

Recomendaciones en el uso de clozapina durante la pandemia de coronavirus (COVID-19)

Introducción

La clozapina es un antipsicótico indicado en pacientes diagnosticados de esquizofrenia resistente al tratamiento y en pacientes con esquizofrenia que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo los antipsicóticos atípicos. También está indicada en pacientes con trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar (1).

A pesar de su eficacia, el uso de la clozapina está asociado con efectos secundarios significativos y requiere un control estrecho, debido a sus efectos secundarios hematológicos. El más común (un 2,7 % de los pacientes [2]) es la neutropenia, que puede ser un indicador de riesgo de agranulocitosis potencialmente mortal (visto en un 0,8 % de los pacientes). Por esta razón, la monitorización de los leucocitos (incluyendo el recuento absoluto de neutrófilos) es obligatoria. Más del 80 % de los casos de agranulocitosis ocurren en las primeras 18 semanas de tratamiento. Al final del primer año de tratamiento, el riesgo de la agranulocitosis es comparable a la de otros antipsicóticos (3).

La ficha técnica de la clozapina establece cómo se tiene que hacer la monitorización (1):

Recuento de leucocitos	Recuento absoluto neutrófilos	Acción
$\geq 3.500/\text{mm}^3$	$\geq 2.000/\text{mm}^3$	Continuar el tratamiento
Entre ≥ 3.000 y $< 3.500/\text{mm}^3$	Entre ≥ 1.500 y $< 2.000/\text{mm}^3$	Continuar el tratamiento, control 2 veces por semana hasta que el recuento se estabilice o aumente
$< 3.000/\text{mm}^3$	$< 1.500/\text{mm}^3$	Se tiene que interrumpir inmediatamente el tratamiento y se tiene que hacer control diario hasta que se resuelva la alteración. No se tiene que re-exponer al paciente al tratamiento

Los apartados que vamos a considerar a partir de aquí tienen que ver con una serie de hallazgos clínicos que pueden disminuir los riesgos derivados del uso de clozapina en la actual pandemia por COVID-19.

Efecto de la infección COVID-19 en el recuento de glóbulos blancos (RGB)

Los datos actuales sugieren que la infección por COVID-19 produce un RGB reducido en algunos pacientes (un 9–45 % de ellos tienen un RGB $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$) (4–8). Un 33–83 % de los pacientes presenta linfocitopenia (linfocitos $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$) (4–9). Los descensos más pronunciados se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. No obstante, cabe destacar que los estudios revelan que los neutrófilos suelen estar en el rango normal (mediana $3,0 - 5,0 \times 10^9/\text{L}$) (4,7) o elevado ($> 6,3 \times 10^9/\text{L}$, 38 % de pacientes en un estudio [8]).

Clozapina e infección por COVID-19

El RGB comprende medidas de linfocitos, neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos, entre otros. Sin embargo, los efectos adversos de la clozapina en los parámetros hematológicos están relacionados con los neutrófilos, no con otros glóbulos blancos (aparte de la eosinofilia, que es en gran medida benigna). Es posible que los recuentos de neutrófilos de $0,5 - 1,5 \times 10^9/L$ (definidos como neutropenia de leve a moderada) no estén asociados con un riesgo significativamente mayor de infección (10), pero son importantes en pacientes con clozapina, ya que pueden presagiar agranulocitosis.

La agranulocitosis se define como un recuento de neutrófilos de $<0,5 \times 10^9/L$ y la tasa de letalidad es de entre un 2 y un 4 % (11).

Por otro lado, y en el contexto de la crisis sanitaria actual por la pandemia de COVID-19, es necesario reducir la circulación de personas y el desplazamiento y afluencia de pacientes a los centros sanitarios para minimizar el riesgo de contagios, especialmente en pacientes frágiles y con riesgo más elevado en caso de infección.

La interrupción abrupta del tratamiento con Clozapina conlleva un riesgo significativo de recaída o exacerbación de la enfermedad, por lo que se debe tratar de evitar (12).

Los síntomas más frecuentes de infección por COVID-19 son fiebre, tos, mialgia, astenia y dificultad para respirar. Los síntomas de sepsis neutropénica incluyen fiebre, síntomas gripales, y malestar general. La superposición entre los síntomas de estas dos afecciones requiere un diagnóstico diferencial rápido.

Parece probable que los pacientes con infección por COVID-19 tengan un RGB bajo. Esto se debe en gran medida a la reducción de linfocitos. Como los parámetros de monitorización para la clozapina incluyen un RGB total, una reducción del RGB puede llevar al clínico a tomar la decisión de suspender el tratamiento.

Sin embargo, el propósito de interrumpir el tratamiento con clozapina es proteger a los pacientes de la neutropenia y de la agranulocitosis. Por lo tanto, en el contexto de una infección por COVID-19, si un paciente tratado con clozapina presenta un recuento bajo de glóbulos blancos, en presencia de un nivel de neutrófilos normal, se debería considerar la continuación del tratamiento con clozapina.

Así mismo, el documento oficial del Ministerio de Sanidad, actualizado a 30 de Marzo de 2020, dice que los test diagnósticos pueden quedar reservados también para personas especialmente vulnerables o para residentes en instituciones cerradas que presenten un cuadro clínico de infección respiratoria aguda independientemente de su gravedad, tras la valoración clínica individualizada.

Recomendaciones sobre la monitorización del tratamiento con clozapina en pacientes con infección por COVID-19

Teniendo en cuenta los conocimientos publicados sobre la relación entre la infección por COVID-19 y el uso de clozapina, nuestras recomendaciones son las siguientes:

1) Dado que las reacciones adversas hematológicas de la clozapina están relacionadas con la neutropenia, en pacientes con confirmación o sospecha de infección por COVID-19 habría que considerar especialmente la medida del recuento de neutrófilos en la monitorización del tratamiento con clozapina, independientemente del recuento total de leucocitos (13):

¿Qué hacer en pacientes con antecedentes de discrasia?:

- Si los neutrófilos $>2.000/\text{mm}^3$, y disminución en el recuento de células blancas: *continuar el tratamiento con los controles normales.*
- Si los neutrófilos $<2.000/\text{mm}^3$: *suspender clozapina y monitorizar 2 veces a la semana* hasta que los neutrófilos superen la cifra de $2.000/\text{mm}^3$.

¿Qué hacer en pacientes que se monitorizan semanalmente, o mensualmente?:

- Si los neutrófilos $>2.000/\text{mm}^3$, y se detecta una disminución en el recuento de células blancas: *continuar tratamiento y monitorizar de forma habitual.*
- Si los neutrófilos $1.500-2.000/\text{mm}^3$, y se detecta una disminución en el recuento de células blancas: *continuar tratamiento y monitorizar 2 veces a la semana hasta que los neutrófilos superen la cifra de $2.000/\text{mm}^3$.*
- Si los neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$: *suspender clozapina, y monitorizar dos veces a la semana, y continuar tratamiento cuando los neutrófilos sean $>1.500/\text{mm}^3$ dos veces seguidas.*

2) Así mismo, mientras dure la crisis del COVID-19, se recomienda valorar de forma individualizada la frecuencia de los controles hematológicos en pacientes estables y con recuentos absolutos de neutrófilos adecuados. Pudiendo sugerir un mayor intervalo de tiempo para realizar los controles en pacientes que cumplan los siguientes requisitos (12):

- a) Tratamiento con clozapina > 1 año
- b) No haber presentado nunca neutrófilos $< 2000/\mu\text{L}$ (o $< 1500/\mu\text{L}$ con historial de neutropenia étnica benigna)
- c) No tener un acceso seguro o práctico a las pruebas hematológicas.

3) Teniendo en cuenta la superposición de síntomas comentados anteriormente, y con objeto de no tener que retirar el tratamiento, si no es estrictamente necesario, se recomienda realizar el test diagnóstico en pacientes en tratamiento con clozapina y que presenten síntomas propios de infección por COVID-19, aún sin haber llegado a padecer insuficiencia respiratoria.

Conclusiones

El recuento de neutrófilos es el criterio fundamental a considerar especialmente en la monitorización del tratamiento con clozapina durante la pandemia por COVID-19

Se recomienda la realización de un control hematológico (glóbulos blancos, un recuento absoluto de neutrófilos), y la determinación de la concentración plasmática de clozapina a todos los pacientes con síntomas de COVID-19 en tratamiento con clozapina.

Se recomienda hacer una discriminación positiva en el uso del test diagnóstico COVID-19 en personas en tratamiento con clozapina que presenten fiebre, un cuadro agudo respiratorio o cualquier otro síntoma que haga sospechar esta infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Ficha técnica o resumen de las características del producto Nemea®. [Consultado 22/10/2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83968/FT_83968.html.pdf
2. Taylor DM, Young AH, Barnes TRE. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition. Vol. 13, Wiley Blackwell. 2018. 1–854.
3. Schulte PFJ. Risk of Clozapine-Associated Agranulocytosis and Mandatory White Blood Cell Monitoring. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2006;40(4):683–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1G396>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;

**AGC Psiquiatría y Salud Mental
CSM Villaverde**

5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020;
8. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2020;
10. Meyer N, Gee S, Whiskey E, Taylor D, Mijovic A, Gaughran F, et al. Optimizing Outcomes in Clozapine Rechallenge Following Neutropenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. 2015 Nov 25 [cited 2018 Jan 31];76(11):e1410–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646037>
11. Zaponex Product Characteristics [Internet]. [cited 2020 Mar 24]. Available from: www.ztas.co.uk
12. Siskind et Al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *Psychopharmacology for the Clinician*. Published online on April 3, 2020; subject to revision
13. NHS Foundation. Clozapine and blood dyscrasias in patients with coronavirus (COVID-19). Written By: Dr Siobhan Gee Approved by: Professor David Taylor March 25th 2020. Disponible en: https://www.ncl-mon.nhs.uk/wp-content/uploads/Guidelines/0_covid19_clozapine.pdf