

Agranulocitosis inducida por clozapina

Julio César Luque Espino*^{1,a}; Teodoro Julio Oscanoa Espinoza^{1,b}

RESUMEN

Clozapina, actualmente, sigue siendo el *gold standard* para la esquizofrenia resistente al tratamiento, pero solo bajo un adecuado monitoreo hematológico, porque está asociada a agranulocitosis. Clozapina se metaboliza produciendo N-desmetilclozapina (farmacológicamente activa), el N-óxido de clozapina (inactivo) y especies reactivas de oxígeno (ion nitrenio). El recuento de neutrófilos <1000 células/mm³ corresponde a un estado de neutropenia. La agranulocitosis es un estado grave de neutropenia con un recuento absoluto de neutrófilos <500 células/mm³. Clozapina se asocia con la agranulocitosis en aproximadamente el 0,8 % de los pacientes, y el riesgo aumenta con la edad y en mujeres. Existen dos mecanismos que explican la agranulocitosis inducida por clozapina: inmunológico (respuesta mediada por el sistema inmunitario contra neutrófilos haptenizados) y tóxico (por acción de los metabolitos N-desmetilclozapina y ion nitrenio). La farmacogenética es una herramienta valiosa para conseguir la referida medicina personalizada, al adaptar e individualizar el tratamiento basado en los marcadores genéticos de cada paciente. Numerosos estudios han demostrado una asociación potencial de la agranulocitosis inducida por clozapina con ciertos haplotipos HLA (HLA-B38, DR4, DQw3, DQB1). Luego que un paciente ha presentado agranulocitosis, se conocen tres mecanismos de reexposición a clozapina: simple, con litio y con factores estimuladores de colonias de granulocitos. Debido al riesgo de agranulocitosis, las formulaciones de clozapina están disponibles solo a través de una distribución controlada, con un registro detallado de los pacientes y con una farmacovigilancia sistematizada y obligatoria.

Palabras clave: Clozapina; Antipsicóticos; Agranulocitosis; Neutropenia; Farmacovigilancia (Fuente: DeCS BIREME).

Clozapine-induced agranulocytosis

ABSTRACT

Clozapine currently remains the gold standard for treatment-resistant schizophrenia, but only under an adequate hematological monitoring, because it is associated with agranulocytosis. Clozapine is metabolized to produce pharmacologically active N-desmethylclozapine, inactive clozapine N-oxide and reactive oxygen species (nitrenium ion). A neutrophil count < 1000 cells/mm³ corresponds to a state of neutropenia. Agranulocytosis is a severe state of neutropenia with an absolute neutrophil count < 500 cells/mm³. Clozapine is associated with agranulocytosis in approximately 0.8 % of the patients, with an increased risk in older people and women. There are two mechanisms that explain the clozapine-induced agranulocytosis: immunological (response mediated by the immune system against haptenized neutrophils) and toxic (by the action of the metabolites N-desmethylclozapine and nitrenium ion). Pharmacogenetics represents a valuable tool to achieve the so-called personalized medicine by adapting and individualizing the treatment based on the genetic markers of each patient. Several studies have shown a potential association of clozapine-induced agranulocytosis with certain HLA haplotypes (HLA-B38, DR4, DQw3 and DQB1). After a patient has presented agranulocytosis, three mechanisms of clozapine rechallenge are known: simple, with lithium and with factors that stimulate granulocyte colonies. Due to the risk of agranulocytosis, clozapine formulations are available only through a controlled distribution, with a detailed record of the patients, and with a mandatory and systematized pharmacovigilance.

Keywords: Clozapine; Antipsychotic agents; Agranulocytosis; Neutropenia; Pharmacovigilance (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación. Lima, Perú.

a Maestro en Investigación Clínica.

b Doctor en Medicina.

*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

La clozapina es un antipsicótico atípico (APA) de segunda generación, introducido en el mercado en 1971 y retirado poco después debido a casos fatales de agranulocitosis. Se reintrodujo a fines de la década de 1980 para el tratamiento de la esquizofrenia resistente ^(1,2). Es un producto altamente lipofílico que experimenta extenso metabolismo, y solo 2 a 5 % del fármaco se excreta sin cambios ⁽³⁾.

Este producto sigue siendo el fármaco de elección en la esquizofrenia resistente al tratamiento, a pesar del amplio número de eventos adversos relacionados. Sin embargo, no se le considera un tratamiento de primera línea porque a menudo puede ser difícil de tolerar para algunos pacientes. Algunos eventos adversos pueden ser molestos (sedación, aumento de peso, sialorrea, etc.) y otros, potencialmente severos (agranulocitosis, miocarditis, convulsiones, hipomotilidad gastrointestinal, etc.) ⁽⁴⁾.

La clozapina atraviesa la placenta y también se acumula en la leche materna, lo que aumenta el riesgo de agranulocitosis en los bebés. Los limitados datos disponibles no evidencian riesgo de malformaciones congénitas en fetos expuestos durante el embarazo, aunque las tasas de diabetes gestacional son dos veces más altas en mujeres embarazadas que usan el fármaco ⁽⁵⁾.

En adultos mayores, la clozapina es el fármaco de elección para la esquizofrenia resistente, aunque su uso está limitado por los eventos adversos serios. Pero con dosis bajas y adecuado control, se puede usar de manera segura ⁽⁶⁾.

En esta revisión abordamos los conocimientos actuales relacionados a la agranulocitosis inducida por clozapina, desde la epidemiología de esta condición, pasando por las características farmacogenéticas que conllevan a la aparición de la agranulocitosis hasta las estrategias utilizadas para revertir este evento adverso o inclusive intentar la reexposición a clozapina.

Estrategia de búsqueda

La presente es una revisión narrativa sobre la agranulocitosis inducida por clozapina. Para ello, se realizó la búsqueda de información en las bases de datos Pubmed y Google Scholar con las palabras clozapina, antipsicóticos, agranulocitosis y neutropenia. Se seleccionaron los artículos que trataban el tema a abordar. Los estudios metaanalíticos más recientes se revisaron con más detenimiento, pero también se actualizó esta información con los estudios posteriores al último metaanálisis relacionado.

Acción farmacológica y metabolismo de la clozapina

Clozapina presenta actividad antidopaminérgica y

antiserotonérgica, pero también es un potente antagonista de los receptores adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos. Tiene poco efecto sobre la secreción de prolactina y, rara vez, causa efectos secundarios extrapiramidales. Actúa como agonista parcial en algunos receptores de serotonina (receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT) especialmente los receptores 5-HT_{1A}, acción asociada con la mejora de la depresión y la ansiedad. También parece tener alta afinidad por los subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{3C}, lo que puede contribuir a sus propiedades antipsicóticas y atipicidad. Tiene alta afinidad por los receptores histamínicos H₁, lo que explica su efecto sedante. Su bloqueo alfa-1-adrenérgico a menudo conduce a hipotensión ortostática, taquicardia refleja y sedación. Ejerce efectos anticolinérgicos potentes que pueden explicar eventos adversos como visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, confusión, deterioro cognitivo y delirio. Sin embargo, puede inducir hipersalivación a través de su antagonismo en los receptores muscarínicos M₃ y su agonismo en receptores M₄ ⁽⁷⁾.

Los productos de la transformación metabólica de la clozapina son la N-desmetilclozapina (farmacológicamente activa), el N-óxido de clozapina inactivo y especies reactivas de oxígeno (como el ion nitrenio) ⁽²⁾.

Características generales de la agranulocitosis

La supresión de la serie de granulocitos, inducida por clozapina, puede producir tres cuadros: leucopenia (recuento de glóbulos blancos <3500 células/mm³ con granulocitos por encima de 1500 células/mm³), neutropenia (recuento de granulocitos <1500 células/mm³ pero >500 células/mm³) y agranulocitosis (recuento de granulocitos <500 células/mm³) ⁽³⁾.

Cuando el recuento de neutrófilos llega a <1000 células/mm³, aumenta el riesgo de contraer infecciones. La agranulocitosis es un estado grave de la neutropenia, puede ser asintomática o manifestarse con síntomas, como fiebre, cefalea, dolor de garganta, estomatitis, diarrea, mialgia, artralgia y alteración de la frecuencia urinaria ⁽⁸⁾.

Clozapina se asocia con la agranulocitosis en, aproximadamente, el 0,8 % de los pacientes. Más del 84 % de estos casos ocurren dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento y más del 90 % en los primeros 6 meses de tratamiento ⁽⁹⁾. La frecuencia de la agranulocitosis en asiáticos, es más del doble que en caucásicos. El riesgo aumenta con la edad y en las mujeres. El monitoreo hematológico permite descontinuar clozapina si los parámetros caen por debajo de uno de los dos umbrales establecidos (recuento de leucocitos <3000/mm³ o recuento absoluto de neutrófilos <1500/mm³). Al aplicar estas medidas, la mortalidad es excepcionalmente baja ⁽⁸⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la agranulocitosis inducida por clozapina

Características de la agranulocitosis inducida por clozapina	
Recuento absoluto de neutrófilos	<500 células/mm ³ o <0,5 × 10 ⁹ /L
Síntomas	Fiebre, cefalea, dolor de garganta, estomatitis, diarrea, mialgia, artralgia y alteración de la frecuencia urinaria
Frecuencia	Clozapina se asocia con agranulocitosis en aproximadamente el 0,8 % de los pacientes. Más del 84 % de casos ocurren en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento
Aparición	Más del 90 % en los primeros 6 meses de tratamiento
Población	Frecuencia mayor del doble en asiáticos que en caucásicos
Edad	Aumenta el riesgo
Sexo	Mayor riesgo en mujeres

Mecanismos de la agranulocitosis inducida por clozapina

La agranulocitosis inducida por clozapina es una reacción idiosincrática (tipo B) ⁽¹⁰⁾. En la agranulocitosis, las células afectadas son los precursores de neutrófilos, junto con neutrófilos periféricos maduros, mientras que en la neutropenia, parecen ser solo los neutrófilos periféricos ⁽¹¹⁾.

La fisiopatología de la agranulocitosis es poco conocida, aunque se ha sugerido que algunos metabolitos de clozapina pueden ser tóxicos para los neutrófilos y que también puede estar involucrado un mecanismo relacionado con el sistema inmunitario ⁽¹²⁾. Su patogenia se basa, con mayor probabilidad, en mecanismos autoinmunes, en lugar de tóxicos ⁽²⁾.

Mecanismos tóxicos

El metabolito primario de la clozapina es la N-desmetilclozapina (NDMC). Se postula que su efecto es más tóxico para las células precursoras mieloides que la misma clozapina y sus otros metabolitos ⁽¹³⁾. NDMC puede acumularse y ocasionar neutropenia y agranulocitosis ⁽¹¹⁾.

La formación de ion nitrenio es el resultado de la deshidrogenación del anillo piperazina de NDMC, N-óxido de clozapina o clozapina como tal. La clozapina tiene un alto potencial para someterse a la activación bioquímica del ion nitrenio, el cual se sintetiza principalmente por CYP3A4, CYP2D6 y el sistema mieloperoxidasa en los leucocitos ⁽²⁾. El ion nitrenio químicamente reactivo es tóxico para los neutrófilos; *in vitro*, se demostró que acelera su apoptosis ⁽¹¹⁾.

Los metabolitos de clozapina (NDMC y ion nitrenio) pueden

causar apoptosis o perjudicar el crecimiento de los granulocitos. La formación de NDMC está relacionada con la actividad de las enzimas CYP1A2 y CYP3A4, mientras que el ion nitrenio es formado por la enzima monooxigenasa que contiene flavina (FM-O3) presente en los leucocitos. El reflujo gastroesofágico, uno de los eventos adversos más frecuentes con clozapina, suele ser tratado con inhibidores de la bomba de protones. La inducción de CYP1A2, especialmente por omeprazol y lansoprazol, puede aumentar la concentración sérica de NDMC que puede alcanzar niveles tóxicos ⁽¹⁴⁾.

Mecanismos inmunológicos

En casos de reexposición a clozapina después de neutropenia o agranulocitosis, donde hubo una recurrencia de toxicidad en la reexposición, el efecto se produjo más rápidamente que cuando se usó por primera vez. Una reacción inmunogénica ha sido propuesta como la base de la agranulocitosis, basada en la observación de que cuando los neutrófilos polimorfonucleares se exponen al suero de pacientes que desarrollaron agranulocitosis, resulta una lisis celular ⁽¹¹⁾.

La teoría más actualizada es la de la respuesta mediada por el sistema inmunitario contra los neutrófilos haptenizados. Con métodos de diagnóstico simples se observó que pacientes con antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina tenían una mayor respuesta proliferativa de las células mononucleares de sangre periférica en contraste con los pacientes nuevos para clozapina y los tolerantes a clozapina cuando fueron estimulados con dosis terapéuticas del fármaco. Esto sugiere que el proceso basado en haptenos es fundamental para la patogénesis de estas discrasias sanguíneas ⁽¹⁵⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos tóxicos e inmunológicos de la agranulocitosis inducida por clozapina

Mecanismos tóxicos		Mecanismos inmunológicos
NDMC	Ion nítrgeno	
Metabolito de la clozapina. En algunos casos puede acumularse y causar neutropenia y agranulocitosis ⁽¹¹⁾ .	Resultado de la deshidrogenación del anillo piperazina de la N-desmetilclozapina, el N-óxido de clozapina o la clozapina como tal ⁽¹¹⁾ .	En casos de reexposición, con recurrencia de toxicidad en la reexposición, el efecto se produjo más rápidamente. Cuando PMN se exponen al suero de pacientes que desarrollaron agranulocitosis resulta una lisis celular ⁽¹¹⁾ .
Su formación está relacionada con la actividad de las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 ⁽¹⁴⁾	Su formación está relacionada con la enzima monooxigenasa que contiene flavina (FM-O3) presente en los leucocitos ⁽¹⁴⁾ .	Respuesta mediada por el sistema inmunitario contra neutrófilos haptinizados ⁽¹⁵⁾ .

Epidemiología de la agranulocitosis inducida por clozapina

Entre la leucopenia, la neutropenia y la agranulocitosis, esta última es la forma más grave e incluso fatal ⁽³⁾. Probablemente, el estudio epidemiológico más representativo es el de Alvir et al. de 1993. Mostró que la incidencia de agranulocitosis después del tratamiento con clozapina durante un año fue del 0,8 % ⁽⁹⁾.

El período de mayor riesgo de trastornos hematológicos con clozapina es durante las primeras 18 semanas de tratamiento ⁽¹¹⁾. El aumento de la edad y el sexo femenino son los factores que se asocian con un mayor riesgo de agranulocitosis con clozapina ⁽⁹⁾.

En el 2018, Myles et al. presentaron un metaanálisis sobre estudios que, hasta enero del 2018, reportaron neutropenia, granulocitopenia o agranulocitosis ⁽¹⁶⁾. Para neutropenia o granulocitopenia consideraron un recuento de neutrófilos <1500/uL, para agranulocitosis un recuento de neutrófilos de <500/uL. Se incluyeron un total de 108 estudios. Este metaanálisis reporta datos de más de 450 000 personas, recopilados durante cuatro décadas, e indica que el 3,8 % de las personas expuestas a la clozapina desarrollarán neutropenia (ANC <1500) y el 0,9 % desarrollarán una neutropenia grave (ANC <500). La incidencia de muerte relacionada con la neutropenia después de la prescripción de clozapina fue del 0,013 %. La tasa de letalidad de la neutropenia grave fue del 2,1 %. La incidencia máxima de neutropenia grave se produjo al cabo de un mes de exposición y disminuyó a niveles insignificantes después de un año de tratamiento ⁽¹⁶⁾.

Después del metaanálisis de Myles et al. ⁽¹⁶⁾, se

identificaron cuatro estudios publicados hasta el primer trimestre de 2019, los cuales reportan incidencias (Tabla 3).

Inada et al. analizaron los datos registrados en Japón desde julio de 2009 hasta enero de 2016 (N = 3780 pacientes). Encontraron una incidencia de neutropenia y leucocitosis del 5,4 %. La incidencia de agranulocitosis no se pudo evaluar, pues se buscó prevenirla descontinuoando el fármaco en quienes desarrollaron leucopenia/neutropenia ⁽¹⁷⁾.

Steinauer et al., en población infantil y adolescente, encontraron una incidencia de neutropenia del 3,7 %. En la cohorte evaluada, el 95 % de pacientes que ingresaron a hospitalización psiquiátrica aguda con tratamiento de clozapina, o que durante la estancia en el hospital empezaron a tomarla, fueron dados de alta y continuaron con el medicamento. Las guías pediátricas recomiendan clozapina para la esquizofrenia refractaria ⁽¹⁸⁾.

Tunsirimas et al. estudiaron a pacientes tailandeses con esquizofrenia tratados con clozapina y la tasa de eventos adversos hematológicos monitorizados en la práctica clínica. Los resultados no mostraron casos de agranulocitosis, pero encontraron una incidencia de leucocitosis del 3,1 % ⁽¹⁹⁾.

Law y Croucher realizaron un análisis retrospectivo de series de casos observacionales en adultos mayores. Encontraron una incidencia conjunta de agranulocitosis y neutropenia del 6,58 %. Concluyeron que clozapina podría usarse de manera segura y eficaz a dosis bajas en este grupo poblacional ⁽²⁰⁾.

Tabla 3. Estudios publicados desde febrero 2018 hasta marzo 2019 que reportan incidencia de agranulocitosis, neutropenia o leucocitosis, o ambas

Estudios que reportan incidencia de agranulocitosis, neutropenia o leucocitosis, o ambas (febrero 2018 - marzo 2019)							
Autor	Año (mes) pub.	País	Tipo de estudio	N	Incidencia		
					Agranulocitosis	Neutropenia	Leucocitosis
Inada et al. ⁽¹⁷⁾	2018 (Agosto)	Japón	Retrospectivo	3780	—	206 (5,4 %)	—
Steinauer et al. ⁽¹⁸⁾	2018 (Noviembre)	Estados Unidos y Australia	Retrospectivo, multicéntrico	82	—	3 (3,7 %)	—
Tunsirimas et al. ⁽¹⁹⁾	2019 (Marzo)	Tailandia	Revisión retrospectiva	641	0 (0,0 %)	—	20 (3,1 %)
Law y Croucher ⁽²⁰⁾	2019 (Marzo)	Nueva Zelanda	Análisis retrospectivo de series de casos observacionales	167	11 (6,58 %)	—	—

Adicionalmente, en el 2018 Hollingworth et al. publicaron un estudio que, si bien no buscó la incidencia de alguna discrasia sanguínea, analizó las tasas informadas de eventos adversos cardíacos y hematológicos con clozapina en Australia. Examinaron todos los eventos adversos de clozapina reportados desde 1993 hasta 2014. Se reportaron 8561 eventos adversos: neutropenia (13,7 %), miocarditis (9,3 %) y miocardiopatía (3,8 %). Hubo cinco, trece y dos muertes reportadas por neutropenia, miocarditis y cardiomiopatía, respectivamente ⁽²¹⁾.

En el 2019, Li et al. publicaron un metaanálisis que examinó la prevalencia de agranulocitosis y muerte relacionada en pacientes tratados con clozapina. Se incluyó 36 estudios con 260 948 pacientes tratados con clozapina publicados entre 1984 y 2018. La prevalencia de agranulocitosis y muerte causada por agranulocitosis fue del 0,4 % y del 0,05 %, respectivamente. Por tanto, la prevalencia de agranulocitosis inducida por clozapina es baja y la muerte relacionada con la agranulocitosis parece ser rara ⁽²²⁾.

Farmacogenética y agranulocitosis inducida por clozapina

La farmacogenética y la farmacogenómica buscan aprovechar la tecnología de secuenciación del ADN para cumplir las expectativas de la medicina personalizada y la predicción de la respuesta farmacológica. Los antipsicóticos son el pilar del tratamiento para la esquizofrenia, pero se sabe que hay grandes diferencias interindividuales en la respuesta clínica y los eventos adversos ⁽¹²⁾. La etiología de la agranulocitosis inducida por clozapina aún no está del todo clara, pero se cree que es un rasgo hereditario ⁽²³⁾.

Recientemente, se publicó una revisión de los estudios genéticos sobre agranulocitosis inducida por clozapina

existentes hasta el 2017. Un hallazgo recurrente es la participación del locus del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés). Se concluyó que, lo más probable, es que esta agranulocitosis sea un rasgo poligénico y complejo, lo que podría dificultar los esfuerzos para el desarrollo de una prueba de predicción genética con relevancia clínica. En ese sentido, para cumplir este objetivo y lograr descifrar la arquitectura genética de la agranulocitosis, será necesario aplicar estándares más rigurosos de fenotipificación, así como realizar otros estudios con mayores muestras poblacionales ⁽²⁴⁾.

Existe evidencia que indica que los HLA desempeñan un papel en la agranulocitosis; sin embargo, hay cierta discordancia respecto a la susceptibilidad genética a la agranulocitosis inducida por clozapina. Los judíos ashkenazis parecen presentar una mayor prevalencia, y la tipificación del HLA indicó que el haplotipo HLA-B38, DR4, DQw3 puede conferir este aumento de la susceptibilidad. Pero otros estudios encontraron asociación entre la susceptibilidad genética codificada por HLA con la agranulocitosis inducida por clozapina, tanto en pacientes judíos como no judíos incluyendo americanos nativos ⁽¹¹⁾.

La respuesta clínica y la aparición de eventos adversos varían entre los pacientes que reciben clozapina, con factores genéticos y no genéticos que contribuyen potencialmente a las variabilidades individuales. A la fecha, los estudios farmacogenéticos que evalúan, en primer lugar, la eficacia o respuesta clínica a clozapina se han centrado en las variaciones en los genes relacionados con la farmacocinética o metabolismo de clozapina (a nivel de la familia de enzimas del citocromo P450 y CYP) y los genes relacionados con su farmacodinamia (a nivel de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos). En segundo lugar, los estudios farmacogenéticos que evalúan

la seguridad relacionada a la agranulocitosis se enfocan en las variantes genéticas en los genes dentro de la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o, más específicamente, en los genes del HLA ⁽²³⁾.

En suma, numerosos estudios bien diseñados han demostrado una asociación potencial de la agranulocitosis inducida por clozapina con ciertos haplotipos HLA (HLA-B38, DR4, DQw3, DQB1) lo que refuerza la hipótesis de una fisiopatología mediada inmunológicamente ⁽¹⁵⁾.

Reexposición a clozapina

La reexposición a clozapina es una opción razonable después del regreso a la línea base para pacientes que hayan desarrollado neutropenia y síndrome neuroléptico maligno, pero no después de agranulocitosis o miocarditis ⁽²⁵⁾.

La discontinuación de clozapina, sin opción a reexposición, está indicada para eventos adversos graves como agranulocitosis o miocarditis ⁽²⁶⁾. Sin embargo, la elección de la reexposición debe evaluarse caso por caso y solo después de considerar los beneficios y riesgos. Mayormente, el consejo clínico de la reexposición surge de la ineficiencia de otros antipsicóticos. Los pacientes o los familiares deben dar su consentimiento. La reexposición debe realizarse en el medio hospitalario, con monitoreo hematológico quincenal y luego de la opinión de un especialista en hematología ⁽²⁷⁾.

Se conocen tres mecanismos de reexposición: simple, con litio y con factores estimuladores de colonias de granulocitos ⁽²⁷⁾ (Tabla 4).

Reexposición simple

Consiste en readministrar el fármaco luego de que el paciente se ha recuperado del evento adverso. En Reino Unido e Irlanda, por ejemplo, esta reexposición es considerada un procedimiento *off-label*. Procede cuando se considera que la neutropenia o la leucopenia no están relacionadas con la clozapina, o en los casos de neutropenia o leucopenia leve. Los pacientes que han experimentado agranulocitosis no se consideran candidatos para esta reexposición ⁽¹⁰⁾.

Manu et al. revisaron el resultado de la reexposición a clozapina después de eventos adversos severos. En total, 138 pacientes fueron sometidos a la reexposición a clozapina después de neutropenia (n=112), agranulocitosis (n=15), síndrome neuroléptico maligno (SNM) (n=5), miocarditis (n=4), pericarditis (n=1) y lupus eritematoso (n=1).

La reexposición a clozapina fue exitosa en 78 de 112 pacientes (69,6 %) después de neutropenia, en 3 de 15 (20 %) después de agranulocitosis, en el 100 % (5 casos) después del SNM, en 3 de 4 (75 %) después de miocarditis,

en el único paciente con pericarditis y no tuvo éxito en el caso con lupus inducido por clozapina. Ninguno de los pacientes sometidos a la reexposición murió. En conclusión, se puede considerar una reexposición cuidadosa después de la neutropenia y el SNM, pero no después de agranulocitosis y miocarditis ⁽²⁸⁾.

Reexposición con litio

El litio promueve la liberación de granulocitos de reserva de la médula ósea, regula al alza los factores estimulantes de la granulopoyesis y redistribuye los neutrófilos marginados ⁽²⁵⁾. Por lo tanto, causa un aumento en los recuentos de leucocitos, por el aumento en la producción de granulocitos. Las elevaciones de leucocitos se producen en casi todos los pacientes hematológicamente normales a los que se les ha prescrito litio ⁽¹¹⁾.

Reexposición con factores estimulantes de colonias de granulocitos

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) estimulan la proliferación y diferenciación de las células precursoras mieloides en la médula ósea y mejoran la función de los neutrófilos maduros. Se pueden utilizar para acortar el tiempo de recuperación después de la agranulocitosis y la neutropenia ⁽²⁵⁾.

En promedio, la agranulocitosis causada por clozapina dura entre 12 y 20 días. El tratamiento con G-CSF parece acelerar el proceso de recuperación y acortar este período en, aproximadamente, la mitad del tiempo. Estos agentes generalmente se suspenden después de la recuperación del recuento leucocitario ⁽¹¹⁾.

Myles et al. realizaron una revisión sistemática, identificaron un total de 17 artículos sobre este tipo de reexposición. En total, el 76 % de los casos pudieron continuar con clozapina durante un seguimiento promedio de 12 meses. Los casos de coprescripción de litio tuvieron menores tasas de éxito de la reexposición (60 %), en comparación con los que no recibieron prescripción de litio (81 %). El G-CSF más comúnmente usado fue filgrastim ⁽²⁹⁾.

Los hallazgos de la revisión sistemática de Lally et al. sugieren que los G-CSF a veces pueden usarse de manera segura para brindar soporte al mantenimiento de los recuentos normales de neutrófilos y el uso de clozapina después de la neutropenia. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos para determinar la seguridad de este mecanismo, porque si la agranulocitosis se produce por clozapina mientras es soportada por G-CSF, no existe una terapia de rescate alternativa para promover la granulopoyesis. Setenta y cinco por ciento de los casos pudieron continuar con clozapina gracias al uso de G-CSF ⁽³⁰⁾.

Tabla 4. Modalidades de reexposición a clozapina

Modalidades de reexposición a clozapina	
Reexposición simple	Readministración del fármaco luego de recuperación del evento adverso ⁽¹⁰⁾ . Útil solo en casos de neutropenia o leucopenia leves o no asociadas a clozapina. Agranulocitosis no es candidata para esta reexposición ⁽¹⁰⁾ .
Reexposición con litio	Promueve liberación de granulocitos de reserva de la médula ⁽²⁵⁾ . Aumenta recuento de leucocitos/granulocitos ⁽¹¹⁾ . Útil para aumentar recuento de leucocitos en neutropenia ⁽¹¹⁾ .
Reexposición con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF)	Estimulan proliferación y diferenciación de células precursoras mieloides ⁽²⁵⁾ . Filgrastim: estrategia más común ⁽²⁹⁾ . Acorta tiempo de recuperación después de agranulocitosis y neutropenia ⁽²⁵⁾ .

Farmacovigilancia y seguridad del paciente

Los pacientes tratados con clozapina pueden presentar eventos adversos potencialmente fatales por lo que se requiere una estrecha vigilancia. Todos los profesionales de la salud que manejan a estos pacientes deberían formar parte del servicio de farmacovigilancia o monitoreo de los eventos adversos de clozapina. Este monitoreo ayuda a prevenir resultados fatales ⁽³¹⁾. Debido al riesgo de agranulocitosis, clozapina está disponible solo a través de una distribución restringida, con un monitoreo sistematizado y obligatorio para el recuento absoluto de neutrófilos ⁽³²⁾. Las normativas sobre tal monitoreo difieren entre los países. Los mecanismos en EE. UU. son los más tolerantes en cuanto a los umbrales de los valores sanguíneos. Esto brinda la oportunidad de retomar el medicamento después del episodio de agranulocitosis ⁽²⁾.

En otros países, como Argentina, existen sistemas específicos para el monitoreo continuo por parte de las empresas farmacéuticas que comercializan clozapina, de los valores hematológicos de estos pacientes. En Japón, la clozapina se prescribe solo en instituciones aprobadas bajo el registro denominado Servicio de Monitoreo de Pacientes de Clozapina ⁽³³⁾. En el Reino Unido, el recuento leucocitario se controla semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento, quincenalmente de la semana 18 a la 52, y mensualmente a partir de entonces. En EE. UU. la frecuencia es más estricta, el monitoreo es semanal durante todo el tratamiento ⁽³⁾.

Si bien por un lado clozapina es eficaz y por el otro conlleva el riesgo de eventos adversos severos, un conocimiento adecuado del fármaco, la vigilancia clínica y la intervención rápida pueden reducir drásticamente la morbimortalidad relacionada con su uso ⁽³⁴⁾.

En conclusión, la evidencia actual muestra que clozapina es el antipsicótico más efectivo, pero se reserva para las personas con esquizofrenia que no han respondido adecuadamente a otros dos antipsicóticos. El motivo, fundamentalmente, es el riesgo de presentar eventos adversos que si bien es cierto son infrecuentes, su aparición puede revestir severidad como la agranulocitosis inducida por clozapina. Se conoce que la incidencia de este evento adverso es 0,8 %, el riesgo aumenta con la edad y en mujeres. La fisiopatología se explica por mecanismos tóxicos e inmunogénicos, asimismo, existe la posibilidad de que el paciente que haya presentado agranulocitosis retome el tratamiento con clozapina, sea mediante una reexposición simple, con litio o con factores estimuladores de colonias de granulocitos. Clozapina solo debe distribuirse de manera controlada, con un registro detallado de los pacientes y el monitoreo hematológico correspondiente.

Contribuciones de los autores: El autor Julio Luque participó en la búsqueda bibliográfica, organización de la información, redacción del artículo y conclusiones; y el Dr. Teodoro Oscanoa participó en la revisión de la bibliografía, organización de la información, redacción del artículo, revisión de la redacción y conclusiones.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018; 23(8).
- Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/

- granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25(1): 22-8.
3. Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs*. 1997; 7(2): 139-58.
 4. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf*. 2018; 9(5): 237-56.
 5. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health*. 2017; 20(1): 1-9.
 6. Mukku SSR, Sivakumar PT, Varghese M. Clozapine use in geriatric patients- Challenges. *Asian J Psychiatry*. 2018; 33: 63-7.
 7. Bishara D, Taylor D. Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging*. 2014; 31(1): 11-20.
 8. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs*. 2007; 21(11): 911-36.
 9. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med*. 1993; 329(3): 162-7.
 10. Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry*. 2006; 188: 255-63.
 11. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs*. 2007; 21(1): 25-35.
 12. Zhang J-P, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(2): 183-91.
 13. Combs MD, Perry PJ, Bever KA. N-desmethylclozapine, an insensitive marker of clozapine-induced agranulocytosis and granulocytopenia. *Pharmacotherapy*. 1997; 17(6): 1300-4.
 14. Wiciński M, Węciewicz MM, Miętkiewicz M, Malinowski B, Grzešek E, Klonowska J. Potential mechanisms of hematological adverse drug reactions in patients receiving clozapine in combination with proton pump inhibitors. *J Psychiatr Pract*. 2017; 23(2): 114-20.
 15. Regen F, Herzog I, Hahn E, Ruehl C, Le Bret N, Dettling M, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific in-vitro approach. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017; 316: 10-6.
 16. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 138(2): 101-9.
 17. Inada K, Oshibuchi H, Ishigooka J, Nishimura K. Analysis of clozapine use and safety by using comprehensive national data from the Japanese clozapine patient monitoring service. *J Clin Psychopharmacol*. 2018; 38(4): 302-6.
 18. Steinauer LM, Leung JG, Burkey BW, McGrane IR, Letts V, Goren JL, et al. A retrospective multicenter evaluation of clozapine use in pediatric patients admitted for acute psychiatric hospitalization. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018; 28(9): 615-9.
 19. Tunsirimas N, Pariwatcharakul P, Choovanichvong S, Ratta-Apha W. Clozapine-induced agranulocytosis and leukopenia: incidence, associated factors, and rate of hematologic adverse-effects monitoring in psychiatric out-patient services in Thailand. *Asian J Psychiatry*. 2019; 41: 13-6.
 20. Law A, Croucher M. Prescribing trends and safety of clozapine in an older persons mental health population. *Int Psychogeriatr*. 2019; 1-7.
 21. Hollingworth SA, Winckel K, Saiepour N, Wheeler AJ, Myles N, Siskind D. Clozapine-related neutropenia, myocarditis and cardiomyopathy adverse event reports in Australia 1993-2014. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(7): 1915-21.
 22. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2019; 1-12.
 23. Numata S, Umehara H, Ohmori T, Hashimoto R. Clozapine pharmacogenetic studies in schizophrenia: efficacy and agranulocytosis. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1049.
 24. De With SAJ, Pulit SL, Staal WG, Kahn RS, Ophoff RA. More than 25 years of genetic studies of clozapine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenomics J*. 2017; 17(4): 304-11.
 25. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine rechallenge after major adverse effects: clinical guidelines based on 259 cases. *Am J Ther*. 2018; 25(2): e218-23.
 26. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided?. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(6): 603-13.
 27. Simon L, Cazard F. Clozapine rechallenge after neutropenia in resistant schizophrenia: a review. *Encephale*. 2016; 42(4): 346-53.
 28. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res*. 2012; 134(2-3): 180-6.
 29. Myles N, Myles H, Clark SR, Bird R, Siskind D. Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: a systematic review of the literature and clinical recommendations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017; 51(10): 980-9.
 30. Lally J, Malik S, Krivoy A, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor in clozapine rechallenge: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; 37(5): 600-4.
 31. Winckel K, Siskind D. Clozapine in primary care. *Aust Prescr*. 2017; 40(6): 231-6.
 32. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016; 10(3): 163-77.
 33. Inada K, Ishigooka J, Niho R. Clozapine. *Jpn J Clin Med*. 2013; 71(4): 678-83.
 34. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, et al. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 1995-2003.

Correspondencia:

Julio César Luque Espino


Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, La Molina, Lima, Perú.

Teléfono: 3652300

Correo electrónico: jluquee@usmp.pe

Recibido: 28 de mayo de 2019.
Evaluado: 06 de julio de 2019.
Aprobado: 01 de agosto de 2019.

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Julio César Luque Espino  <https://orcid.org/0000-0001-8868-2883>

Teodoro Julio Oscanoa Espinoza  <https://orcid.org/0000-0001-9379-4767>