

CURSOS

CURSO TEÓRICO PRÁCTICO

*CLOZAPINA. SU DISPENSACIÓN
Y FARMACOVIGILANCIA.*

Fascículo I: Esquizofrenia. Bases del tratamiento farmacológico.
Clozapina.



**EQUIPO DE
PRODUCCIÓN:**

Farm. Ana María González
Farm. Silvina Fontana
Farm. María Rosa Pagani

COLABORADORES:

Farm. Marcos Araya
Farm. Laura Bugna
Farm. Alicia Coassolo
Farm. María Inés Hischer

Curso a Distancia

Destinatarios

Farmacéuticos

Objetivos

- Describir las principales características de la esquizofrenia y de los medicamentos antipsicóticos.
- Aplicar la información de la ficha farmacoterapéutica de *clozapina* en su dispensación.
- Comprender la importancia de la aplicación y el alcance del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de *clozapina*.
- Desarrollar un rol activo en el marco del Programa.

Temario

- Esquizofrenia. Breve descripción de la patología.
- Bases del tratamiento farmacológico. Fármacos antipsicóticos.
- *Clozapina*.
- Farmacovigilancia. Programa de Farmacovigilancia Intensiva de *clozapina*.
- Rol del farmacéutico en la dispensación de *clozapina*.

Carga horaria

40 horas cátedra.

Organización del curso

En fascículos. En ellos, el usuario encontrará:

- **Desarrollo teórico de los contenidos**
- **Ficha de información farmacoterapéutica de clozapina**
- **Ficha de información al paciente**
- **Ejercicios de aplicación:** Para su resolución cada profesional cuenta con la información contenida en el curso y la experiencia de su práctica profesional. Los ejercicios una vez resueltos deberán enviarse al Departamento de Actualización Profesional (DAP) del Colegio de Farmacéuticos de la Prov. de Santa Fe, 1º C.
- **Evaluación final:** En el curso se ha previsto una evaluación integradora a distancia que el usuario deberá cumplimentar y remitir al DAP.

Certificación del curso

Luego de la aprobación de los ejercicios de aplicación y de la evaluación final, el farmacéutico recibirá la certificación correspondiente.

INTRODUCCIÓN

La **esquizofrenia** es una enfermedad mental crónica, con un curso y una evolución variables. A menudo es discapacitante, dado que tiene consecuencias devastadoras sobre varios aspectos vitales, y presenta alto riesgo de mortalidad por suicidio y otras causas. Sin embargo, hoy en día, el desarrollo de nuevos medicamentos e intervenciones psicosociales permiten que un porcentaje elevado de pacientes esquizofrénicos puedan recuperarse, llevar una "vida normal" e integrarse en la sociedad.

Los **antipsicóticos** son un pilar fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia. Su uso comenzó en la década de 1950 a partir del desarrollo de los llamados "antipsicóticos típicos, clásicos o convencionales" (haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina), cuya eficacia se ha demostrado especialmente en el control de los síntomas positivos de la enfermedad; pero su utilidad es limitada por una elevada incidencia de efectos secundarios, eficacia insuficiente frente a los síntomas negativos y falta de respuesta en determinados pacientes. En los años noventa empezaron a utilizarse los antipsicóticos llamados atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona) debido a que no producen los "típicos" síntomas extrapiramidales de los antipsicóticos clásicos.

El primer antipsicótico atípico fue la **clozapina**, su uso clínico ya había comenzado en la década del setenta pero fue suspendido debido a muertes provocadas por graves efectos de leucopenia y agranulocitosis. A fines de la década del ochenta fue aprobada su utilización pero bajo estrictas medidas preventivas que incluyeron monitoreo hematológico durante el tratamiento, y un Programa de Farmacovigilancia Intensiva, vigentes al día de hoy.

Los dos problemas relacionados con medicamentos que más comúnmente se observan en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia son: los de seguridad, por la gravedad de las reacciones adversas, y los de cumplimiento o falta de adherencia al tratamiento. Para prevenir dichas situaciones es importante educar a los pacientes y sus familiares y aplicar una metodología de comunicación que facilite la comprensión de aquellos aspectos más relevantes en relación con la enfermedad y el tratamiento. El **farmacéutico** tiene un rol fundamental como profesional sanitario en estas tareas y en la detección, prevención y resolución de los problemas relacionados con medicamentos.

El propósito de este curso es brindar al farmacéutico, herramientas científicas, legales y técnicas para la dispensación activa de clozapina y las tareas de farmacovigilancia a llevar a cabo, en el marco de la **Atención Farmacéutica**.

Fascículo 1: Esquizofrenia. Bases del tratamiento farmacológico. Clozapina.

Al finalizar este fascículo, el alumno será capaz de:

- Describir las principales características de la esquizofrenia y de los medicamentos antipsicóticos.
- Aplicar la información de la ficha farmacoterapéutica de clozapina en su dispensación.

Las siguientes preguntas son una guía acerca de la información que posee el fascículo e intentan, además, inducir a una reflexión sobre las posibilidades de aplicación de su contenido en la práctica de la Atención Farmacéutica.

- ¿Qué es la esquizofrenia?
- ¿Qué características tiene la enfermedad?
- ¿Se cura?
- ¿En qué se diferencian los antipsicóticos típicos de los atípicos?
- ¿Todos los antipsicóticos tienen el mismo mecanismo de acción y efectos adversos?
- ¿La remisión de los síntomas es inmediata luego de la administración de un antipsicótico?
- Si el paciente se encuentra en la etapa aguda de la enfermedad y es reticente a la administración del medicamento por vía oral, ¿existe alguna otra alternativa para facilitar el cumplimiento del tratamiento?
- ¿Cuáles son las precauciones a tener en cuenta en el tratamiento de la esquizofrenia en los ancianos?
- ¿Es recomendable que una persona con esquizofrenia y, además, con problemas de obesidad, diabetes y cardiovasculares utilice como medicación de primera línea terapéutica un antipsicótico atípico?
- ¿Cuándo está indicado la administración de clozapina a un paciente con esquizofrenia?
- Un paciente con neutropenia ¿puede usar clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia?
- ¿Qué consecuencias puede tener el consumo de café y el hábito tabáquico en la persona que se administra clozapina?

Algunas de las preguntas pueden ser respondidas con este fascículo, otras son ejemplos de situaciones problemáticas que se pueden presentar en el trabajo cotidiano de la farmacia, las cuales requieren para su resolución, el conocimiento de información actualizada como la que se intenta brindar en este curso.

ESQUIZOFRENIA

• Breve descripción

La **esquizofrenia** es un trastorno psicótico¹. Se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad. Según estudios con técnicas de neuroimagen no se trataría de una enfermedad provocada por alteraciones progresivas, de hecho, al cabo de muchos años, la enfermedad tiende a estabilizarse.

Afecta con la misma frecuencia a ambos sexos, suele presentarse en la adolescencia o en la adultez temprana y puede evolucionar de manera muy diversa en el curso de una o dos décadas. El primer brote esquizofrénico ocurre, generalmente, entre los 17 y los 30 años de edad, en los hombres y entre los 20 y los 40 años, en las mujeres.

Las encuestas epidemiológicas han identificado varios **factores de riesgo** de esta enfermedad, entre los que se incluyen: la susceptibilidad genética², las lesiones en los comienzos del desarrollo, haber nacido en meses de invierno y de padres añosos. También se vincula con complicaciones gestacionales y perinatales, incluidas las incompatibilidades del factor Rh, la hipoxia fetal, la exposición prenatal al virus de la influenza durante el segundo trimestre y las deficiencias nutricionales en la fase prenatal.

Los **signos y síntomas** de la esquizofrenia no son patognomónicos, por ese motivo, en ocasiones resulta difícil su diagnóstico. Afecta múltiples funciones mentales, lo que ocasiona diversas alteraciones como por ejemplo: la percepción (alucinaciones), la ideación y el juicio de la realidad (ideas delirantes), los procesos de asociación del pensamiento (pérdida de la idea directriz), los sentimientos (aplanamiento afectivo), la conducta (catatonía³, conducta desorganizada), la atención, la concentración, la motivación (abulia, alteración en la intencionalidad, planeamiento de los actos) y el juicio.

Esta enfermedad provoca en el enfermo la pérdida del contacto con la realidad, lo que origina problemas a la hora de distinguir entre lo real y lo fantástico, y dificulta el pensamiento lógico, el dominio de las emociones y la capacidad para relacionarse con los demás. Si bien, todos los seres humanos pueden experimentar alucinaciones perceptivas, las personas con esquizofrenia no pueden corregir ese error, es decir, no lo reconocen como una alucinación, sino que lo interpretan como un suceso. Además, tienen dificultad para integrar sus sentimientos con sus pensamientos. Las facultades como la memoria inmediata, la voluntad, la iniciativa y el poder de concentración son seriamente dañadas, lo que conduce a la pérdida del rol social y la ruptura de sus relaciones personales.

Los síntomas de la esquizofrenia se clasifican en dos categorías principales: síntomas positivos y síntomas negativos. Esta calificación no significa que sean "buenos" o "malos".

¹ Los trastornos psicóticos incluyen: la esquizofrenia, la fase maníaca de la enfermedad bipolar (manícodepresiva), las enfermedades psicóticas idiopáticas agudas y otros trastornos caracterizados por agitación intensa.

² El riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor si se tiene un familiar con el trastorno, especialmente si es de primer grado (si los padres tienen la enfermedad, el peligro de transmitirla a sus hijos es del 40%), o si hay más de un miembro de la familia afectado.

³ Grupo amplio de anomalías motoras, que consiste en una hipoactividad o hiperactividad extremas.

► **Síntomas positivos:** consisten en actitudes del paciente en respuesta a las perturbaciones que experimenta. Se consideran como una distorsión o exageración de funciones psicológicas normales; por ejemplo los delirios, las alucinaciones y las conductas extravagantes.

En la fase aguda de la enfermedad, el paciente ve, oye, huele o siente cosas que no existen.

► **Síntomas negativos:** también denominados deficitarios, consisten en la pérdida de ciertas capacidades tales como una disminución de funciones que están relacionadas con la esfera afectiva; entre ellas se encuentran: la restricción de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), la disminución de la productividad del pensamiento y el discurso (alogia⁴), la anhedonia⁵, la falta de sociabilidad y la abulia.

A su vez, los síntomas negativos suelen ser clasificados como: **primarios y secundarios**. Los primarios representan la sintomatología negativa derivada del mismo proceso patológico de la esquizofrenia. Los secundarios son aquéllos que aparecen como consecuencia de síntomas positivos, de efectos adversos de los antipsicóticos, de depresión o de aislamiento social y falta de estimulación ambiental debido a internaciones repetidas y prolongadas.

Estos síntomas son difíciles de tratar y responden menos a la terapia farmacológica, en comparación con los síntomas positivos. Además son más destructivos ya que dejan al paciente "inerte" y desmotivado.

Actualmente se reconoce otra categoría de síntomas, los cognitivos/neuropsicológicos. Antes se los incluía dentro de los síntomas positivos.

► **Síntomas cognitivos/neuropsicológicos:** incluye el discurso y la conducta desorganizados y las dificultades atencionales. Se producen fallas en el juicio de la realidad (se interpretan de una manera errónea y no corregible).

Se estima que el 75% de los pacientes esquizofrénicos presenta alguna disfunción cognitiva. Los déficits cognitivos pueden precipitar síntomas positivos y negativos, son relativamente estables a lo largo del tiempo, persisten luego de la remisión de los síntomas positivos, y se relacionan con los síntomas negativos. Las alteraciones cognitivas pueden ser también, primarias o secundarias, por ejemplo, al tratamiento farmacológico.

Algunos autores proponen otros dos grupos de síntomas: los agresivos/hostiles y los depresivos/ansiosos.

Existen 4 **subtipos** principales de esquizofrenia, según la American Psychiatric Association (2002); ellos son:

- **Paranoide.** Son prominentes los delirios o las alucinaciones auditivas.
- **Desorganizado.** Predominan el discurso y la conducta desorganizados y el afecto aplanado.

⁴ Imposibilidad de hablar.

⁵ Incapacidad para experimentar placer en actos normalmente placenteros.

nado o inapropiado.

- ▶ **Residual.** Hay ausencia de síntomas positivos prominentes; no obstante, existe evidencia continua de alteración (se manifiestan, por ejemplo, síntomas negativos o síntomas positivos pero en forma atenuada).
- ▶ **Indiferenciado.** Es una categoría inespecífica que se utiliza cuando no predomina ninguno de los rasgos de los otros subtipos.

Muchos pacientes tienen síntomas de varios subtipos. A pesar de que el pronóstico y las implicancias terapéuticas de estos subtipos son variables, el subtipo desorganizado tiende a ser el más severo, y el paranoide el de mejor pronóstico.

El **curso** de la esquizofrenia se caracteriza por tres fases:

- 1- **Fase aguda:** el paciente exhibe síntomas psicóticos severos, como delirios y/o alucinaciones, pensamiento severamente desorganizado y, habitualmente, es incapaz de cuidar de sí mismo de manera adecuada. A menudo, también se intensifican los síntomas negativos.
- 2- **Fase de estabilización:** los síntomas agudos disminuyen en severidad.
- 3- **Fase estable:** los síntomas son relativamente estables y, si están presentes, casi siempre son menos severos que en la fase aguda. Algunos pacientes pueden estar asintomáticos y otros manifestar síntomas no psicóticos como tensión, ansiedad, depresión o insomnio.

Como ya se mencionó anteriormente, el curso de la esquizofrenia es variable; hay individuos que no tienen más que un episodio agudo, pero la mayoría presenta exacerbaciones a lo largo del tiempo. Si no se efectúa un tratamiento de mantenimiento, entre un 40 y 60 % de los pacientes recae en el año posterior a la recuperación del episodio psicótico agudo inicial. Aproximadamente el 80% de los pacientes con esquizofrenia sufre recaídas en los primeros 5 años de tratamiento, en gran parte, producidas por el abandono de la medicación. Estas personas no tienen conciencia de su enfermedad, por lo que el incumplimiento terapéutico es un problema añadido.

En general, el **pronóstico** no depende de la intensidad de los síntomas, sino de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. A veces se observa remisión permanente sin recidiva del trastorno. Existen factores que influyen en la evolución de esta patología; algunos no son modificables como el género y la edad (según algunos autores, la mejor evolución se asocia, en general, con el género femenino y la edad avanzada) y otros sí lo son, como la rapidez con la que se inicie el tratamiento, la adherencia al mismo, la falta de eficacia de algún antipsicótico en particular, el abuso de drogas y los estresores psicosociales. Es de destacar que una mala evolución se acompaña de un mayor riesgo social y una peor calidad de vida.

La **patología** de la esquizofrenia no es focal. Las anormalidades del cerebro que se han identificado, usando técnicas que van desde la neuropatología a las técnicas de neuroimágenes, han implicado múltiples áreas: corteza frontal y temporal, tálamo, hipocampo, ganglios ba-

sales y cerebelo. Todo esto sumado a la ausencia de un marcador histológico, sugeriría que puede haber alteraciones en los circuitos neuronales y en los neurotransmisores y, por lo tanto, sería una **enfermedad de la conectividad neuronal**.

La esquizofrenia se consideraba un trastorno secundario a una hiperdopaminergia mesolímbica. Hoy en día, la disfunción de la interacción entre glutamato y dopamina, junto con la modulación de otros sistemas de neurotransmisión (serotoninérgico, colinérgico, GABAérgico, entre otros) parece ser una explicación más plausible de sus características etiopatológicas, su cronología y la respuesta a los medicamentos.

La **atención sanitaria** del paciente con esquizofrenia involucra múltiples esfuerzos y hace necesario un trabajo interdisciplinario para lograr:

- ▶ disminuir la frecuencia, duración y severidad de los episodios agudos,
- ▶ mejorar el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida de la persona afectada,
- ▶ sostener la mejoría en el tiempo,
- ▶ reducir la morbilidad y mortalidad.

Es necesario tener en cuenta que estos pacientes requieren, generalmente, atención continua a lo largo de toda su vida.

BASES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La medicación es una parte esencial del tratamiento de la esquizofrenia y los antipsicóticos, como ya se mencionó, un pilar fundamental.

Los **objetivos** y las **estrategias** del tratamiento con medicamentos varían de acuerdo con la fase y severidad de la enfermedad, y apuntan a reducir lo más posible los síntomas positivos y negativos, mientras se procura acompañar a esa mejoría con algún grado de disminución en los otros dominios sintomáticos. Conjuntamente, se deben llevar a cabo medidas educativas y psicoterapéuticas para mejorar y mantener el desempeño social de estos pacientes.

● Fármacos antipsicóticos

Estos fármacos se clasifican en "típicos" y "atípicos" (Tabla N° 1), según la diferente capacidad que tienen de producir parkinsonismo farmacológico. En el Anexo, página 31, se presenta una clasificación más detallada, de los antipsicóticos.

Los "**antipsicóticos típicos**", clásicos o convencionales, se denominaban anteriormente *tranquilizantes mayores o neurolépticos*. El término tranquilizante mayor no es una denominación correcta, puesto que la sedación suele ser un efecto secundario y no el efecto terapéutico principal. De modo similar, el término neuroléptico hace referencia a los efectos secundarios neurológicos característicos de los antipsicóticos "clásicos", como son los efectos extrapiramidales (EEP). Estos efectos provocan los siguientes síntomas: reacciones distónicas⁶

⁶Toda perturbación del tono de un músculo.

agudas, síndrome parkinsoniano⁷, acatisia⁸, síndrome neuroléptico maligno y discinesia⁹ tardía. No todas las drogas de este grupo producen con la misma intensidad dichos efectos adversos, por ejemplo el fármaco que más parkinsonismo produce es el haloperidol, y los que tienen menos probabilidad de producirlo son la levomepromazina y la tioridazina.

Los "antipsicóticos atípicos" se definen como drogas que producen un efecto antipsicótico en dosis que no causan significativos EEP agudos o subagudos. Otros aspectos, que en general los caracteriza, son: una eficacia superior a los típicos sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, la falta de producción de síndromes tardíos luego de la administración crónica, y la "no producción" de hiperprolactinemia¹⁰. No obstante, estos últimos rasgos se pueden encontrar de manera aislada en algunas de las drogas. También serían más efectivos en relación a los síntomas cognitivos de la esquizofrenia. Hasta la fecha, se ha observado que particularmente, la clozapina mejoraría la atención y el procesamiento de la información, el tiempo de reacción y la fluidez verbal; la olanzapina, la atención y las funciones ejecutivas; la ziprasidona, la memoria episódica y la atención, las funciones ejecutivas y la velocidad visuomotora.

Tabla N° 1. Fármacos antipsicóticos

Típicos	Atípicos
<i>Clorpromazina*</i>	<i>Aripiprazol</i>
<i>Clotiapina**</i>	<i>Clozapina</i>
<i>Flufenazina</i>	<i>Olanzapina</i>
<i>Haloperidol*</i>	<i>Quetiapina</i>
<i>Levomepromazina</i>	<i>Risperidona</i>
<i>Pimozida</i>	<i>Ziprasidona</i>
<i>Pipotiazina</i>	
<i>Tioridazina</i>	
<i>Trifluoperazina</i>	
<i>Zuclopentixol</i>	

*Son prototipos de los agentes antipsicóticos típicos, con los cuales se comparan y contrastan los agentes atípicos.

**Se lo considera el antipsicótico más atípicos dentro de los típicos. Algunos autores lo clasifican como antipsicótico atípico.

⁷ Presenta una gran similitud con los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática clásica: disminución de la expresión facial, rigidez en rueda dentada, enlentecimiento de los movimientos (bradicinesia), sialorrea, escritura pequeña (micrografía) y temblor de "contar monedas". Al igual que en la enfermedad de Parkinson, la clave fisiopatológica del trastorno implica una menor actividad dopaminérgica, en relación con la acetilcolinérgica, en los ganglios basales. El inicio de este efecto secundario es gradual y puede aparecer recién después de varias semanas de instaurado el tratamiento antipsicótico.

⁸ Psicosis caracterizada por un temor morboso a sentarse, que hace imposible al enfermo permanecer en esta posición.

⁹ Es la alteración de la capacidad de ejecutar movimientos voluntarios lo que origina movimientos fragmentarios e incompletos. La discinesia tardía se caracteriza por movimientos repetitivos involuntarios de la musculatura facial, bucal y cervical.

¹⁰ Aumento de la prolactina en sangre. Las consecuencias de la elevación de la prolactina son: **en mujeres**, a *corto plazo*: trastornos menstruales, galactorrea, congestión mamaria, disfunción sexual e infertilidad, y a *largo plazo*: osteoporosis, cáncer de mama o endometrial, depresión. **En hombres**, a *corto plazo*: disminución de la libido, disfunción eréctil y eyaculatoria, disminución de la espermatogénesis y ginecomastia, y a *largo plazo*: osteoporosis, depresión.

Además, se ha propuesto una nueva categorización de las drogas antipsicóticas en generaciones, de acuerdo a su eficacia, riesgo de desórdenes de movimiento y riesgo de hiperprolactinemia (Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Clasificación de los antipsicóticos en generaciones según aspectos de eficacia y seguridad

Antipsicóticos		Eficacia	Seguridad	
Generación	Ejemplos		Desórdenes de movimiento	Hiperprolactinemia
Primera	Haloperidol Clorpromazina	Síntomas positivos	Elevado	Sí
Segunda	Risperidona Ziprasidona	Síntomas positivos y negativos	Dosis dependiente	Sí
Tercera	Clozapina Olanzapina Quetiapina	Amplio espectro*	Bajo	Escasa

*No totalmente determinado para la quetiapina.

Fuente: Firman G. Hiperprolactinemia secundaria a drogas antipsicóticas. Avances médicos. Intermedicina. Disponible en: www.intermedicina.com. Última fecha de consulta a la página web: 28/01/11.

Todos los antipsicóticos tienen la propiedad de **bloquear los receptores dopaminérgicos del subtipo dos (D₂)**, y esto está relacionado con el efecto antipsicótico. Pero este efecto terapéutico, posiblemente no se deba sólo a un bloqueo postsináptico de sistemas dopaminérgicos hiperactivos, ya que el bloqueo se produce en horas, mientras que la mejoría de los síntomas demanda varias semanas. Se ha sugerido que la respuesta terapéutica a los antipsicóticos es en realidad una respuesta adaptativa al bloqueo de los receptores, con un curso temporal que posiblemente esté relacionado con cambios en la expresión genómica, la síntesis de proteínas y la consiguiente reorganización sináptica.

El bloqueo D₂ puede producir otros efectos, además del antipsicótico, algunos utilizados desde el punto de vista terapéuticos y otros son efectos adversos, dependiendo de la vía dopaminérgica en el que se produce dicho bloqueo. En la Tabla N° 3 se indican las consecuencias clínicas del bloqueo de los receptores D₂.

Tabla N° 3. Consecuencias clínicas del bloqueo de receptores D₂

Vía o estructura	Efecto terapéutico	Efecto adverso
Nigro-estriada	Tratamiento enfermedad de Huntington	Extrapyramidales
Mesolímbica	Antipsicótico	Síndrome amotivacional Aplanamiento afectivo
Mesocortical	Antipsicótico	Anergia psíquica Disminución de la iniciativa
Tubero-infundibular	-	Hiperprolactinemia
Zona quimiorreceptora gatillo	Antiemético	-

Fuente: Jufe G. *Psicofarmacología Práctica- 2a ed.- Buenos Aires Polemos, 2006.*

Por otra parte, casi todos los antipsicóticos, además de actuar sobre los receptores D₂, lo hacen sobre otros receptores (muscarínicos, adrenérgicos α_1 , histaminérgicos H₁). En el caso de las nuevas drogas, estas acciones podrían ser tanto o más importantes que el bloqueo D₂. La acción sobre otros receptores (según el tipo), genera en lo inmediato:

- ▶ **Bloqueo muscarínico:** se manifiesta, en general como efecto adverso de tipo atropínico (boca seca, visión borrosa, estreñimiento). Contribuye a disminuir la incidencia y/o severidad de los síntomas extrapyramidales (SEP).
- ▶ **Bloqueo adrenérgico α_1 :** se manifiesta principalmente como hipotensión ortostática. Contribuye también a la aparición de efectos adversos como la eyaculación retrógrada y la sedación.
- ▶ **Bloqueo histaminérgico H₁:** se manifiesta principalmente con sedación y con aumento de peso.
- ▶ **Bloqueo de los canales de calcio:** el bloqueo en las neuronas, el músculo cardíaco y el músculo liso contribuye, por ejemplo, a la aparición de efectos adversos a nivel cardiovascular y a la eyaculación retrógrada.

Los *antipsicóticos*, en general, tienen distinta potencia para bloquear cada uno de los receptores mencionados y provocar, por lo tanto, un determinado efecto farmacológico (efecto antipsicótico y/o efecto adverso). Los antipsicóticos atípicos no bloquean todos los receptores antagonizados por las drogas clásicas y/o bloquean otros receptores, con lo cual presentan un perfil de efectos adversos diferente al de las drogas típicas, sobre todo en lo que se refiere a la frecuencia de SEP¹¹.

¹¹ La ausencia o poca frecuencia de los SEP se podría explicar mediante varios mecanismos: la baja afinidad por los receptores D₂, la rápida disociación al receptor D₂, el agonismo parcial por los receptores D₂, el bloqueo M₁, el bloqueo D₂ selectivo y el bloqueo 5-HT₂.

Los *antipsicóticos típicos* son efectivos en alrededor del 70 % de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad. Estos pacientes son en general más sensibles a los efectos terapéuticos y adversos de los antipsicóticos, y a menudo requieren dosis menores que los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico. La mejoría aparece en el plazo de horas o días, pero la remisión completa de los síntomas suele tardar de seis a ocho semanas. Alrededor del 30 % de los pacientes responden mejor a los atípicos que a los tradicionales, por lo que representan una buena alternativa para dichos pacientes.

La **elección** de los antipsicóticos depende sobre todo de: el perfil de los efectos secundarios; los antecedentes del paciente; la relación costo/beneficio del tratamiento; los antecedentes personales o familiares de respuesta favorable a uno de estos fármacos; la vía de administración y la formulación.

A continuación, se detallan algunas consideraciones y ejemplos de la **selección** de los antipsicóticos en relación al **perfil de sus efectos adversos**:

- ▶ Todos los antipsicóticos típicos tienen, a dosis terapéutica, igual eficacia pero varían en el perfil de efectos adversos. Por ejemplo, 10 mg de *haloperidol* podrían producir el mismo efecto antipsicótico que 500 mg de *clorpromazina* o de *tioridazina*, pero habrá que evaluar si el paciente tolera la intensa sedación, hipotensión y/o síntomas atropínicos que se presentan con los dos últimos fármacos o los SEP que probablemente aparecerán con el primero.
- ▶ La **discinesia tardía** es un efecto adverso grave que se produce como consecuencia del empleo a largo plazo de los antipsicóticos típicos. Tiene una incidencia de 2 a 4 % por año de exposición y una prevalencia de 20% en pacientes tratados por largo tiempo. La prevalencia aumenta con la edad, la dosis total y la duración de la farmacoterapia. El riesgo que acompaña al uso de nuevos agentes atípicos al parecer es mucho menor.
- ▶ Los antipsicóticos atípicos tienen menor riesgo que los típicos de generar **efectos extrapiramidales agudos y subagudos**, por ello se han convertido en drogas de elección en general, y en particular en pacientes que padecen trastornos neurológicos. La *clozapina* y la *quetiapina* son las que menor riesgo de EEP presentan a diferencia de la *risperidona*, por cuya razón, esta última, debe utilizarse en la menor dosis posible.
- ▶ Los antipsicóticos pueden disminuir el umbral para el desarrollo de las **convulsiones**. Este efecto es más frecuente con los antipsicóticos típicos de baja potencia (*clorpromazina*, *levomepromazina* y *tioridazina*), por lo que se los debe evitar en pacientes con predisposición a tener convulsiones (pacientes con epilepsia, con traumatismo encéfalo-craneano, en abstinencia de sustancias, etc.). La *clozapina* puede disminuir el umbral convulsivo aún en pacientes sin predisposición, y este riesgo es dependiente de la dosis.
- ▶ La mayoría de los antipsicóticos genera **aumento de peso**, este efecto adverso es más notable con los atípicos, sobre todo con *clozapina* y *olanzapina*. La obesidad, además de ser un problema estético que influye negativamente en la adhesión al tratamiento, constituye un importante problema médico ya que predispone a la aparición de nume-

rosas enfermedades. Los pacientes con esquizofrenia tendrían un riesgo aumentado de padecer algunos trastornos relacionados con esta patología, como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares.

En el caso de los pacientes obesos o para los que el aumento de peso puede ser un riesgo, se sugiere elegir los antipsicóticos que tengan menos tendencia a generar este efecto adverso. Si un paciente con obesidad clínicamente significativa (IMC¹² > 30) ha respondido a la medicación antipsicótica, en general, se recomienda combinar la terapia con actividad física y consejos nutricionales y continuar con la misma. Otra posibilidad sería cambiar a otro antipsicótico.

En relación a la *clozapina*, un antipsicótico de elección en la esquizofrenia resistente a otros agentes, el aumento de peso parece predecir una mejoría en la psicopatología; por ello, en este caso, se debería continuar con la *clozapina* y manejar el problema del peso mediante medidas saludables. Como el aumento no dependería de la dosis, no tiene sentido disminuirla.

No se recomienda medicación para bajar de peso o tratamiento quirúrgico para esta población de pacientes.

Se aconseja realizar un monitoreo de rutina: peso, IMC, presión arterial, perfil lipídico y síntomas clínicos de diabetes.

► La esquizofrenia es en sí un factor de riesgo para la **diabetes tipo 2**, como se mencionó anteriormente. Algunos antipsicóticos típicos (particularmente las *fenotiazinas*) y, aparentemente, en mayor medida los atípicos (sobre todo *clozapina*, *olanzapina* y *quetiapina*) pueden provocar aumento de la glucemia e, incluso, la aparición de diabetes tipo 2.

Se aconseja para los pacientes con diabetes o con antecedentes de esta enfermedad, evitar los antipsicóticos que plantean mayor riesgo de elevar la glucemia. Por otra parte se recomienda realizar controles periódicos de este parámetro clínico a todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

► Se observó que algunos antipsicóticos típicos (*fenotiazinas*) provocan **aumento del colesterol total** y, especialmente, de los **triglicéridos** en sangre. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, no todos producen un aumento de los lípidos séricos, se comprobaron casos de hipertrigliceridemia asociada con algunos de ellos (*clozapina* y *olanzapina*), sin modificación significativa en los niveles de colesterol. Por otro lado, los primeros estudios con antipsicóticos típicos como las *butirofenonas* (en este grupo está incluido el *haloperidol*), mostraron que estos compuestos producían un efecto mínimo o levemente favorable sobre los lípidos séricos.

En base a lo expresado, se recomienda controlar los niveles de triglicéridos y colesterol séricos durante el tratamiento con estos fármacos.

¹² IMC: Índice de Masa Corporal.

► Algunos estudios realizados demostraron mayor prevalencia de **enfermedades cardiovasculares** en paciente con esquizofrenia. Una de las hipótesis que tratan de explicar este hecho, es la producción del **síndrome metabólico** (caracterizado por la presencia de insulinoresistencia, obesidad central, dislipemia e hipertensión arterial) por el uso de la medicación antipsicótica, especialmente de los fármacos atípicos.

La **hipotensión ortostática** es el efecto adverso cardiovascular más frecuente. Se debería evitar la administración de los antipsicóticos con alta afinidad por los receptores adrenérgicos α_1 , por ejemplo *clorpromazina*, *levomepromazina*, *tioridazina*, *risperidona* y *clozapina*, en paciente vulnerables a la hipotensión ortostática, incluidos los ancianos, pacientes con enfermedad vascular periférica, estado cardiovascular comprometido u otros pacientes severamente debilitados.

Otros efectos adversos cardiovasculares son las **arritmias cardíacas** y las **alteraciones del electrocardiograma** (prolongación del intervalo QT). Debido a esto, los pacientes con: síndrome de QT prolongado, bradicardia, alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio reciente, y aquéllos que toman drogas que prolongan el intervalo QT no deberían recibir antipsicóticos que prolonguen dicho intervalo. Entre ellos se encuentra la *tioridazina*, la *pimozida* y la *ziprasidona*.

► La **hiperprolactinemia** es un efecto adverso común de los antipsicóticos típicos y de algunos de los atípicos. En caso de que se produzca un aumento de la prolactina durante el tratamiento con estas drogas, se recomienda cambiar a un antipsicótico que no se asocie con hiperprolactinemia, por ejemplo a los antipsicóticos de tercera generación (Tabla N° 3).

Los pacientes con osteoporosis u osteopenia preexistente y las mujeres con problemas menstruales o de fertilidad debido a hiperprolactinemia, deberían utilizar un antipsicótico con mínimos efectos sobre la prolactina, por ejemplo: *aripiprazol*, *quetiapina* y *clozapina*. En algunos casos el *aripiprazol*, que suprime parcialmente la liberación de dicha hormona, puede estar específicamente indicado.

En mujeres con cáncer de mama se debería evitar el uso de los antipsicóticos que aumentan la prolactina.

► Los antipsicóticos pueden producir distintos grados de **sedación** e incluso sueño. La sedación es uno de los motivos por el cual el inicio del tratamiento debe hacerse paulatinamente. Suele aparecer cierta tolerancia a dicho efecto al cabo de unas semanas. La sedación puede utilizarse desde el punto de vista terapéutico en pacientes psicóticos excitados o con insomnio, pero también puede representar un efecto adverso muy incómodo, que limita la actividad y puede confundirse a veces con los síntomas negativos (abulia, retraimiento) propios de la esquizofrenia.

Los antipsicóticos típicos más sedativos son las fenotiazinas alifáticas (*clorpromazina*, *levomepromazina*) y piperidínicas (*tioridazina*, *pipotiazina*) y la *clotiapina*; entre los antipsicóticos atípicos, la *clozapina* y *olanzapina* son los más sedativos, la *quetiapina* lo es en menor grado y la *risperidona*, *ziprasidona* y el *aripiprazol*, son poco sedativos. Por to-

do ello, dependiendo del objetivo del tratamiento se debe seleccionar el antipsicótico adecuado y administrar en dosis fraccionadas a lo largo del día o en una única toma nocturna.

- ▶ Para pacientes con: **glaucoma de ángulo cerrado, constipación severa** (o en riesgo de obstrucción fecal), **antecedentes de íleo paralítico, retención urinaria, hipertrofia prostática, delirium o demencia** se deben elegir antipsicóticos que presenten un mínimo o nulo antagonismo muscarínico, como *haloperidol, bromperidol, trifluoperazina, pimozida, risperidona, ziprasidona, quetiapina y/o aripiprazol*.
- ▶ En pacientes con **demencia severa** no es recomendable administrar *risperidona* ya que pueden tener mayor riesgo de accidente cerebrovascular.
- ▶ Los paciente con **neutropenia**¹³ (< 1.500 neutrófilos/mm³), con bajo recuento de glóbulos blancos (< 3.000 glóbulos blancos/mm³) o con antecedentes de neutropenia o agranulocitosis¹⁴ tóxica o idiosincrásica (excepto por quimioterapia), no deben usar *clozapina*.

En relación a los otros factores que también pueden influir en la elección del antipsicótico, mencionados anteriormente, se destacan algunos aspectos a tener en cuenta:

- es importante considerar la respuesta previa a otros tratamientos;
- la relación costo/beneficio no siempre es a favor de los agentes más modernos;
- las drogas de depósitos inyectables podrían contribuir a evitar el problema del incumplimiento del tratamiento.

¹³ Disminución del número de neutrófilos en sangre.

¹⁴ Estado que se caracteriza por la desaparición o disminución de los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) en sangre periférica.

A modo de síntesis...

Los conocimientos actuales de la etiología de la esquizofrenia distan de ser completos, pero los avances logrados en su tratamiento permiten que una gran proporción de pacientes puedan recuperarse e insertarse en la sociedad.

- ▶ La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica, discapacitante. Presenta varios factores de riesgo, alguno de ellos modificables.
- ▶ No es una patología focal, se la reconoce como una enfermedad de la conectividad neuronal.
- ▶ Su curso es variable y, en general, se caracteriza por tres fases: aguda, de estabilización y estable.
- ▶ Puede presentar síntomas positivos, negativos y/o cognitivos/neuropsicológicos.
- ▶ Los medicamentos antipsicóticos son un pilar fundamental del tratamiento. Estas drogas bloquean, con distinta potencia, receptores dopaminérgicos D_2 , y también pueden bloquear receptores muscarínicos, adrenérgicos α_1 , histaminérgicos H_1 y canales de calcio. Esto determina que posean distintos perfiles de efectos adversos lo que debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un medicamento antipsicótico para cada paciente en particular, según su cuadro clínico.
- ▶ La respuesta a los fármacos determina en gran parte el pronóstico de la enfermedad.

Para hacer un alto...

Le proponemos resolver los ejercicios 1 y 2 de la página 33, aplicando los conceptos desarrollados hasta aquí. Al finalizar dichos ejercicios, le sugerimos continuar con la lectura de este fascículo.

A continuación...

Teniendo en cuenta que la temática específica de este curso es la Dispensación y Farmacovigilancia de **clozapina**, se desarrollará la ficha farmacoterapéutica de esta droga que resume información útil para llevar a cabo la Atención Farmacéutica del paciente con esquizofrenia.

CLOZAPINA

Un poco de historia...

La clozapina fue sintetizada en Suiza en 1958 y ha desempeñado un papel importante en la historia del tratamiento de la esquizofrenia. Al comenzar su estudio en la década de 1960, hubo cierto escepticismo ya que esta droga no se comportaba según el "dogma neuroléptico", es decir no presentaba los efectos adversos extrapiramidales (EEP) característicos de los antipsicóticos desarrollados hasta ese momento. No obstante, Hippius y otros investigadores plantearon dudas acerca de este dogma y apoyaron la investigación de la clozapina en Alemania. Como consecuencia, fue finalmente comercializada en diversos países europeos.

Una publicación de 13 casos de pacientes que habían desarrollado agranulocitosis durante el tratamiento con clozapina, con fallecimiento de ocho de ellos, dio lugar a una interrupción de su investigación. Algunos pacientes que como consecuencia de esa decisión debieron suspender la administración de clozapina y cambiar a otro medicamento, sufrieron un deterioro sustancial. Ello determinó que volvieran a ser tratados con clozapina y controlados cuidadosamente mediante recuentos periódicos de leucocitos. Más tarde, se confirmó que la agranulocitosis inducida por clozapina era reversible. Si se interrumpía la administración de este medicamento antes de que los pacientes desarrollaran infecciones, el fármaco podía utilizarse con seguridad. Además, en varios estudios se demostró que clozapina era especialmente eficaz en los pacientes con trastornos graves que no respondían al tratamiento con los antipsicóticos convencionales. Estas observaciones dieron lugar a la aprobación de clozapina en EE.UU. para el tratamiento de pacientes que no habían presentado respuesta a otros antipsicóticos.

Diferentes estudios (uno, en pacientes hospitalizados con esquizofrenia grave y con antecedentes de falta de respuesta frente, al menos, a tres antipsicóticos; y otro, en pacientes con discinesia tardía o con EEP) demostraron que clozapina fue significativamente más eficaz que clorpromazina sobre una amplia gama de parámetros psicopatológicos, entre los que se incluían los síntomas positivos y negativos, y que además resultó cualitativamente diferente. Los resultados obtenidos en estos estudios fueron decisivos para la aprobación del uso y la comercialización de clozapina por parte de la Food and Drug Administration (FDA) en 1990. Su aprobación en EEUU determinó la introducción en otros países.

El descubrimiento de clozapina como un antipsicótico que se acompaña de mínimos EEP dio lugar a una nueva evaluación de los modelos de desarrollo de los antipsicóticos y, con ello, a una nueva generación de este grupo terapéutico. Además, los intentos de conocer el mecanismo de acción de clozapina han influido de manera importante en las consideraciones actuales de la farmacología de la esquizofrenia.

CLOZAPINA: Fármaco antipsicótico. Dibenzodiazepina.

Nota: clozapina es un antipsicótico atípico.

Clasificación ATC: N05AH02

Caracteres físico-químicos y conservación	<p>Polvo amarillo cristalino. Muy escasamente soluble en agua.</p> <p>Conservación: a temperaturas menores de 30°C, en envases bien cerrados. No se debe exponer al calor, la humedad y a la luz directa.</p>
Mecanismo de acción	<p>Tiene un mecanismo de acción muy complejo, que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bloqueo de los receptores histaminérgicos subtipo 2A (5-HT_{2A}) con mayor potencia que los dopaminérgicos subtipo 2 (D₂). - Selectividad límbica en el bloqueo D₂. - Bloqueo (con alta potencia) de los receptores α_1 y α_2 adrenérgicos, H₁ histaminérgicos, 5-HT_{2c}, 5-HT₆, 5-HT₇ y D₄. - Bloqueo (con menor potencia) de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₃, D₁, D₂ y muscarínicos subtipo 1 (M₁). - No tiene alta afinidad por los receptores para glutamato y GABA, pero puede ejercer un efecto indirecto sobre estas vías.
Usos terapéuticos	<p>Aprobados por la ANMAT</p> <p>Para el tratamiento en adultos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esquizofrenia resistente a otras drogas de primera línea farmacoterapéutica. - Reducción del riesgo de comportamiento recurrente de suicidio en pacientes esquizofrénicos o con trastornos esquizoafectivos. - Esquizofrenia en pacientes con enfermedad de Parkinson. <p>Aprobados por la FDA</p> <p>Para el tratamiento en adultos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esquizofrenia resistente a otro tratamiento. - Esquizofrenia con comportamiento suicida recurrente.
Dosificación	
Adultos	<p>La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg, una o dos veces al día. Si es tolerada, se incrementa en 25 a 50 mg por día hasta alcanzar la dosis objetivo de 300 a 450 mg/día en el término de 2 semanas. La dosis total diaria puede ser fraccionada de forma no uniforme, administrándose la dosis mayor al acostarse.</p> <p>La mayoría de los pacientes con esquizofrenia responderían a dosis entre 300 a 600 mg/día, pero si fuera necesario se puede aumentar entre 600 a 900 mg/día. Los incrementos deben realizarse 1 ó 2 veces por semana y no deben exceder los 100 mg.</p>

Adultos

Debe tenerse en cuenta que dosis superiores a 450 mg/día, aumenta la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas (en particular convulsiones) y que la **dosis máxima** es de 900 mg/día. En estos casos los pacientes deben ser re-evaluados periódicamente a fin de considerar si se continúa con dicha dosis o se disminuye.

Después de alcanzar el beneficio terapéutico máximo, muchos pacientes pueden sostener la remisión de los síntomas con una dosis efectiva inferior o **dosis de mantenimiento**. Se recomienda un ajuste descendente cauteloso. El tratamiento de mantenimiento deberá realizarse como mínimo 6 meses. Si la dosis diaria no excede de 200 mg, puede ser factible una única administración por la noche.

En caso de **discontinuación del tratamiento**, se recomienda una reducción gradual de la dosis durante un período de 1 a 2 semanas. Si es necesaria una interrupción brusca, se deberá vigilar estrechamente al paciente por el riesgo de recurrencia de síntomas psicóticos y la manifestación de síntomas colinérgicos de rebote, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

Si el intervalo desde la última dosis de clozapina excede los 2 días, se debe **reiniciar el tratamiento** con 12,5 mg administrados una o dos veces el primer día. Si esta dosis es bien tolerada, es posible ajustar la dosis al nivel terapéutico más rápidamente que lo recomendado para el tratamiento inicial. Sin embargo, en aquellos pacientes que hubieran experimentado previamente un paro respiratorio o cardíaco con la dosificación inicial pero que después fueron dosificados con éxito hasta una dosis terapéutica, el reajuste de dosis debe realizarse con muchísima precaución.

En el tratamiento de la esquizofrenia, se sugiere seguir la siguiente pauta de dosificación:

Día/s	Dosificación
1	12,5 mg / 2 veces / día
2	25 mg al mediodía
3	25 mg / 2 veces / día
4	25 mg al mediodía, 50 mg antes de acostarse
5	50 mg / 2 veces / día
6	50 mg al mediodía, 75 mg antes de acostarse
7 y 8	50 mg al mediodía, 100 mg antes de acostarse
9 y 10	100 mg / 2 veces / día
11 y 12	50 mg al mediodía, 200 mg antes de acostarse
13 y 14	100 mg al mediodía, 200 mg antes de acostarse

	Ancianos: se recomienda iniciar el tratamiento a una dosis particularmente baja (12,5 mg administrados en una sola toma el primer día) y restringir los posteriores incrementos de dosis a 25 mg/día.
Niños	No se ha establecido la seguridad y efectividad en este grupo etario. No se debe administrar en menores de 16 años.
Farmacocinética	
Absorción	No es afectada por los alimentos.
Distribución	Unión a proteínas: 97% Otro sitio de distribución: glóbulos rojos Se desconoce si atraviesa la placenta.
Metabolismo	Se metaboliza extensamente en el hígado. Las isoenzimas del cit. P 450 (CYP) están involucradas en el metabolismo del fármaco; principalmente las del CYP 1A2, además las del CYP 3A4 y en menor grado las del CYP 2D6. Los metabolitos principales son desmetilclozapina y clozapina N-óxido. Solamente la N-desmetilclozapina, es un metabolito activo; sus acciones farmacológicas son semejantes a las de la clozapina, pero son considerablemente más débiles y de menor duración. Es un potente antagonista de los receptores 5-HT _{1C} y tiene afinidad por los receptores D ₂ y 5-HT ₂ . Es metabolizado, más extensamente, a un compuesto inestable que es tóxico para los precursores hematopoyéticos tanto de la línea celular eritroide como mieloide.
Eliminación	Orina: 50%; es excretado como derivado demetilado, hidroxilado y n-óxidos derivados. Heces: 30%; es eliminado como derivados demetilados, hidroxilados, y n-óxidos derivados. Sólo trazas del fármaco son detectadas, como droga sin cambios, en orina y en heces. Otra vía de eliminación es por clearance sanguíneo.
Vida media	El tiempo de vida media promedio de una dosis simple es de 8 hs (4-12 hs), mientras que en un régimen de dosis múltiples, el tiempo de vida media promedio es de 12 hs (4-66 hs). El tiempo de vida media de la N-desmetilclozapina es de 13,2 hs y del N-óxido metabolito es de 7 hs.
Interacciones con otras drogas	
Alcohol, IMAOs, depresores del SNC (ej. antihistamínicos, narcóticos)	La administración conjunta con clozapina puede producir un aumento de los efectos centrales. Depresión aditiva del SNC e interferencia del comportamiento cognitivo y motor. Se debe advertir a los pacientes de los posible efectos sedantes aditivos.

Anticolinérgicos	Pueden potenciarse los efectos anticolinérgicos (por ejemplo, estreñimiento).
Antihipertensivos	La clozapina podría potenciar el efecto hipotensor de estos fármacos debido a su actividad antagonista adrenérgica α_1 . Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de hipotensión, especialmente durante el período inicial de ajuste de dosis.
Antipsicóticos (otros)	En general, se recomienda que clozapina no se utilice en combinación con otros antipsicóticos. Cuando el tratamiento con clozapina va a instaurarse en un paciente que recibe terapia antipsicótica oral, se recomienda retirar primero este tratamiento mediante reducción progresiva de la dosis.
Cafeína (café, mate, guaraná)	<p>Puede incrementarse el riesgo de leucopenia, agranulocitosis y convulsiones, por inhibición del metabolismo de la clozapina o puede producirse dolor de cabeza, insomnio, diuresis, taquicardia, impaciencia por inhibición del metabolismo de la xantina.</p> <p>Los pacientes deberían evitar los productos que contienen cafeína (café, mate, té, guaraná, bebidas cola), durante el tratamiento con clozapina.</p> <p>Al suprimir la cafeína por 5 días, luego de la administración conjunta, disminuye la concentración plasmática de clozapina, en un 50 %. Puede ser necesario un ajuste de dosis.</p>
Carbamazepina	<p>Puede incrementarse el riesgo de supresión de la médula ósea y de asterixis (temblor aleteante que consiste en movimientos convulsivos involuntarios, especialmente de las manos) por una acción aditiva en la supresión de la médula ósea y neurotoxicidad. Además, pueden disminuirse los niveles séricos de clozapina debido a una inducción de su metabolismo, por carbamazepina.</p> <p>Se debe evitar el uso conjunto de estas drogas y considerar la utilización de un anticonvulsivante alternativo. En caso de ser necesaria la coadministración, debe monitorearse al paciente y evaluar la necesidad de disminuir las dosis de uno u otro fármaco.</p>
Ciprofloxacina, eritromicina, norfloxacina	Puede incrementarse la concentración sérica de clozapina, lo que ocasiona un aumento en el riesgo de los efectos adversos tales como: sedación, incoordinación, alteración en el habla (se arrastran las palabras), convulsiones, anormalidades hematológicas. Estos antibióticos inhiben el metabolismo mediado por el CYP 3A4.
Citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina	Puede incrementarse el riesgo de toxicidad de clozapina (sedación, convulsiones, hipotensión). Estos antidepresivos inhiben la vía metabólica de la N-oxidación y la N-dealquilación de la clozapina.

Dehidroepiandrosterona	Los niveles sanguíneos de dehidroepiandrosterona elevados pueden reducir la respuesta de la clozapina. Evitar el uso concomitante de estas dos drogas.
Encainida, flecainida	Pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas de clozapina y/o de los agentes antiarrítmicos clase I por inhibición competitiva. La administración conjunta de estos antiarrítmicos u otros fármacos metabolizados por el CYP 2D6, debe realizarse con precaución y puede ser necesario prescribir la menor dosis de la clozapina y de los antiarrítmicos.
Fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas (warfarina, digoxina)	Puede provocarse un aumento en las concentraciones plasmáticas de este tipo de fármacos, debido a su desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Los pacientes deben ser controlados por si se producen los efectos adversos y, si es necesario, ajustar la dosis de los mismos.
Fenitoína	Pueden disminuirse los niveles plasmáticos de clozapina, por inducción de las enzimas del CYP.
Fenobarbital	Pueden disminuirse los niveles plasmáticos de clozapina, dado que el fenobarbital es capaz de inducir, en forma múltiple, el sistema del CYP, incluyendo CYP 1A2 y CYP 3A4.
Litio / Fármacos psicoactivos del SNC	La administración conjunta de litio y clozapina puede producir: debilidad, discinesia, incremento de los síntomas extrapiramidales, encefalopatía y daño cerebral. El mecanismo que desencadena estos efectos es desconocido. La administración conjunta de clozapina y litio o fármacos psicoactivos del SNC puede aumentar el riesgo de aparición de síndrome neuroléptico maligno.
Lorazepam y otras benzodiazepinas	Puede producirse depresión del SNC debido a un efecto aditivo, con aumento del riesgo de paro cardíaco y/o respiratorio.
Nicotina	Pueden disminuirse los niveles plasmáticos de clozapina, debido a que la nicotina induce el metabolismo mediado por el CYP.
Omeprazol	Pueden disminuirse los niveles de clozapina y reducirse su eficacia, ya que el omeprazol es un inductor del CYP 1A2.
Rifampicina	Pueden disminuirse los niveles plasmáticos de clozapina, por inducción de las enzimas del CYP.
Ritonavir	Puede incrementarse la concentración sérica de clozapina, lo que ocasiona un aumento en el riesgo de los efectos adversos tales como sedación, incoordinación, alteración en el habla (se arrastran las palabras), convulsiones, anormalidades hematológicas. El ritonavir inhibe el metabolismo mediado por el CYP 3A4.

Tramadol	Puede incrementarse el riesgo de convulsiones. Su mecanismo es desconocido.
Valproato	Se han descrito casos raros pero graves de crisis epilépticas, inclusive en pacientes no epilépticos, y casos aislados de delirio cuando se administró clozapina conjuntamente con ácido valproico. Estos efectos son probablemente debidos a una interacción farmacodinámica, cuyo mecanismo no ha sido determinado.
Venlafaxina	Pueden incrementarse las concentraciones séricas de ambos fármacos, debido a que el metabolismo de las dos drogas disminuye.
Reacciones adversas	
Cardiovasculares	Taquicardia (25%). Edema periorbital y flebitis, se presentan como efectos adversos temporarios (1%). Hipertensión (1-4%). Hipotensión y síncope (5%). Hipotensión ortostática con o sin síncope, puede ocurrir especialmente cuando se inicia el tratamiento con escalada rápida de dosis. Miocarditis o cardiomiopatía, debe sospecharse en pacientes que experimentan: fatiga inexplicable, disnea, arritmia, taquipnea, fiebre, dolor torácico y otros signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, especialmente en el primer mes de tratamiento.
Dermatológicas	Prurito, palidez, eczema, eritema, dermatitis, contusión, petequias y urticaria (1%). Rash (2%). Transpiración (6%).
Endócrinas/ Metabólicas	Se han reportado casos de: acidosis láctica refractaria y cetoacidosis diabética, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa y aparición de diabetes mellitus. La clozapina puede modificar la homeostasis glucosa-insulina por un incremento en la secreción de insulina, a través de un efecto directo en las células beta del páncreas, o vía inducción de resistencia periférica a la insulina, y mediante la disminución de la secreción de hormona del crecimiento. Hay reportes de desarrollo de hiperglicemia e hiperlipidemia que revirtieron con el retiro de clozapina. Ganancia de peso (4-6%) y aumento persistente del apetito. Salivación profusa (31%), generalmente durante el sueño.
Gastrointestinales	Malestar abdominal (4%). Constipación (14%). Se han reportado casos de obstrucción intestinal e ileo paralítico, en pacientes especialmente sensibles a la acción anticolinérgica. Diarrea (2%), náuseas (5%), náuseas y vómito (3%). Pancreatitis, se observó, especialmente, dentro de los 6 primeros meses de tratamiento. Xerostomía (6%).
Hematológicas	Agranulocitosis (1,3%), de aparición más frecuente dentro de los 3 pri-

Hematológicas	meros meses de iniciado el tratamiento. Anemia, leucocitosis, hematocrito elevado, velocidad de eritrosedimentación (VES) acelerada, trombocitopenia y sepsis (< 1%). Eosinofilia (1%), neutropenia (3%). Se han reportado casos de embolismo pulmonar y trombosis venosa.
Hepáticas	Elevación de enzimas hepáticas (37,3-61%), falla hepática, ictericia, hepatitis y colestasis.
Musculoesqueléticas	Espasmos, debilidad muscular, dolor muscular (espalda, cuello, piernas) y dolor de las articulaciones, se presentaron en un 1% de los tratados; se han reportado casos de rabdomiolisis y de aumento de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK).
Neurológicas	Somnolencia y vértigo (19%). Dolor de cabeza (7%). Distonía, durante los primeros días de iniciada la administración, en pacientes susceptibles; los síntomas pueden incluir: espasmo de los músculos del cuello, el cual puede progresar a estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar y/o protrusión de la lengua. En un estudio (n=35), se evidenciaron cambios en el electroencefalograma (enlentecimiento, disritmia, descargas paroxísticas) (74%). Trastornos de movimiento: temblor (6%). Hipocinesia, acinesia, rigidez, acatisia, hipercinesia, debilidad y ataxia (1-4%). Tics, falta de coordinación, movimientos involuntarios, disartrias, movimientos histriónicos, parkinsonismo y estremecimientos (< 1%). Confusión, fatiga y letargia (1-4%). Pérdida del lenguaje, tartamudez, nistagmus, amnesia/pérdida de la memoria y parestesias (<1%). Convulsiones (5%). Somnolencia (39%). Síndrome neuroléptico maligno (1%).
Oftálmicas	Disturbios visuales (5%). Midriasis, alteraciones en los párpados, ojo rojo y dificultad para acomodar la visión (< 1%).
Psiquiátricas	Delirio (8%). También se han reportado exacerbaciones psicóticas y cataplexia. Trastornos del sueño, pesadillas, agitación, pánico, insomnio, depresión y ansiedad (1-4%).
Renales	Enuresis nocturnas (41%), incontinencia urinaria (> 1%), retención urinaria (1%). También se han reportado casos de nefritis intersticial.
Reproductivas	Eyaculación anormal (1%). Se han reportado casos de priapismo.
Respiratorias	Disnea, congestión nasal y dolor de garganta (1%). Tos, neumonía, rino-rrhea, hiperventilación, bronquitis, laringitis, sibilancias y estornudos (< 1%). Se han reportado casos poco frecuentes de aspiración pulmonar y paro respiratorio.

<p>Otras</p>	<p>Fiebre (5%). Malestar (< 1%).</p> <p>Síntomas por interrupción del tratamiento: rebote colinérgico, distonías, discinesias y empeoramiento de los síntomas psicóticos.</p>
<p>Embarazo y lactancia</p>	
	<p>Embarazo: Categoría B, según la FDA (estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo fetal pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas). Para su administración debería evaluarse la relación riesgo/beneficio.</p> <p>Lactancia: Estudios en animales sugieren que la clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efecto en el lactante. Las madres que reciban esta droga no deben amamantar a sus hijos.</p>
<p>Precauciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda el monitoreo hematológico por el riesgo de agranulocitosis. Los episodios iniciales de leucopenia moderada, incrementan el riesgo de eventos subsecuentes de agranulocitosis. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clozapina, si el recuento leucocitario es menor de 3.000/mm³ o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1.500/mm³, en cualquier momento durante el tratamiento. - Si se presenta fiebre, se debe evaluar la posibilidad de infecciones por agranulocitosis o la presencia del síndrome neuroléptico maligno. - En pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de esta enfermedad, se incrementa el riesgo de hiperglucemia. - Puede presentarse hipotensión ortostática, con o sin síncope. Raramente el colapso puede ser profundo e ir acompañado de paro cardíaco y/o respiratorio. Esto es más probable que ocurra con el uso concomitante de benzodiazepinas u otros fármacos antipsicóticos y durante el ajuste inicial asociado a una escalada rápida de dosis; puede ocurrir incluso tras la primera dosis. Por lo tanto, los pacientes que inician el tratamiento con clozapina requieren una estrecha supervisión médica. Es necesario realizar el control de la presión sanguínea, tanto en bipedestación como en posición supina, durante las primeras semanas de tratamiento. - En pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares concomitantes se incrementa el riesgo de eventos adversos cardíacos y respiratorios. - Si se desarrollan síntomas de miocarditis o cardiomiopatías, deberá interrumpirse el tratamiento con clozapina y consultar inmediatamente a un cardiólogo.

Precauciones

- En pacientes adultos mayores, que padecen psicosis relacionada con demencia, se incrementa el riesgo de muerte; la mayoría atribuida a eventos cardiovasculares (por ej. muerte súbita, falla cardíaca) o infecciones (por ej. neumonía).
- En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con hiperplasia prostática benigna, podría exacerbarse la patología.
- Si se produce eosinofilia (recuento de eosinófilos $> 3.000/\text{mm}^3$), se recomienda interrumpir el tratamiento. La terapia sólo debe reiniciarse si el recuento de eosinófilos disminuye por debajo de $1.000/\text{mm}^3$.
- En el caso de que se produzca trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), se recomienda interrumpir el tratamiento.
- Se debe evitar la inmovilización del paciente, dado que clozapina puede estar asociada con tromboembolismo.
- Los pacientes con antecedentes de epilepsia deben ser estrechamente observados dado que se han comunicado casos de convulsiones relacionados con la dosis de clozapina. En tal situación, deberá reducirse la misma y, si es necesario, deberá iniciarse un tratamiento anticonvulsivante.
- Los pacientes con trastornos hepáticos "estables" pre-existentes, tienen un mayor riesgo de hepatitis, por ello requieren controles regulares de la función hepática. Si el aumento de los valores es clínicamente relevante o si aparece ictericia, se deberá interrumpir el tratamiento. Sólo podrá reanudarse si los resultados de las pruebas de laboratorio son normales.
- Los pacientes que reciban conjuntamente medicamentos que puedan provocar estreñimiento (especialmente aquéllos con propiedades anticolinérgicas), tengan antecedentes de enfermedad de colon o antecedentes de cirugía abdominal baja, presentan mayor riesgo de alteraciones de la peristalsis intestinal, desde estreñimiento hasta obstrucción intestinal, compactación fecal e íleo paralítico.
- Las mujeres en edad fértil a las que se les cambia un antipsicótico por clozapina, deben ser advertidas del posible riesgo de embarazo ya que puede provocarse el retorno a la menstruación normal como resultado de ese cambio. Se les debe recomendar tomar medidas anticonceptivas adecuadas.
- La discontinuación del tratamiento debe realizarse en forma gradual ya que se han descrito reacciones agudas luego de su supresión abrupta. Si es necesaria una interrupción brusca (por ej. debido a leucopenia), se debe

Precauciones	<p>vigilar estrechamente al paciente en relación a la recurrencia de los síntomas psicóticos y los síntomas relacionados con el efecto rebote de tipo colinérgico (sudoración excesiva, cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea).</p> <ul style="list-style-type: none">- El tratamiento por períodos prolongados y/o dosis acumulativas elevadas, incrementan el riesgo de discinesia tardía.- Deben evitarse actividades como conducir o utilizar maquinarias, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.- El uso concurrente con anestésicos generales, requiere precaución.- La administración conjunta de clozapina con drogas, tales como: depresoras del SNC, inhibidoras o inductoras de algunas de las isoenzimas del CYP, fármacos que producen hipotensión, litio, medicamentos psicoactivos, pueden presentar interacciones. Ver apartado "interacciones".- La interrupción brusca del hábito de fumar, puede aumentar la concentración plasmática de clozapina, lo que provocaría un aumento de las reacciones adversas. Puede ser necesario considerar un ajuste de dosis.
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none">- Antecedentes de granulocitopenia severa/agranulocitosis inducida por clozapina.- Antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (con la excepción de granulocitopenia/agranulocitosis producida por quimioterapia previa).- Uso concomitante de otros fármacos que podrían causar agranulocitosis o supresión de la médula ósea.- Administración conjunta de antipsicóticos depot (con potencial mielosupresor) ya que no pueden ser eliminados rápidamente del organismo en situaciones en las que pueda ser necesario, por ej. neutropenia.- Hipersensibilidad a clozapina o a algunos de los componentes de la formulación.- Desórdenes mieloproliferativos, íleo paralítico, depresión severa del SNC y estado comatoso por cualquier causa, preexistentes.- Epilepsia no controlada o factores predisponentes preexistentes.- Psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicación por fármacos.- Colapso circulatorio.- Trastornos renales o cardíacos severos (por ej. miocarditis).- Enfermedad hepática activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática.- Pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente.

Sobredosis y toxicidad

Signos y síntomas: somnolencia, letargo, arreflexia, coma, confusión, alucinaciones, agitación, delirio, síntomas extrapiramidales, hiperreflexia, convulsiones, hipersalivación, midriasis, visión borrosa, termolabilidad, hipotensión, colapso, taquicardia, arritmias cardíacas, neumonía por aspiración, disnea, depresión o insuficiencia respiratoria.

Sobredosis: casos de sobredosis fatales han sido reportados luego de la ingestión de dosis mayores a 2,5 g, en adultos. Sin embargo, dosis tan pequeñas como 400 mg en adultos y 50 a 200 mg en niños, han provocado efectos adversos serios.

Tratamiento de sobredosis: durante las primeras 6 horas tras la ingestión del fármaco, deberá realizarse un lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. Se debe realizar tratamiento sintomático bajo monitorización cardíaca continua, vigilancia de la respiración, monitorización de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Es necesaria una estrecha supervisión médica durante al menos 5 días debido a la posibilidad de reacciones retardadas.

Condiciones de adquisición y dispensa en la Farmacia

La clozapina es un **Psicotrópico de lista III** y se encuentra bajo **Farmacovigilancia Intensiva**.

Compra a droguería: con vale oficial.

Dispensación: con Receta Común Archivada.

La receta debe incluir, de puño y letra del médico prescriptor, la leyenda "Hemograma Normal" y la fecha de realización del análisis.

Ventajas y desventajas con respecto a los antipsicóticos "clásicos"

Clínicamente presenta **ventajas** sobre los antipsicóticos "clásicos":

- Es más eficaz, tanto sobre los síntomas positivos como sobre los negativos.
- Resulta útil en cuadros esquizofrénicos que no responden a los neurolépticos convencionales.
- La incidencia de efectos extrapiramidales es mínima.
- Prácticamente, el riesgo de aparición de discinesia tardía es nulo.
- No causa aumento relevante de la prolactina.

Como **desventaja**, el elevado grado de granulocitopenia limita su utilización clínica.

ANEXO

Clasificación de los antipsicóticos típicos y atípicos según su estructura química

Antipsicóticos	Típicos	<i>FENOTIAZINAS</i>	
		<i>alifáticas</i>	- Clorpromazina - Levomepromazina - Prometazina *
		<i>piperidínicas</i>	- Tioridazina - Propericiazina - Pipotiazina - Mesoridazina **
		<i>piperazínicas</i>	- Trifluoperazina - Perfenazina *** - Flufenazina **
		<i>TIOXANTENOS</i>	
		<i>alifáticos</i>	- Clorprotixeno **
		<i>piperazínicos</i>	- Zuclopentixol - Tiotixeno **
		<i>BUTIROFENONAS</i> (fenilbutilpiperidinas)	- Haloperidol - Bromperidol - Droperidol *
		<i>DIFENILBUTILPIPERIDINAS</i> (derivados de las butirofenonas)	- Pimozida - Fluspirileno - Penfluridol - Domperidona *
	<i>DIBENZOAZEPINA</i>	- Loxapina **	
	<i>INDOLES</i> (dihidroindol)	- Molindona **	
	<i>DIBENZOTIAZEPINAS</i>	- Clotiapina	
	Atípicos	<i>DIBENZODIAZEPINAS</i>	- Clozapina
	<i>DIBENZOTIAZEPINAS</i>	- Quetiapina	
<i>BENZAMIDAS</i>	- Sulpirida - Amisulprida - Metoclopramida *		
<i>DERIVADOS BENZISOXAZÓLICOS</i>	- Risperidona		
<i>TIENOBENZODIAZEPINAS</i>	- Olanzapina		
<i>BENZOTIAZOLILPIPERAZINAS</i>	- Ziprasidona		
<i>DERIVADOS QUINOLINÓNICOS</i>	- Aripiprazol		
<i>ALCALOIDES DE LA "RAUWOLFIA"</i>	- Reserpina ***		

* No se utiliza como antipsicótico. ** No está disponible en el comercio en Argentina (enero de 2011).

*** No se comercializa como monodroga en la Argentina (enero de 2011).

BIBLIOGRAFIA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Leponex®. Clozapina. Ficha Técnica. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59548&formato=pdf&formulario=FICHAS>. Última fecha de consulta a la página web: 07/02/2011.
- Base de datos Micromedex Inc, 2011
- Brunton LL; Lazo JS; Parker KL. Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 11° ed. Colombia, 2006.
- Hales R.E.; Judofsky S.C. Tratado de Psiquiatría Clínica. Masson. 4° ed. Barcelona, 2005.
- Jufe G. Psicofarmacología Práctica. 2° ed. Buenos Aires Polemos, 2006.
- Kasper DL; Fauci AS; Longo DL; Braunwald E *et al.* Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16° ed. México, 2005.
- Rueda C. A. Diccionario de Ciencias Médicas. 8° ed. Editorial El Ateneo, 1988.
- Salazar Vallejos M.; Peralta Rodrigo C.; Pastor Ruiz J. Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica. 2° ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, 2009.
- Wikinski S. El tratamiento Farmacológico en Psiquiatría: indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. Wikinski S. y Jufe G. 1° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004.

EJERCICIOS DE APLICACIÓN

EJERCICIOS DE APLICACIÓN

1- Marcar la/s consigna/s correcta/s con una cruz.

A)- En la esquizofrenia se han identificado varios **factores de riesgo**, entre los que se incluye/n:

- deficiencias nutricionales en la etapa prenatal
- complicaciones gestacionales y perinatales
- padres muy jóvenes
- familiares de 1º grado que padecen la enfermedad

B)- En relación al **pronóstico** de la enfermedad:

- se asocia una mejor evolución con el sexo masculino y con los jóvenes
- depende de la intensidad de los síntomas
- depende de la respuesta a los fármacos antipsicóticos
- depende de la exposición a estresores psicosociales

C)- En relación a la **patología**:

- sólo está involucrada la corteza frontal y temporal
- en la actualidad, se la considera un trastorno secundario a un aumento de la dopamina en la región mesolímbica
- presenta alteraciones en los circuitos neuronales y en los neurotransmisores
- es una enfermedad provocada por alteraciones progresivas

D)- En relación al **tratamiento farmacoterapéutico** de esta enfermedad:

- es igual en todas las fases de la enfermedad
- los medicamentos antipsicóticos tienen como fin reducir los síntomas de la enfermedad
- se debe realizar un tratamiento integral (farmacológico, psicológico, etc.) para lograr un mejor desempeño social en los pacientes con esquizofrenia
- las personas con esquizofrenia únicamente requieren tratamiento cuando presentan síntomas severos

2- Marcar Verdadero (V) o Falso (F). Fundamentar la consigna Falsa.

a)- A los antipsicóticos "típicos" también se los denominó tranquilizantes mayores o neurolép-

ticos.

- b)- Los antipsicóticos "atípicos" no producen efectos extrapiramidales.
- c)- El efecto antipsicóticos de todos los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia se debe únicamente al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂.
- d)- La hiperprolactinemia secundaria al tratamiento antipsicótico se debe al bloqueo de los receptores D₂ en la estructura tubero-infundibular.
- e)- Los antipsicóticos pueden bloquear varios receptores además del D₂; en el caso de los atípicos esta acción también está asociada con el efecto antipsicótico.
- f)- Los efectos adversos tanto de los antipsicóticos típicos como atípicos se deben sólo al bloqueo de los receptores D₂ en vías o estructuras cerebrales.
- g)- Para la elección del antipsicótico sólo se debe tener en cuenta la eficacia del agente terapéutico hacia la patología psiquiátrica.

3- En relación a la clozapina, marcar la consigna incorrecta.

- a)- La dosis diaria total puede fraccionarse de modo no uniforme, siendo conveniente administrar la dosis más baja por la mañana.
- b)- La dosis inicial es: 450 mg, 3 veces al día.
- c)- No debe administrarse en menores de 16 años.
- d)- Los alimentos no influyen en la absorción de clozapina.
- e)- Tiene alto grado de unión a proteínas plasmáticas lo que debe tenerse en cuenta si el paciente debe administrarse conjuntamente warfarina.

4- Situación problemática. Marcar la consigna correcta y fundamentar.

A su farmacia concurre una persona que padece esquizofrenia y solicita la dispensación de **clozapina**, mediante una prescripción médica. El paciente refiere que se siente mucho mejor desde que se administra este medicamento pero que ha aumentado de peso.

A- ¿"El aumento de peso" puede ser un efecto adverso del medicamento?

Sí

No

B- En el marco de la Atención Farmacéutica, ¿qué recomendación le realizaría al paciente? Marcar con una cruz. Fundamentar la respuesta.

Concurrir al médico para que considere si es necesario un cambio de la medicación antipsicótica ya que el aumento de peso indica una mala respuesta al tratamiento con clozapina.



Realizar actividad física y una dieta adecuada para bajar de peso.

Concurrir al médico para que le disminuya la dosis de clozapina.

C- ¿Qué otras preguntas y recomendaciones le haría a este paciente en relación a las siguientes condiciones? Completar.



- Posible desarrollo de otros efectos adversos de clozapina.

- Uso conjunto de otros medicamentos que puedan interaccionar con clozapina.

- Presencia de otras enfermedades concomitantes, que puedan requerir precauciones o contraindicaciones de clozapina.



Una vez resueltos los ejercicios de aplicación, envíe sus respuestas al Departamento de Actualización Profesional del Colegio de Farmacéuticos, 1ª C. 9 de Julio 2967 (3000) Santa Fe.

Nombre y apellido:			Farmacia N°:
Calle:	Dpto.:	Piso:	Matrícula:
Localidad:			C.P.:
E-mail:			Tel.: