

EDITORIAL

Modernización del uso de la clozapina en Venezuela.

La clozapina (CLZ), es un fármaco anti-psicótico (AP), atípico, sintetizado en 1958, y relacionado químicamente con algunos antidepresivos tricíclicos y con la clorpromazina. Se considera atípico, por su baja propensión a inducir efectos adversos (EAs) motores, y fue introducido para su uso en Europa a comienzos de 1970. Sin embargo, en 1975 el Sistema Finlandés de farmacovigilancia, atribuyó la muerte de 8 sujetos a agranulocitosis asociada a la CLZ, por lo cual su uso fue restringido. En 1988 Kane y col.¹, demostraron la superioridad de la CLZ en comparación con otros APs, en un trascendente ensayo clínico aleatorizado en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento¹.

A partir de los años 90s, se autorizó el uso de la CLZ solo en la esquizofrenia, en la ideación suicida asociada a la esquizofrenia y al trastorno esquizoafectivo. Sin embargo, continuó restringida debido a la intensa monitorización hematológica requerida, y a los numerosos EAs que se fueron identificando progresivamente (ver adelante). En conjunto, la CLZ, fue considerada un fármaco de uso ocasional y relativamente relegada por las instituciones psiquiátricas en todo el mundo¹.

A mediados de los años 90, comenzó entonces una nueva etapa en la historia de la CLZ. Por una parte, la comprensión de su farmacocinética ha permitido entender mejor sus complejos EAs, y por otro lado, su uso aunque no aprobado oficialmente, en diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos, ha demostrado tal efectividad tal, que ha llevado a que se acuñe la expresión “La Modernización de la Clozapina”¹. En la actualidad, la CLZ también se utiliza de manera no aprobada, en casos severos de trastorno

bipolar, ansiedad generalizada, trastornos del neurodesarrollo, trastornos de conducta asociados con demencia, personalidad límite, en psicosis asociadas con el abuso de sustancias y a la enfermedad de Parkinson, y en la discinesia tardía^{1,2}.

Los expertos en el uso de la CLZ, recomiendan enfáticamente, que se establezcan “Clínicas de CLZ”, como una sección de los departamentos de psiquiatría clínica, donde un personal especialmente entrenado, atienda pacientes tratados con el fármaco, y donde se cuantifiquen sus niveles séricos y los de su metabolito principal. Recientemente comprobamos que, de los países de la América Latina, sólo Chile cuenta con tal servicio.² Tenemos entonces, a nuestra disposición, un medicamento altamente efectivo, pero con un rango de seguridad muy estrecho, pues sus EAs están directamente relacionados con su concentración sanguínea. El llamado Índice Terapéutico de un fármaco, resulta de dividir la concentración plasmática por encima de la cual hay riesgo de toxicidad, entre la concentración efectiva mínima. La CLZ tiene el Índice Terapéutico más bajo entre todos los APs de uso en la actualidad, (600/350 ng/mL = 1.7)³.

Los EAs asociados a la CLZ pueden organizarse cronológicamente. A corto plazo (1-4 meses de su inicio), pueden ocurrir neumonía, miocarditis, neutropenia, fiebre inexplicable, hipotensión, síncope, eosinofilia con síntomas sistémicos, hepatitis y pancreatitis. A mediano y largo plazo (> 4 meses) pueden presentarse hipomotilidad gastrointestinal (HMGI), síndrome metabólico, priapismo y cáncer hematológico y no hematológico. En cualquier momento del tratamiento, pueden ocurrir HMGI, neutropenia y disminución del

umbral convulsivo. Actualmente, se discute en cuáles condiciones se puede reintroducir la CLZ una vez resueltos los EAs^{1,3,4}.

La CLZ es metabolizada principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2).

Un importante hallazgo, de nuestro grupo de investigación liderizado por el Dr. José de León, en la Universidad de Kentucky, fue que los sujetos de origen asiático, tienden a presentar un metabolismo lento del fármaco, en contraste con sujetos de grupos étnicos afro-americanos o caucásicos, quienes presentan un metabolismo promedio o rápido.^{3,4} En la práctica, esto se traduce en que los pacientes con ancestros asiáticos, remotos o cercanos, que comprenden un porcentaje significativo de la población andina venezolana y de otros países de la América Latina, deben ser tratados con dosis relativamente bajas de CLZ. En conjunto, hemos identificado 6 grupos étnicos en la población mundial que requieren dosis distintas de CLZ. A todo esto, se suma que numerosos fármacos inducen o inhiben el metabolismo de la CLZ, mediante el citocromo P450 1A2, y que la obesidad y la inflamación lo inhiben.^{3,4}

En Venezuela, los centros asistenciales públicos o privados, en Venezuela carecen de recursos para monitorear los niveles sanguíneos de la CLZ, por lo que los psiquiatras venezolanos, debemos optimizar la evaluación clínica y la tecnología disponible, para prevenir, diagnosticar y tratar precozmente los EAs que pueda causar este medicamento. Los expertos han recomendado disminuir la frecuencia de la monitorización hematológica durante el tratamiento.

La CLZ es subutilizada en psiquiatría y neurología en Venezuela, hecho que contrasta con que hasta el año 2024, en América del Sur, nuestro país poseía el mayor número de publicaciones científicas rigurosas sobre los EAs del fármaco en América del Sur⁵. En consecuencia, nuestro grupo de investigación en Mérida, Venezuela, y en Querétaro, México, está realizando un programa de optimización en la educación científica, por parte del personal dedicado al cuidado de la Salud Mental en ambos países.

Con el presente Editorial, deseamos estimular el interés científico de psiquiatras y neurólogos venezolanos sobre el tema. Por ejemplo, recientemente, solicitamos por vía electrónica a 401 psiquiatras del país, su opinión sobre el uso de la CLZ, sus EAs, y la necesidad de crear una guía de uso, acorde a las condiciones locales. La participación fue muy baja, puesto que solo 78 (19,45%) doctores respondieron a la convocatoria. Una mayor participación de nuestros médicos en este y otro tipo de estudios, redundará en beneficio de pacientes con enfermedades mentales y neurológicas severas.

Trino Baptista:
0000-0001-6839-4614

Antonio Guizar:
0009-0005-0661-0576

Fundación AMOR y Clínica NeuroOrigen, Querétaro, México y Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

REFERENCES

1. **Leung JG, de Leon J, Frye MA, Singh B, Cotes RO, McElroy SL.** The modernization of clozapine: a recapitulation of the past in the United States and the view forward. *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42: 565–580. *doi.org/10.1097/JCP.0000000000001606*.
2. **Baptista T, Motuca M, Serrano A, Perez Lo Presti A, Fernandez-Arana A, Olmos I, Pabon A, Yepez JGA, Alejo Galarza GJ, Rivera Ramirez NM, Elkis H, Sanz EJ, De Las Cuevas C, de Leon J.** An expert review of clozapine in Latin American countries: use, monitoring, and pharmacovigilance. *Schizophr Res* 2024; 268: 60-65. *doi: 10.1016/j.schres.2023.10.025*.
3. **de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al.** An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry* 2022 ;55: 73-86. *doi.org/10.1055/a-1625-6388*.
4. **de Leon J, Baptista T, Motuca M, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De Las Cuevas C.** Promoting safer clozapine dosing in the Americas. *Braz J Psychiatry.* 2022; 44:363-365. *doi: 10.47626/1516-4446-2021-0041*.
5. **Baptista T, Serrano A, Presti APL, Fernandez-Arana A, Elkis H, Motuca M, Olmos I, Schoretsanitis G.** Clozapine safety monitoring and related research in psychiatry and neurology in South America: A scoping review. *Schizophr Res* 2024; 268: 29-33. *doi: 10.1016/j.schres.2023.07.029*.

Modernizing the use of clozapine in Venezuela.

Abstract. Until few years ago, clozapine (CLZ) was scarcely used in psychiatric patients in Venezuela, even when it was an effective antipsychotic drug in severe mental disorders. This was mainly due to the severe adverse effects (AEs) sometimes occurring during CLZ treatment, and unpredictable drug availability. Even though Venezuela leads South American countries in the number of high-quality published studies about the drug's AEs, local clinicians are still reluctant to its use. Recent knowledge in CLZ pharmacokinetics allows a safer administration. Our research group has promoted an education program about CLZ use in Venezuela, but few colleagues' have answered our request. We hope this Editorial will improve this attitude, which may lead to improving life quality in psychiatric and neurological patients with severe disorders.