a un ritmo mayor que en pacientes sin tratamiento instaurado previamente).

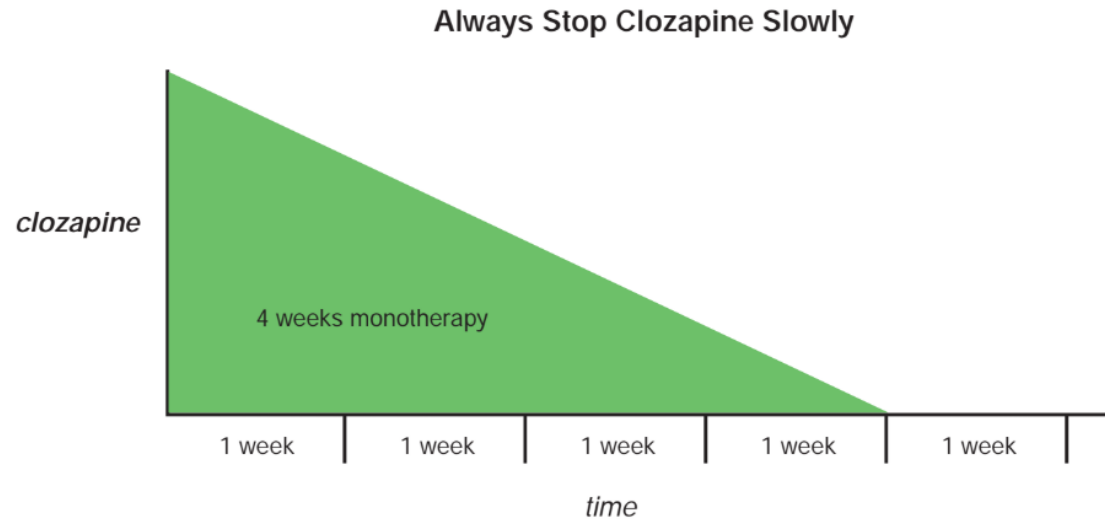
ANEXO 5: RECOMENDACIONES PARA EL CAMBIO DE ANTIPSICÓTICOS A CLOZAPINA



Stahl S. (2017). Cambio de antipsicóticos orales a clozapina [Figura 1]. Recuperado de Stahl, S. M. (2017). *Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide Sixth Edition*. San Diego, California: Cambridge University Press.

- Con aripiprazol, amisulprida y paliperidona, es posible la retirada inmediata; empezar clozapina a dosis media.
- Con risperidona y ziprasidona, empezar clozapina gradualmente, ajustando a lo largo de por lo menos 2 semanas con el fin de lograr tolerabilidad del efecto sedante.
- Con olanzapina y quetiapina, puede llevarse a cabo la suspensión en el lapso de una semana y el inicio gradual de clozapina a dosis estándar.
- Se puede administrar benzodiacepina o medicación anticolinérgica durante el ajuste cruzado para ayudar a aliviar los efectos secundarios como insomnio, agitación y/o psicosis. Sin embargo, emplear con precaución en combinación con clozapina ya que esto puede aumentar el riesgo de colapso circulatorio. (Stahl, 2017)

ANEXO 6: ESQUEMA DE DESCONTINUACIÓN DE CLOZAPINA



Stahl S. (2013). Retirada de Clozapina [Figura 2]. Recuperado de Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basics and Practical Applications*. San Diego, California: Cambridge University Press.

- Cuando se tenga previsto suspender el tratamiento con clozapina, se recomienda reducir la dosis paulatinamente a lo largo de 1 a 2 semanas (Chávez-León, 2013).
- Si se desea la interrupción de clozapina, Stahl recomienda realizarse gradualmente con cuatro semanas de ajuste a la baja con el fin de evitar síntomas de abstinencia y riesgo de recaídas (Stahl, 2013).
- La retirada abrupta de clozapina se ha asociado con síntomas de “rebote colinérgico”, que incluyen náuseas, vómitos, sialorrea, diarrea, diaforesis, insomnio, delirium, agitación y un inicio rápido de la psicosis.
- En el caso de presentarse algún efecto adverso potencialmente grave (ej. agranulocitosis) su interrupción debe ser inmediata y siempre bajo monitorización estrecha del paciente.

ANEXO 7: ESTRATEGIAS ADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO CON CLOZAPINA

Tabla 5. Opciones coadyuvantes en el tratamiento con Clozapina	
Opción	Comentario
Añadir Amisulpride (400-800 mg/día)	Puede permitir la reducción de clozapina, sin embargo, podría aumentar efectos secundarios cardiacos.
Añadir Aripiprazol (15-30 mg/día)	Evidencia muy limitada. Reducción de peso y colesterol LDL.
Añadir Haloperidol (2-3 mg/día)	Evidencia modesta de beneficio.
Añadir Lamotrigina (25-300 mg/día)	Puede ser útil en respondedores parciales y refractarios. Puede reducir consumo de alcohol. Metaanálisis sugieren un tamaño de efecto moderado.
Añadir Omega 3 (2-3 g/día)	Evidencia modesta y algo cuestionada para respaldar su eficacia.
Añadir Risperidona (2-6 mg/día)	Tasa de respuesta minúscula. Pequeño número de informes de aumento de los niveles plasmáticos de clozapina.
Añadir Sulpiride (400 mg/día)	Efecto general modesto. Puede ser útil en respondedores parciales o refractarios.
Añadir Topiramato (50-300 mg/día)	Puede empeorar la psicosis en algunos pacientes. Algunos datos sugieren efecto significativo sobre síntomas positivos y negativos, pérdida de peso sustancial, pero con desaceleración psicomotora y dificultades en la atención.
Añadir Ziprasidona (80-160 mg/día)	Efecto respaldado. Se asocia a prolongación del intervalo QTc. Raramente usado.

Nota. Adaptado de Optimising clozapine treatment. David M. (2018). The Maudsley. Prescribing guidelines in Psychiatry. p. 159.

- Se recomienda que todas las estrategias adyuvantes lleven un seguimiento estrecho y si no se obtiene un beneficio claro, se suspendan después de 3 a 6 meses.
- La adición de un agente adyuvante puede reducir la gravedad de algunos efectos adversos (por ej. aumento de peso, dislipidemia) o permitir la reducción en la dosis total de clozapina.
- Considerar siempre el uso de estabilizadores del ánimo/antidepresivos, especialmente cuando la alteración del estado del ánimo contribuye a los síntomas.
- La adición de olanzapina es poco compatible y puede exacerbar los efectos adversos metabólicos.
- Otras opciones incluyen añadir: Ginkgo biloba, memantina, acetil-L-carnitina, tiroxina.