**¿Cómo debemos prescribir Clozapina en el contexto de Covid-19?**

**Autor:**

**Dr. C Antonio J. Caballero Moreno**

**Profesor e Investigador Titular**

**Grupo Nacional de Psiquiatría**

**Sección de Neurociencias SCP**

**Clozapina**

Es un antipsicótico atípico o de segunda generación (el primero), antagonista serotonina-dopamina.

**Comúnmente prescrito para:**

* Esquizofrenia resistente al tratamiento
* Reducción de riesgo de conductas suicidas recurrentes en pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo
* Tratamiento del trastorno bipolar resistente
* Conducta violenta agresiva en pacientes con psicosis u otros trastornos cerebrales que no responden a otros medicamentos

**Si funciona:**

* En la esquizofrenia refractaria estrictamente definida, 50-60 % de los pacientes responderán a clozapina, la tasa de respuesta a otros AP en la misma situación es de 0-9%
* Puede mejorar los síntomas negativos, así como síntomas agresivos, cognitivos y agresivos en la esquizofrenia
* La mayoría de los esquizofrénicos no consiguen una remisión total pero un tercio tiene una reducción de los síntomas
* Muchos pacientes con trastorno bipolar y otros trastornos con conductas psicóticas y agresivas responderán a clozapina cuando otros medicamentos han fracasado

**Efectos Colaterales:**

* Por bloqueo de los receptores alfa 1 adrenérgicos: hipotensión ortostática, taquicardia, mareos y sedación
* Por bloqueo de los receptores muscarínicos 1: sialorrea, constipación, riesgo de ileo paralítico y sedación
* Por bloqueo de los receptores histaminérgicos 1: pueden causar sedación y probablemente ganancia de peso.
* El mecanismo de la ganancia de peso y el riesgo aumentado de diabetes y dislipidemia se desconoce, pero la regulación de la insulina puede estar dañada por bloqueo de los receptores muscarínicos pancreáticos M3

**Contexto del COVID-19**

Hallazgos claves:

* La frecuencia del monitoreo del conteo absoluto de neutrófilos puede ser reducida con seguridad a cada tres meses en algunos casos
* Un paciente que usa clozapina que desarrolla síntomas de cualquier infección debe tener una evaluación urgente por su médico y n conteo sanguíneo completo incluyendo conteo absoluto de neutrófilos
* Las infecciones sistémicas pueden aumentar el riesgo por toxicidad de clozapina, y puede ser necesario reducir las dosis temporalmente, en más de la mitad.
* El cierre de laboratorios durante la epidemia de Covid-19 puede hacer mas difícil realizar el conteo absoluto de neutrófilos para poder prescribirla y el paciente puede necesitar ingreso en terapias intensivas.

**Estrategias de Enfrentamiento:**

1. Frecuencia de monitoreo de el conteo absoluto de neutrófilos:

La frecuencia del conteo absoluto de neutrófilos puede ser reducida a 3 meses, con prescripción de mas de 90 mg al día (si está bien almacenado), para pacientes que cumplen los siguientes criterios:

* No tiene acceso práctico o seguro a conteo absoluto de neutrófilos (con tratamiento continuo con clozapina de más de 1 año).
* No tiene historia de conteo absoluto de neutrófilos de 2000/microlitros (o menos de 1500/microlitros si el paciente tiene una historia de neutropenia benigna étnica)
* Para pacientes que comienzan con clozapina, la adherencia a los protocolos específicos de cada país, para monitoreo de conteo de neutrófilos se recomienda los primeros 6 meses.

La neutropenia severa (conteo absoluto de neutrófilos de menos de 500 mg/microlitros durante la terapia de clozapina es rara y es más proclive a ocurrir en los primeros meses del inicio de la terapia. El riesgo es mucho menor después de 1 año.

1. Evaluación urgente de los síntomas:

Un paciente que usa clozapina que desarrolla síntomas de cualquier infección, incluyendo Covid-19, debe ser evaluado urgentemente por su médico. Se debe obtener un conteo sanguíneo con conteo absoluto de neutrófilos. El uso de clozapina puede aumentar el riesgo de neumonía. Hay información limitada acerca de como los coronavirus afectan los neutrófilos en pacientes que toman clozapina, pero las enfermedades virales se asocian generalmente con neutropenia.

1. Potencial para toxicidad de clozapina:

Si un paciente con clozapina, desarrolla fiebre y síntomas tipo resfriado, debido a cualquier infección sistémica aguda, signos y síntomas de toxicidad de clozapina pueden emerger (Ej. Sedación, mioclonus). Esto requiere reducción de dosis a mas de la mitad. La dosis inferior debe continuar hasta 3 días después que la fiebre haya cedido, después se puede ir aumentando hasta la dosis previa. Donde sea posible, los niveles de clozapina pueden guiar las decisiones clínicas después de la reducción sustancial de las dosis. Notar que los pacientes con infecciones respiratorias pueden reducir o dejar de fumar, lo cual puede conducir a la toxicidad con clozapina.

**Bibliografía**

* Oliver Freudenreich, MD. Co-director, Schizophrenia Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, director, Fellowship in Public and Community Psychiatry, Massachusetts General Hospital. Journal of Psychiatry and Neuroscience. April 23, 2020
* Stahl, Stephem M. Essential Psychopharmacology. Prescriber’s Guide. Sixth Edition. Cambridge University Press. 2017