



ELSEVIER

www.elsevier.es/psiquiatriabiologica



Original

Guía internacional para una dosificación más segura de la clozapina en adultos mediante el uso de 6 titulaciones personalizadas de dosis basados en la etnicidad, la proteína C reactiva y los niveles de clozapina



Jose de Leon^{a,b,c,d,*}, Georgios Schoretsanitis^{e,f}, Robert L. Smith^g, Espen Molden^{g,h}, Anssi Solismaa^{i,j}, Niko Seppälä^k, Miloslav Kopeček^{l,m}, Patrik Švancer^{l,m}, Ismael Olmosⁿ, Carina Ricciardi^o, Celso Iglesias-García^{p,q}, Ana Iglesias-Alonso^r, Edoardo Spina^s, Can-Jun Ruan^{t,u}, Chuan-Yue Wang^{u,v}, Gang Wang^u, Yi-Lang Tang^{w,x}, Shih-Ku Lin^{y,z}, Hsien-Yuan Lane^{aa,ab,ac}, Yong Sik Kim^{ad}, Se Hyun Kim^{ae}, Anto P. Rajkumar^{af,ag}, Dinora F. González-Esquivel^{ah}, Helgi Jung-Cook^{ah,ai}, Trino Baptista^{aj}, Christopher Rohde^{ak,al}, Jimmi Nielsen^{am}, Héléne Verdoux^{an}, Clelia Quiles^{an}, Emilio J. Sanz^{ao,ap}, Carlos De las Cuevas^{aq}, Dan Cohen^{ar,as}, Peter F.J. Schulte^{ar,at}, Aygün Ertuğrul^{au}, A. Elif Anıl Yağcıoğlu^{au}, Nitin Chopra^{av,aw}, Betsy McCollum^{ax}, Charles Shelton^{b,ax}, Robert O. Cotes^x, Arun R. Kaithi^{ay}, John M. Kane^{f,az}, Saeed Farooq^{ba}, Chee H. Ng^{bb}, John Bilbily^{bc}, Christoph Hiemke^{bd}, Carlos López-Jaramillo^{be,bf}, Ian McGrane^{bg}, Fernando Lana^{bh,bi}, Chin B. Eap^{bj,bk,bl,bm}, Manuel Arrojo-Romero^{bn}, Flavian Ștefan Rădulescu^{bo}, Erich Seifritz^e, Susanna Every-Palmer^{bp,bq}, Chad A. Bousman^{br}, Emmanuel Bebawi^{bs,bt}, Rahul Bhattacharya^{bu,bv}, Deanna L. Kelly^{bw}, Yuji Otsuka^{bx}, Judit Lazary^{by}, Rafael Torres^{bz}, Agustin Yecora^{ca}, Mariano Motuca^{cb}, Sherry Kit Wa Chan^{cc,cd}, Monica Zolezzi^{ce}, Sami Ouanes^{cf}, Domenico De Berardis^{cg}, Sandeep Grover^{ch}, Ric M. Procyshyn^{ci}, Richard A. Adebayo^{cj}, Oleg O. Kirillochev^{ck}, Andrey Soloviev^{cl}, Konstantinos N. Fountoulakis^{cm}, Alina Wilkowska^{cn}, Wiesław Jerzy Cubała^{cn}, Muhammad Ayub^{co}, Alzira Silva^{cp,cq}, Raphael M. Bonelli^{cr}, José María Villagrán-Moreno^{cs}, Benedicto Crespo-Facorro^{ct,cu}, Henk Temmingh^{cv}, Eric Declodt^{cw}, Maria Rosel Pedro^{cx}, Hiroyoshi Takeuchi^{cy}, Masaru Tsukahara^{cz}, Gerhard Gründer^{da}, Marina Sagud^{db,dc}, Andreja Celofiga^{dd}, Dragana Ignjatovic Ristic^{de}, Bruno Bertolucci Ortiz^{df}, Helio Elkis^{dg}, António José Pacheco Palha^{dh,di}, Adrián Llerena^{dj,dk}, Emilio Fernandez-Egea^{dl}, Dan Siskind^{dm,dn}, Abraham Weizman^{do,dp}, Rim Masmoudi^{dq,dr}, Shamin Mohd Saffian^{ds}, Jonathan G. Leung^{dt}, Peter F. Buckley^{du}, Stephen R. Marder^{dv,dw}, Leslie Citrome^{dx}, Oliver Freudenreich^{dy}, Christoph U. Correll^{f,az,dz}, Daniel J. Müller^{av,aw}

^a Centro de Investigación de Salud Mental, Hospital Eastern State, Lexington, Kentucky, Estados Unidos

^b Departamento de Psiquiatría, Universidad de Kentucky, Lexington, Kentucky, Estados Unidos

^c Grupo de Investigación de Psiquiatría y Neurociencias (CIS-549), Instituto de Neurociencias, Universidad de Granada, Granada, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Hospital Santiago Apostol, Universidad del País Vasco, Vitoria, España

^e Departamento de Psiquiatría, Psicoterapia y Psicosomáticos, Hospital Psiquiátrico, Universidad de Zürich, Zürich, Suiza

^f Hospital Zucker Hillside, Investigación Psiquiátrica, Northwell Health, Glen Oaks, New York, Estados Unidos

^g Centro para la Psicofarmacología, Hospital Diakonhjemmet, Oslo, Noruega

^h Sección de Farmacología y Biociencias Farmacéuticas, Departamento de Farmacia, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega

ⁱ Facultad de Medicina y Tecnología de la Salud, Universidad Tampere, Tampere, Finlandia

^j Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de Tampere, Tampere, Finlandia

^k Departamento de Psiquiatría, Satasairaala, Finlandia

^l Instituto Nacional de Salud Mental, Klecany, República Checa

^m Departamento de Psiquiatría, Universidad de Charles, Tercera Facultad de Medicina, Praga, República Checa

ⁿ Unidad Clínica Farmacológica y Departamento de Farmacia, Hospital Vilardebó, Administración de Servicios de Salud, Montevideo, Uruguay

^o Unidad de Farmacología Clínica y Ambulatorio, Hospital Vilardebó, Administración de Servicios de Salud, Montevideo, Uruguay

^p CIBERSAM, INEUROPA, ISPA-FIMBA, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^q Unidad de Psiquiatría, Hospital Valle del Nalón, Langreo, España

^r Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^s Departamento de Medicina y Clínica Experimental, Universidad de Messina, Messina, Italia

^t Laboratorio de Psicofarmacología Clínica, Hospital Beijing Anding, Universidad Capital Medical, Beijing, China

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jdeleon@uky.edu (J. de Leon).

- ^u Centro Nacional de Investigación Clínica para Trastornos Mentales y Laboratorio Clave de Trastornos Mentales de Beijing, Hospital Beijing Anding, Universidad Capital Medical, Beijing, China
- ^v Departamento de Psiquiatría, Hospital Beijing Anding, Universidad Capital Medical, Beijing, China
- ^w Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Escuela de Medicina, Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, Estados Unidos
- ^x Programa de Tratamiento al Abuso de Sustancias, Centro Médico Atlanta VA, Decatur, Georgia, Estados Unidos
- ^y Departamento de Psiquiatría, Hospital Linkou Chang Gung Memorial, Taoyuan, Taiwan, China
- ^z Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad Médica de Taipei, Taipei, Taiwan, China
- ^{aa} Instituto de Graduados de Ciencias Médicas, Universidad Médica de China, Taichung, Taiwan, China
- ^{ab} Departamento de Psiquiatría y Centro de Investigación de Enfermedades Cerebrales, Hospital Universitario Médico de China, Taichung, Taiwan, China
- ^{ac} Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud, Universidad de Asia, Taichung, Taiwan, China
- ^{ad} Departamento de Neuropsiquiatría, Centro Médico Nowon Eulji, Universidad Eulji, Escuela de Medicina, Seúl, Corea
- ^{ae} Departamento de Psiquiatría, Facultad de Psiquiatría, Universidad Nacional de Seul, Hospital Nacional Universitario de Seúl, Seúl, República de Corea
- ^{af} Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina Cristiana, Christian Medical College, Vellore, India
- ^{ag} Instituto de Mecina Mental, Campus Jubilee, Universidad de Nottingham, Nottingham, Reino Unido
- ^{ah} Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México
- ^{ai} Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México
- ^{aj} Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela
- ^{ak} Departamento de Trastornos Afectivos, Hospital Universitario Aarhus - Psiquiatría, Aarhus, Dinamarca
- ^{al} Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca
- ^{am} Centro de Salud Mental Glostrup, Hospital Universitario de Copenhague, Copenhague, Dinamarca
- ^{an} Centro de Investigación de Salud de la Población de Burdeos, Universidad de Burdeos, Inserm, Burdeos, Francia
- ^{ao} Departamento de Medicina Física y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Islas Canarias, España
- ^{ap} Hospital Universitario de Canarias, Servicio Canario de Salud, Tenerife, España
- ^{aq} Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Escuela de Medicina, e Instituto Universitario de Neurociencia (IUNE), Universidad de La Laguna, Islas Canarias, España
- ^{ar} Grupo de Colaboración Holandés sobre Clozapina, Castricum, Países Bajos
- ^{as} Equipo FACT en Heerhugowaard, Departamento de Enfermedades Mentales Graves, Servicios de Salud Mental North-Holland North, Países Bajos
- ^{at} Equipo de Salud Mental Alkmaar, Servicios de Salud Mental Noord-Holland-Noord, Alkmaar, Países Bajos
- ^{au} Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Hacettepe, Ankara, Turquía
- ^{av} División de Adicciones, Centro de Adicciones y Salud Mental, Toronto, Canadá
- ^{aw} Departamento de Psiquiatría, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá
- ^{ax} Hospital Eastern State, Lexington, Kentucky, Estados Unidos
- ^{ay} Centro Hazelwood, Louisville, Kentucky, Estados Unidos
- ^{az} Departamento de Psiquiatría y Medicina Molecular, Escuela de Medicina Donald y Barbara Zucker en Hofstra/Northwell Hempstead, New York, Estados Unidos
- ^{ba} Facultad de Medicina, Universidad Keele, Staffordshire, Fundación Midlands Partnership NHS, Staffordshire, Reino Unido
- ^{bb} Departamento de Psiquiatría, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia
- ^{bc} Departamento de Psiquiatría, Universidad Washington en St. Louis, St. Louis, Missouri, Estados Unidos
- ^{bd} Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Universidad Centro Médico de Mainz, Alemania
- ^{be} Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- ^{bf} Programa Trastornos del Ánimo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia
- ^{bg} Departamento de Práctica Farmacéutica, Universidad de Montana, Missoula, Estados Unidos
- ^{bh} Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD), Parc de Salut Mar, Barcelona, España
- ^{bi} Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España
- ^{bj} Unidad Farmacogenética y Psicofarmacología Clínica, Centro de Neurociencias Psiquiátricas, Hospital Universitario y Universidad de Lausanne, Suiza
- ^{bk} Centro de Investigación e Innovación en Ciencias Farmacéuticas Clínicas, Hospital Universitario y Universidad de Lausanne, Suiza
- ^{bl} Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Geneva, Suiza
- ^{bm} Instituto Farmacéutico de Ciencias del Oeste de Suiza, Universidad de Geneva, Universidad de Lausanne, Suiza
- ^{bn} Departamento de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España
- ^{bo} Centro de Ciencias del Medicamento, Facultad de Farmacia, Universidad de Medicina y Farmacia Carol Davila, Bucharest, Rumania
- ^{bp} Servicio Forense Regional Central Te Korowai Whāriki, Junta de Salud del Distrito Capital y Litoral, Wellington, Nueva Zelanda
- ^{bq} Departamento de Medicina Psicológica, Universidad de Otago, Wellington, Nueva Zelanda
- ^{br} Departamentos de Medicina Genética, Psiquiatría, Fisiología y Farmacología, y Ciencias de la Salud Comunitaria, Universidad de Calgary, Alberta, Canadá
- ^{bs} Facultad de Medicina, Universidad de Montreal, Montreal, Canadá
- ^{bt} Departamento de Farmacia, Hospital de Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Canadá
- ^{bu} Fundación NHS del Este del Londres, Londres, Reino Unido
- ^{bv} Escuela de Medicina Barts, Universidad Queen Mary, Londres, Reino Unido
- ^{bw} Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Centro de Investigación Psiquiátrica Maryland, Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos
- ^{bx} Departamento de Psiquiatría, Hospital General Asahi, Chiba, Japón
- ^{by} Departamento de Neurología y Neurocirugía, Instituto Nacional de Salud Mental, Budapest, Hungría
- ^{bz} Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
- ^{ca} Secretaría de Salud Mental y Adicciones, Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy, San Salvador de Jujuy, Argentina
- ^{cb} Instituto Vilapriño, Centro de Estudios, Asistencia e Investigación en Neurociencias, Mendoza, Argentina
- ^{cc} Departamento de Psiquiatría, LSK Facultad de Medicina, Universidad de Hong Kong, China
- ^{cd} Laboratorio Estatal Clave de Ciencias Cerebrales y Cognitivas, Universidad de Hong Kong, Hong Kong SAR China
- ^{ce} Facultad de Farmacia, Ciencias de la Salud, Universidad de Qatar, Doha, Qatar
- ^{cf} Departamento de Psiquiatría, Corporación Médica Hamad, Doha, Qatar
- ^{cg} NHS, Departamento de Salud Mental, Hospital "G. Mazzini", Teramo, Italia
- ^{ch} Departamento de Psiquiatría, Instituto de Postgrado en Educación e Investigación Médica, Chandigarh, India
- ^{ci} Instituto de Investigación sobre Salud Mental y Adicciones de la Columbia Británica, Departamento de Psiquiatría, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, BC, Canadá
- ^{cj} Hospital Neuropsiquiátrico Federal de Yaba, Lagos, Nigeria
- ^{ck} Departamento de Farmacología Clínica, Universidad Médica Estatal de Astrakhan, Astrakhan, Federación Rusa
- ^{cl} Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica, Universidad Médica Estatal del Norte, Arkhangelsk, Rusia
- ^{cm} 3er Departamento de Psiquiatría, División de Neurociencias, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Aristotle de Thessaloniki, Grecia
- ^{cn} Departamento de Psiquiatría, Universidad Médica de Gdańsk, Gdańsk, Polonia
- ^{co} Departamento de Psiquiatría, Universidad de Queens, Kingston, Canadá
- ^{cp} Departamento de Psiquiatría, Centro Hospitalario Universitario de S. João, Porto, Portugal
- ^{cq} Facultad de Medicina, Universidad de Porto, Porto, Portugal
- ^{cr} Universidad Sigmund Freud, Vienna, Austria
- ^{cs} Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario Jerez, Servicio Andaluz de Salud, Universidad de Cadiz, Jerez, España
- ^{ct} Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBIS, Sevilla, España
- ^{cu} Red Española de Investigación en Salud Mental (CIBERSAM), Sevilla, España
- ^{cv} Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Cape Town, Hospital Valkenberg, Western Cape, Cape Town, Sudáfrica

- ^{cw} División de Farmacología Clínica, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Stellenbosch, Cape Town, Sudáfrica
- ^{cx} Hospital Central de Maputo, Maputo, Mozambique
- ^{cy} Departamento de Neuropsiquiatría, Hospital Universitario de Keio, Tokyo, Japón
- ^{cz} Departamento de Psiquiatría, Centro Médico Psiquiátrico de Okayama, Okayama, Japón
- ^{da} Instituto Central de Salud Mental, Departamento de Neuroimagen Molecular, Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania
- ^{db} Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zagreb, Zagreb, Croacia
- ^{dc} Departamento de Psiquiatría y Medicina Psicológica, Centro Hospitalario Universitario de Zagreb, Croacia
- ^{dd} Departamento de Psiquiatría, Centro Médico Universitario Maribor, Maribor, Eslovenia
- ^{de} Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Kragujevac, Kragujevac, Serbia
- ^{df} Grupo de Esquizofrenia Resistente (GER), Programa de Esquizofrenia (Proesq), Universidad Federal de Sao Paulo, SP, Brasil
- ^{dg} Departamento e Instituto de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de São Paulo (FMUSP), Sao Paulo, Brasil
- ^{dh} Departamento e Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina de Oporto, Oporto, Portugal
- ^{di} Casa Salidado Som Jesus (Hospital Psiquiátrico), Oporto, Portugal
- ^{dj} INUBE Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura, Escuela de Medicina, Hospital Universitario de Extremadura, Badajoz, España
- ^{dk} Red Española de Investigación en Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
- ^{dl} Centro de Psicosis Cambridge, Fundación Trust Cambrigheshire and Peterborough NHS y Departamento de Psiquiatría, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido
- ^{dm} Servicio Adicción y Salud Mental Metro South, Brisbane, Australia
- ^{dn} Centro de Investigación en Salud Mental y Escuela de Medicina Clínica Queensland, Universidad de Queensland, Brisbane, Australia
- ^{do} Unidad de Investigación, Centro de Salud Mental y Laboratorio de Psiquiatría Molecular de Geha, Centro Médico de Investigación Felsenstein, Tel Aviv, Israel
- ^{dp} Departamento de Psiquiatría Facultad de Medicina Sackler y Escuela Sagol de Neurociencia, Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel
- ^{dq} Departamento de Psiquiatría "A", Hospital Universitario Hedi Chaker, Sfax, Túnez
- ^{dr} Facultad de Medicina, Universidad de Sfax, Sfax, Túnez
- ^{ds} Centro de Gestión de la Calidad de los Medicamentos, Facultad de Farmacia, Universidad de Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur, Malasia
- ^{dt} Departamento de Farmacia, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos
- ^{du} Escuela de Medicina, Universidad de Virginia Commonwealth, Richmond, Virginia, Estados Unidos
- ^{dv} Instituto de Neurociencia Semel, Universidad de California, Los Angeles, California, Estados Unidos
- ^{dw} Centro de Investigación de Enfermedades Mentales, Educación y Centro Clínico en Desert Pacific Virginia, Los Angeles, California, Estados Unidos
- ^{dx} Facultad de Medicina, Universidad de New York, Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Valhalla, New York, Estados Unidos
- ^{dy} Departamento de Psiquiatría, Hospital General de Massachusetts, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts, Estados Unidos
- ^{dz} Universidad Charité de Berlin, Departamento de Psiquiatría de Niños y Adolescentes, Berlin, Alemania

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2023

Aceptado el 7 de septiembre de 2023

Palabras clave:

Grupo de ascendencia continental de nativos americanos
 Grupo de ascendencia continental asiático
 Clozapina/efectos adversos
 Clozapina/sangre
 Clozapina/metabolismo
 Clozapina/uso terapéutico
 Clozapina/toxicidad
 CYP1A2
 Etiquetado de medicamentos
 Grupo de ascendencia continental europea
 Infección
 Inflamación
 Mortalidad/efectos de los fármacos
 Sexo
 Fumar

R E S U M E N

Esta guía internacional propone mejorar los prospectos de la clozapina en todo el mundo mediante la inclusión de información sobre la titulación del fármaco en función de la ascendencia del paciente. Las bases de datos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) sugieren que la clozapina es el tercer fármaco más tóxico en los Estados Unidos de América (EE. UU.) y que produce una mortalidad por neumonía en todo el mundo 4 veces mayor que la correspondiente a la agranulocitosis o la miocarditis. El rango terapéutico de referencia para las concentraciones séricas estables de clozapina es estrecho, de 350 a 600 ng/ml, con potencial de toxicidad y reacciones adversas más frecuentes a medida que aumentan las concentraciones. La clozapina se metaboliza principalmente por CYP1A2 (las mujeres no fumadoras requieren la dosis más baja y los hombres fumadores la dosis más alta). A través de la conversión fenotípica, la prescripción conjunta de inhibidores del metabolismo de la clozapina (incluidos los anticonceptivos orales y el valproato), la obesidad o la inflamación con elevaciones de la proteína C reactiva (PCR), pueden convertir al paciente en un metabolizador lento/pobre (MP). Las personas de ascendencia asiática (de Pakistán a Japón) o los habitantes originarios de las Américas tienen menor actividad de CYP1A2 y requieren dosis más bajas de clozapina para alcanzar concentraciones de 350 ng/ml. En los EE. UU. se recomiendan dosis diarias de 300-600 mg/día. La dosificación personalizada lenta puede prevenir RAM tempranas (incluidos el síncope, la miocarditis y la neumonía). La esencia de esta guía se fundamenta en 6 esquemas de titulaciones personalizadas para pacientes hospitalizados: 1) los de ascendencia asiática o los pueblos originarios de las Américas con un metabolismo más bajo (en casos de obesidad o uso de valproato) que necesitan dosis terapéuticas mínimas de 75-150 mg/día; 2) los de ascendencia asiática o personas originarias de las Américas con un metabolismo promedio que necesitan 175-300 mg/día; 3) aquellos de ascendencia europea/asiática occidental con un metabolismo más bajo (en casos de obesidad o uso de valproato) que necesitan 100-200 mg/día; 4) los de ascendencia europea/asiática occidental con un metabolismo promedio que necesitan 250-400 mg/día; 5) en los EE. UU. con ascendencia que no sea de Asia o las personas originarias de las Américas con un metabolismo de clozapina más bajo (en casos de obesidad o uso de valproato) que necesitan 150-300 mg/día; y 6) en los habitantes de EE. UU. con ascendencia que no sean de Asia o las personas originarias de las Américas con un metabolismo promedio de clozapina que necesitan 300-600 mg/día. Se requiere un control de proteína C reactiva (PCR) inicial y semanal durante al menos 4 semanas para identificar cualquier proceso inflamatorio, incluida la inflamación secundaria a un ajuste rápido de la dosis de clozapina.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels

A B S T R A C T

This is the Spanish translation of an international guideline which proposes improving clozapine package inserts worldwide by using ancestry-based: 1) dosing and 2) titration. Adverse drug reaction (ADR) databases suggest clozapine: 1) is the third most toxic drug in the United States (US), and 2) produces worldwide pneumonia mortality four times greater than that of agranulocytosis or myocarditis. For trough steady-state clozapine serum concentrations, the therapeutic reference range is narrow, from 350 to 600 ng/mL with the potential for toxicity and ADRs as concentrations increase. Clozapine is mainly metabolized by CYP1A2 (female non-smokers require the

Keywords:

Native American continental ancestry group
 Asian continental ancestry group
 Clozapine/adverse effects
 Clozapine/blood
 Clozapine/metabolism

Clozapine/therapeutic use
 Clozapine/toxicity
 CYP1A2
 Drug labeling
 European continental ancestry group
 Infection
 Inflammation
 Mortality/drug effects
 Sex
 Smoking

lowest dose and male smokers the highest dose). Poor metabolizer (PM) status through phenotypic conversion is associated with co-prescription of inhibitors (including oral contraceptives and valproate), obesity or inflammation with C-reactive protein (CRP) elevations. People with ancestry from Asia (Pakistan to Japan) or the Americas' original inhabitants have lower CYP1A2 activity and require lower clozapine doses to reach concentrations of 350 ng/ml. Daily doses of 300-600 mg/day are recommended in the US. Slow personalized titration may prevent early ADRs (including syncope, myocarditis and pneumonia). The core of this guideline consists of six personalized titration schedules for inpatients: 1) Asian/Amerindian ancestry with lower metabolism (in cases of obesity or valproate) needing minimum therapeutic dosages of 75-150 mg/day, 2) Asian/Amerindian ancestry with average metabolism needing 175-300 mg/day, 3) European/Western Asian ancestry with lower metabolism (in cases of obesity or valproate) needing 100-200 mg/day, 4) European/Western Asian ancestry with average metabolism needing 250-400 mg/day, 5) in the US of non-Asian/Amerindian ancestry with lower clozapine metabolism (in cases of obesity or valproate) needing 150-300 mg/day, and 6) in the US of non-Asian/Amerindian ancestry with average clozapine metabolism needing 300-600 mg/day. Baseline and weekly CRP monitoring for at least 4 weeks is required to identify any inflammation, including inflammation secondary to clozapine rapid titration.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Esta es la traducción de un artículo en inglés describiendo una guía internacional para una dosificación más segura de la clozapina en adultos que incluyó 104 autores de 50 países/regiones y publicada en el 2022¹.

Historia de la clozapina

La clozapina fue comercializada en algunos países europeos a principios de la década de 1970, pero en 1975 se describieron en Finlandia casos de agranulocitosis inducida por este fármaco. La asociación de la clozapina con una reacción adversa al medicamento (RAM) potencialmente letal como la agranulocitosis dañó gravemente su reputación. Como consecuencia, la clozapina fue retirada de algunos países continentales europeos y se detuvieron los estudios en curso en América del Norte². Todo cambió en 1988, cuando Kane et al.³ publicaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que demostró que la clozapina era significativamente más eficaz que la clorpromazina para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria (ERT). En el año siguiente a este ECA, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la clozapina en los Estados Unidos (EE. UU.) para la ERT con un sistema de monitorización centralizado llamado *Clozaril Patient Management System* (CPMS). El CPMS exigió la realización de recuento y fórmula leucocitaria semanales (WBC, por sus siglas en inglés) para prevenir la agranulocitosis. A la aprobación por parte de la FDA le siguió el resurgimiento del uso de la clozapina en la Europa continental y la sucesiva aprobación en otros países como el Reino Unido (en 1989), Canadá (en 1991), Australia (en 1994) y Japón (en 2009).

En 1989, la FDA casi no requería estudios farmacocinéticos de clozapina². En 1996, las interacciones fármaco-fármaco (IFF) con un antihistamínico, la terfenadina, se convirtió en responsable de múltiples muertes en los EE. UU. Esta IFF llevó a la FDA a comenzar a exigir estudios de IFF. A medida que la ciencia farmacocinética evolucionó, los estudios farmacocinéticos se convirtieron en la piedra angular para la aprobación de nuevos medicamentos por parte de la FDA, pero la clozapina se volvió genérica sin que ninguna compañía farmacéutica respaldara los estudios farmacocinéticos requeridos. Dado que la FDA tiene una considerable influencia en las agencias de medicamentos en todo el mundo, la falta de atención de la FDA al creciente conocimiento de la farmacocinética de la clozapina ha hecho que la información escrita dirigida al consumidor o usuario que acompaña al medicamento sea, hasta el momento, inadecuada. Estos prospectos requieren de cambios importantes, en particular la necesidad de describir las dosificaciones según la etnicidad de los pacientes⁴. Nielsen et al.⁵ llevó a cabo una excelente y exhaustiva comparación mundial de prospectos de clozapina y puso de manifiesto que, de igual modo que el prospecto de clozapina de la FDA, estos se centran principalmente en la agranulocitosis, pero

no mencionaban los problemas relacionados con el origen étnico o la velocidad de titulación de la dosis.

Seguridad de la clozapina

La clozapina puede asociarse a una menor mortalidad en la esquizofrenia refractaria

La ERT representa aproximadamente un tercio de las personas con esquizofrenia⁶. Si bien las definiciones de ERT varían de un estudio a otro⁶, la literatura está de acuerdo en que la clozapina es el antipsicótico más eficaz para ERT tanto en ECA como en cohortes naturalistas. La mayoría de los metaanálisis de ECA respaldan a la clozapina como el antipsicótico más eficaz en la ERT⁷. Un grupo de investigadores publicó un metaanálisis en la red⁸ que no encontró superioridad en la ERT, pero también publicó un metaanálisis que describía a la clozapina como la más eficaz para el tratamiento agudo de la esquizofrenia de múltiples episodios⁹. Dos revisiones sistemáticas de estudios de cohortes naturalistas^{10,11} demostraron que la clozapina tenía una mayor eficacia que otros antipsicóticos porque se asoció con menos interrupciones del tratamiento y menos hospitalizaciones. La clozapina puede tener un perfil particularmente positivo para el bienestar de los pacientes con ERT, algunos de los cuales están dispuestos a continuar con el tratamiento con clozapina durante muchos años². El cuadro suplementario S1^{2,12-17} analiza cómo la clozapina puede disminuir la mortalidad de los pacientes con ERT que están dispuestos a cumplir con su tratamiento durante muchos años y aumentar así su esperanza de vida en comparación con los pacientes que no se adhieren adecuadamente al tratamiento.

La farmacocinética de la clozapina puede explicar sus reacciones adversas a medicamentos

Muchos clínicos son reacios a usar clozapina en las personas con ERT debido a la barrera que supone la existencia de una reglamentación específica para su prescripción y también en parte por su toxicidad, lo que lleva a su infratilización en muchos países¹⁸. Este hecho supone un perjuicio a las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, ya que la clozapina es el único antipsicótico aprobado por la FDA para reducir el comportamiento suicida¹⁹ y puede además reducir la hostilidad y los comportamientos agresivos independientemente de sus efectos sobre otros síntomas²⁰.

Para reducir las RAM de la clozapina, una guía de consenso de expertos²¹ recomienda enfáticamente usar niveles séricos/plasmáticos, lo que se denomina monitorización terapéutica de niveles plasmáticos (MT). La guía de consenso propone un rango de referencia terapéutico de clozapina de 350-600 ng/ml para las concentraciones estables del fármaco. Este valor es solo para las concentraciones de clozapina y no

incluye su metabolito principal, la norclozapina, ni el total (clozapina más norclozapina). Este rango proporciona un índice terapéutico de 1,7 ($600/350 = 1,7$), calculado dividiendo el rango de referencia superior por la referencia inferior. La tabla suplementaria S1 muestra que la clozapina tiene el índice terapéutico más estrecho entre los antipsicóticos de segunda generación²¹⁻²³; por lo tanto, puede ser más propensa a la toxicidad y a causar RAM dependientes de la dosis que en realidad son RAM dependientes de la concentración de cada paciente²⁴.

Toxicidad de la clozapina

Desafortunadamente, los datos de la FDA de 1998 a 2005²⁵ también sugirieron que, tal como se usa actualmente en los EE. UU., la clozapina puede estar asociada con toxicidad. La clozapina se asoció con 3.277 muertes o resultados graves no mortales, lo que la convierte en el tercer fármaco más tóxico en los EE. UU., solo superado por la oxicodeona y el fentanilo²⁵. Para hacer frente a este potencial de toxicidad, la FDA se ha centrado en disminuir la mortalidad por clozapina al concienciar sobre la miocarditis y la neutropenia grave. En 2002, el prospecto de la clozapina de EE. UU. incluía una advertencia sobre la miocarditis y en 2015 la FDA exigió un nuevo programa llamado «estrategia de evaluación y mitigación de riesgos» (REMS) centrado en la neutropenia grave.

El enfoque de la FDA sobre la agranulocitosis inducida por clozapina como una de sus principales causas de mortalidad puede ser erróneo. La base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), VigiBase, ha recibido informes mundiales sobre RAM desde 1968 de 134 agencias de medicamentos. Una búsqueda realizada el 15 de julio de 2019²⁶ puso de manifiesto que la agranulocitosis, incluidos los primeros casos en 1975, representó tan solo 550 muertes por clozapina (la tercera en orden) y tuvo una baja letalidad relativa del 2%. Según esta búsqueda de VigiBase (tabla complementaria S2), las 8 causas principales de muerte en los pacientes con clozapina fueron, en orden decreciente: 1) neumonía²⁷⁻³⁰ (2.077 muertes), 2) paros cardíacos^{31,32} (1.449 muertes), 3) agranulocitosis^{33,34} (550 muertes), 4) miocarditis³⁵⁻³⁷ (539 muertes), 5) estreñimiento³⁸⁻⁴⁰ (326 muertes), 6) arritmia^{41,42} (319 muertes), 7) convulsiones^{41,43-45} (308 muertes) y 8) síncope⁴⁶⁻⁴⁸ (299 muertes). Estas muertes en los pacientes en tratamiento con clozapina probablemente se explican por la combinación de los efectos de la ERT y la clozapina. La tabla complementaria S2 describe para cada RAM de clozapina la posible contribución de la ERT y la clozapina.

Avances en la farmacocinética de la clozapina no incluidas en el prospecto en los Estados Unidos

Después del desarrollo del prospecto estadounidense de clozapina⁴⁹, en 1996 Bertilsson et al.⁵⁰ informaron que la clozapina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2). Fumar tabaco (y cannabis) es un inductor de CYP1A2, mientras que los estrógenos son inhibidores. Al igual que con la cafeína⁵¹ y otros sustratos de CYP1A2, la dosificación de la clozapina varía según la estratificación por sexo y el tabaquismo en 4 grupos. Las mujeres no fumadoras necesitan las dosis más bajas de clozapina, mientras que los hombres fumadores necesitan las más altas⁵². El cuadro suplementario S2 proporciona una revisión detallada del metabolismo de la clozapina⁵⁰⁻⁶³.

Variables clínicamente relevantes que pueden influenciar la dosificación de clozapina

El cuadro suplementario S3 proporciona una revisión detallada de las variables farmacocinéticas que pueden influir en el metabolismo de la clozapina, incluidas las IFF, la obesidad, la inflamación, la edad geriátrica y el embarazo^{2,22,30,41,57,64-80}.

Entre los inhibidores del metabolismo de la clozapina se encuentran la fluvoxamina, la ciprofloxacina y los anticonceptivos

orales. El alto consumo de cafeína también puede comportarse como un inhibidor, pero tiende a ser más problemático en los pacientes ambulatorios que en los hospitalizados en los que el consumo de cafeína es más fácil de controlar (nota f al pie del cuadro suplementario S3). Los inductores del metabolismo de la clozapina incluyen la carbamazepina y la fenitoína. El valproato⁷⁰ puede ser tanto un inhibidor como un inductor. Sin embargo, para optimizar una dosificación de clozapina más segura, el valproato puede considerarse un inhibidor potencial. La clozapina es lipofílica y se deposita en el tejido adiposo; esto parece explicar por qué la obesidad se asocia con una disminución del metabolismo de la clozapina⁷⁶, al igual que con otros sustratos de CYP1A2⁷⁹. Las inflamaciones sistémicas, incluidas las infecciones, liberan citoquinas que inhiben el CYP1A2 y habiéndose descrito niveles elevados de clozapina en 40 casos de infección⁸⁰. En una cohorte de clozapina⁶⁶, en los 18 episodios de inflamación/infección, los efectos variaron desde cambios leves de la monitorización terapéutica de niveles séricos que no requirieron cambios de dosis en los pacientes sin leucocitosis y sin proteína C reactiva (PCR) anormal hasta la necesidad de reducir la dosis a un tercio para compensar los niveles de concentración sérica triples. Además, al inducir inflamación durante el ajuste rápido de la dosis, la clozapina puede disminuir su propio metabolismo para crear un mecanismo de retroalimentación positiva.

El cuadro suplementario S4^{51,63,69,81-88} proporciona una revisión detallada de los limitados datos disponibles sobre la influencia de la genética y la etnicidad en el metabolismo de la clozapina y la actividad de CYP1A2. Hay 5 grupos principales de ascendencia de ADN⁸¹: africanos, europeos (y asiáticos occidentales), asiáticos (definidos por la FDA como personas cuya ascendencia varía geográficamente desde Pakistán hasta Japón), de Oceanía y las personas originarias de las Américas. Los asiáticos y sus descendientes, el pueblo originario de las Américas⁸⁴, tienen una actividad CYP1A2 más baja por razones desconocidas (sección 3 del cuadro suplementario S4) y necesitan dosis terapéuticas mínimas de clozapina más bajas que los europeos para alcanzar los 350 ng/ml. Los oriundos de Oceanía se separaron de los asiáticos antes de la separación de los asiáticos orientales. Basándonos en estudios limitados⁸⁵ y en la experiencia clínica, y hasta que hayan más estudios disponibles, parece razonable pensar que las personas de Oceanía pueden necesitar dosis y titulaciones similares a las de los pacientes de ascendencia europea (sección 4 en el cuadro suplementario S4). No existen buenos estudios de MT con clozapina⁶³ en pacientes de ascendencia africana. Aunque los clínicos estadounidenses no conocen las diferencias de dosis de clozapina para los afroamericanos, la olanzapina es un sustrato de CYP1A2 y un estudio farmacocinético poblacional sugirió que las personas de ascendencia africana pueden necesitar dosis más altas de olanzapina (sección 5 en el cuadro suplementario S4).

El cuadro suplementario S5^{49,89-91} indica que el genotipado actual de CYP1A2, CYP2D6 u otros genes no es útil para la dosificación de clozapina.

Establecimiento de las dosis mínimas terapéuticas

La MT debe realizarse en condiciones estándar, lo que requiere condiciones tanto de un nivel estable como las que se definen en detalle en el cuadro suplementario S6^{2,21,49,92}. Si se supone que se necesita un nivel sérico mínimo de 350 ng/ml para la respuesta a la clozapina en la mayoría de los pacientes, el uso de MT en estado estable es la piedra angular para el uso racional² de la dosificación personalizada. La clozapina sigue una cinética lineal (es decir, la relación entre la dosis y la concentración es lineal) cuando se cumplen 2 condiciones: dosis terapéuticas y ausencia de inductores/inhibidores. La relación concentración-dosis (C/D) es relativamente estable en cada individuo, a menos que cambien las variables personales o ambientales. Los cocientes C/D de clozapina más altos indican un metabolismo más bajo y están asociadas con mujeres, no

fumadores, ancestros de Asia o personas originales de las Américas, prescripción conjunta de inhibidores, obesidad e inflamación. Los cocientes C/D de clozapina más bajos indican falta de adherencia o un metabolismo más alto asociado con hombres, fumadores, ascendencia europea/asiática occidental y prescripción conjunta de inductores de clozapina⁴¹. La dosis de clozapina necesaria para alcanzar una concentración sérica de 350 ng/ml se puede utilizar para personalizar la dosis de clozapina de acuerdo con las características farmacocinéticas de cada individuo y para comparar las dosis promedio en subgrupos después de la estratificación por etnicidad, sexo y tabaquismo.

La tabla suplementaria S3^{41,69,84,93} resume los estudios de MT centrados en la ascendencia. Las personas promedio de ascendencia asiática o las personas originarias de las Américas necesitan una dosis terapéutica mínima de entre 175 mg/día para mujeres no fumadoras y 300 mg/día para hombres fumadores^{69,84}. En 2021, en 6 muestras de personas promedio de ascendencia europea⁹³, las dosis mínimas terapéuticas oscilaron entre 275 mg/día para mujeres no fumadoras y 400 mg/día para hombres fumadores. Por otro lado, el nomograma de un estudio naturalista británico de MT⁹⁴ recomendaba dosis que oscilaban entre 265 mg/día en mujeres no fumadoras y 525 mg/día en hombres fumadores. Así, varios libros de texto europeos siguen esa recomendación⁹⁵⁻⁹⁷.

Los farmacólogos utilizan el término *fenocversión* cuando un paciente que metaboliza un fármaco de forma normal se convierte en un metabolizador lento/pobre (MP) en comparación con el grupo de control de metabolizadores medios⁸⁹. Para la clozapina, esto puede ocurrir temporalmente al tomar un inhibidor (por ejemplo, un anticonceptivo oral o, a veces, el valproato) o al desarrollar inflamación u obesidad. El paciente MP de clozapina que se debe a inhibidores, inflamación u obesidad requiere aproximadamente la mitad de la dosis de clozapina necesaria para su sexo y grupo de fumadores dentro de su grupo de ascendencia. Como la fluvoxamina es un inhibidor de la clozapina muy potente con efectos impredecibles (la dosis de clozapina puede requerir una reducción a 1/5 o 1/10 en algunos pacientes)^{24,64}, esta guía no proporciona titulaciones para los pacientes que toman fluvoxamina.

El prospecto de la clozapina en Estados Unidos no comenta dosis individualizadas ni etnicidad

El prospecto de la clozapina en EE. UU.⁴⁹ no proporciona ninguna recomendación con respecto a los ajustes de la dosis diaria por sexo, tabaquismo o etnicidad. Además, las recomendaciones de dosificación en el prospecto de los EE. UU. se desarrollaron antes de que estuviera disponible cualquier conocimiento del metabolismo de la clozapina y sin ningún estudio de dosificación bien controlado. Este prospecto recomienda alcanzar dosis de 300 mg a 450 mg/día; posteriormente, la dosis puede incrementarse una o 2 veces por semana, en incrementos de hasta 100 mg hasta llegar a una dosis máxima de 900 mg/día⁴⁹.

El cuadro suplementario S7 describe toda la información publicada sobre la dosificación de clozapina en los EE. UU., que incluye: 1) recomendaciones de dosis de libros de texto y artículos de revisión⁹⁸⁻¹⁰³, 2) un nomograma de un estudio de revisión de gráficos⁵², 3) una recomendación de dosis obtenida mediante el uso de la ratio C/D de clozapina en estudios publicados anteriormente¹⁰⁴, 4) un nuevo análisis⁹³ de una revisión sistemática⁶³ que compara pacientes estadounidenses y europeos, y 5) un ECA estadounidense con 3 dosis¹⁰⁵. La combinación de 6 estudios de MT en pacientes europeos sugiere dosis de hasta 400 mg/día para hombres fumadores⁹³; sin embargo, los datos limitados de clozapina de EE. UU. disponibles sugieren que se recomiendan hasta 600 mg/día para hombres fumadores de EE. UU. (cuadro suplementario S7).

Titulación de la dosis de la clozapina

Miocarditis y titulación rápida

Muchos países de la Europa continental suelen utilizar titulaciones lentas para la dosificación de clozapina y tienen una incidencia extremadamente baja de miocarditis¹⁰⁶. El mejor ejemplo es Holanda, que tiene hasta el 10% de sus pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina y ha desarrollado una guía⁹⁶ que fomenta un ajuste de la dosis ambulatoria muy lenta. Por otro lado, durante muchos años se ha sabido que Australia tiene una incidencia mucho mayor de miocarditis inducida por clozapina¹⁰⁷. La tabla suplementaria S2 describe 3.048 casos de miocarditis inducida por clozapina informados a las agencias del medicamento de todo el mundo; más de la mitad procedían de Australia²⁵, un país con solo 26 millones de habitantes. Un metaanálisis de 2020¹⁰⁷ sobre miocarditis inducida por clozapina encontró una diferencia de 7 veces entre Australia y otros países con una tasa de eventos del 2% en 9 muestras australianas y del 0,3% en 15 muestras no australianas.

Las altas tasas de miocarditis inducida por clozapina en algunos países pueden deberse a la titulación rápida de la dosificación. En el caso de la lamotrigina, una titulación más lenta estuvo acompañada de una reducción sustancial en la incidencia del síndrome de Stevens-Johnson, que se cree que es una reacción de hipersensibilidad asociada con una titulación rápida. Esta disminución se produjo después de que la compañía redujera la dosis recomendada de lamotrigina en pacientes promedio, con una reducción adicional a la mitad en los pacientes que tomaban un inhibidor, valproato, que terminaban recibiendo la mitad de la dosis de mantenimiento de lamotrigina que los pacientes no inhibidos¹⁰⁸. La miocarditis inducida por clozapina puede ser una reacción de hipersensibilidad similar asociada con el ajuste rápido de la dosis^{109,110}. La tabla suplementaria S3^{37,69,111-120} proporciona una revisión exhaustiva de los datos publicados hasta el momento que respaldan el papel de la titulación demasiado rápida de la dosis en la miocarditis inducida por clozapina.

El cuadro suplementario S8 describe un modelo hipotético de hipersensibilidad en la miocarditis inducida por clozapina que se puede resumir en 3 fases². En este modelo, el síntoma inicial es la elevación de la PCR, luego se desarrolla con frecuencia fiebre y en la etapa tardía se hacen evidentes los signos locales de inflamación, con mayor frecuencia miocarditis; aunque otras inflamaciones locales, como serositis, neumonitis, hepatitis, pancreatitis, nefritis o colitis, pueden tener lugar en los primeros 2 meses de tratamiento con clozapina cuando se lleva a cabo un ajuste rápido¹²¹.

La incidencia de neumonía puede también incrementarse durante el ajuste de dosis

Ningún estudio publicado hasta el momento presente se ha centrado en la incidencia de neumonía durante los cambios en la dosificación de clozapina, pero 2 artículos, uno sobre miocarditis en Dinamarca¹²² y el otro que describe un ajuste rápido en Rumania¹¹⁴, sugieren que la incidencia de neumonía puede aumentar durante el ajuste de la dosificación de la clozapina. Un cambio brusco o agresivo puede provocar sedación, hipersalivación y trastornos de la deglución, circunstancias todas ellas que aumentan el riesgo de neumonía por aspiración³⁰. En Dinamarca, la miocarditis inducida por clozapina es extremadamente rara. En 3.262 inicios de tratamiento con clozapina en pacientes ambulatorios en el registro danés, Rohde et al.¹²² encontraron solo un 0,03% de miocarditis en los 2 primeros meses. No hubo muertes en los primeros 2 meses explicadas por miocarditis. Sorprendentemente, 7 de las 26 muertes en los primeros 2 meses se debieron a neumonía. Otro análisis del registro danés estableció una incidencia anual de neumonía en pacientes con clozapina del 2,1%²⁹.

Un estudio rumano¹¹⁴ que promovía un ajuste rápido tuvo una incidencia de neumonía del 2,3% (1/44 = 0,23) solo en las 2 primeras semanas.

Propuesta de 6 esquemas de dosificación personalizados de clozapina para pacientes hospitalizados

Dado que un ajuste de la dosis personalizado y lento, teniendo en cuenta la ascendencia del ADN, puede ser importante para la seguridad de la clozapina, este artículo propone 6 esquemas de dosificación para estos grupos de pacientes hospitalizados: 1) ascendencia de Asia o las personas originarias de las Américas con un metabolismo de clozapina más bajo (cuadro suplementario S9), 2) ascendencia de Asia o las personas originarias de las Américas con un metabolismo promedio de clozapina (cuadro suplementario S10), 3) ascendencia europea/asiática occidental con un metabolismo de clozapina más bajo (cuadro suplementario S11), 4) ascendencia europea/asiática occidental con un metabolismo promedio de clozapina (cuadro suplementario S12), 5) en los EE. UU., de ascendencia que no sea de Asia o del pueblo original de las Américas con un metabolismo de clozapina más bajo (cuadro suplementario S13), y 6) en los EE. UU., con ascendencia que no sean de Asia o del pueblo originario de las Américas con metabolismo promedio de clozapina (cuadro suplementario S14).

Consideraciones iniciales para los 6 esquemas de titulación

El cuadro suplementario S15 describe las consideraciones iniciales que son comunes para los 6 esquemas de titulación de los pacientes hospitalizados, incluyendo: 1) indicaciones para elegir un ajuste más lento en cada grupo de ascendencia (uso de anticonceptivos orales, uso de valproato u obesidad), 2) evitar inductores potentes (rifampicina, fenitoína o fenobarbital), 3) evitar la fluvoxamina, 3) suspender las benzodiazepinas cuando sea posible⁴⁸, 4) descartar la inflamación inicial y 5) evitar dejar de fumar durante el ajuste de dosis. En la mayoría de los países, la clozapina se inicia en pacientes hospitalizados, por lo que estas pautas se centran en las dosificaciones de pacientes hospitalizados. La directriz holandesa⁹⁶ proporciona recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes ambulatorios que son incluso más lentas que los esquemas de modificación de dosis de los pacientes hospitalizados.

Papel de la PCR durante el ajuste de dosis

El cuadro suplementario S16^{66,119-121} proporciona la justificación para medir la PCR al mismo tiempo que hacer controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie hematológica blanca¹⁰⁹ durante las primeras 4 semanas. La troponina es un marcador sensible y específico de daño miocárdico. Así, en países con recursos suficientes, parece razonable estimar la troponina semanalmente durante las primeras semanas hasta que se disponga de mejores estudios. Los datos limitados disponibles sugieren que las elevaciones de PCR preceden a las elevaciones de troponina por varios días.

Cuando la PCR se vuelve anormal por primera vez durante el ajuste de dosis, los médicos deben descartar una inflamación concurrente, particularmente una infección de las vías respiratorias superiores, y también considerar una inflamación inducida por clozapina explicada por un ajuste de dosis que ha sido demasiado rápida para ese paciente específico. En cuanto la PCR se vuelva anormal durante el ajuste de dosis de clozapina, los médicos no deben aumentar más la dosis y el ajuste debe suspenderse y, cuando sea posible, se debe considerar el control diario de la PCR y la troponina. Si la PCR y la troponina no se normalizan, los médicos deben disminuir la dosis de clozapina o incluso suspenderla.

Papel de la monitorización terapéutica de clozapina durante el ajuste de dosis

Uso de la monitorización terapéutica cuando esté disponible

Muchos clínicos de todo el mundo no tienen acceso a la MT de niveles plasmáticos de clozapina. Para aquellos profesionales que desean usar la determinación de los niveles plasmáticos para el ajuste de dosis, los esquemas (cuadros suplementario S9 a S14) brindan estimaciones aproximadas para las que las concentraciones valle pueden resultar preocupantes en las primeras (2, 3 y 4) semanas de tratamiento. En la mayoría de los entornos asistenciales, los resultados de la monitorización de la clozapina no están disponibles durante varios días y es posible que no ayuden en el manejo inmediato de los pacientes según los síntomas y la PCR, pero pueden ayudar en la interpretación retrospectiva de casos complejos.

Uso de la monitorización terapéutica en la predicción de la dosis de mantenimiento de la clozapina

Una vez que el paciente ha alcanzado la dosis objetivo en la cuarta semana, es importante permanecer en la misma dosis durante al menos 5 días y monitorizar los niveles séricos del fármaco. En concentraciones terapéuticas (o concentraciones casi terapéuticas), la clozapina sigue una cinética lineal y la relación C/D de clozapina es relativamente estable⁴¹ siempre que no esté contaminada por la inflamación o por cambios en factores ambientales relevantes (inhibidores o inductores, incluido el tabaquismo). Por lo tanto, se puede usar una sola determinación de la concentración plasmática de la clozapina en la cuarta semana que probablemente siga una cinética lineal para estimar la dosis mínima terapéutica, hasta alcanzar una concentración sérica de al menos 350 ng/ml. La tabla suplementaria S5 proporciona múltiples ejemplos de MT a diferentes dosis de clozapina y explica cómo estimar las dosis mínimas terapéuticas.

La media de múltiples determinaciones de niveles es un mejor predictor de la dosis final de mantenimiento de clozapina

El metabolismo de la clozapina en un individuo varía sustancialmente y una única determinación de la concentración de clozapina en el estado de equilibrio estacionario proporciona sólo una aproximación a la relación C/D de clozapina siempre que los factores de confusión (por ejemplo, medicación concomitante, falta de inflamación, hábito de fumar, consumo de cafeína) permanezcan estables. Por otro lado, si se dispone de al menos 5 determinaciones del nivel valle en estado estacionario, y se calcula la relación C/D media, se puede ajustar una determinación más precisa para la dosificación de clozapina del paciente, siempre que los factores de confusión no cambien.

Las figuras suplementarias S1⁶³ y S2¹²³ ilustran esta variabilidad tanto en la clozapina como en las relaciones C/D totales en 2 casos con metabolismo extremo explicado en el cuadro suplementario S17^{63,123}. La figura suplementaria S1⁶³ describe un metabolizador lento de clozapina con una dosis mínima terapéutica media de 90 mg/día basada en 17 determinaciones pero, usando determinaciones únicas, la dosis terapéutica mínima osciló entre 66 mg/día y 121 mg/día. La figura suplementaria S2¹²³ describe a un fumador estadounidense obeso con una dosis mínima terapéutica media de 443 mg/día basada en 17 determinaciones pero, usando con una determinación de nivel plasmático única, la dosis terapéutica calculada oscilaría entre 353 mg/día y 565 mg/día.

Cuestiones no resueltas

Estas pautas no intentan cubrir todos los aspectos del tratamiento con clozapina, sino que se centran solo en hacer que la dosificación, y sus ajustes, sea más segura en todo el mundo, con la esperanza de alentar a todas las agencias de medicamentos a considerar

recomendaciones de dosificación que incluyan el origen étnico. Los temas no resueltos hasta ahora se analizan brevemente a continuación, son: 1) el problema de los enfoques actuales centrados en una dosis promedio para un paciente promedio, 2) algunas áreas de la dosificación que necesitan desarrollo y 3) la necesidad de pautas para personalizar la dosificación para el tratamiento de mantenimiento.

La necesidad de abordajes personalizados

Aquellos investigadores interesados en un enfoque que se centre en la mejor dosis promedio de clozapina¹²⁴ ignoran la necesidad de una dosificación personalizada de clozapina basada en principios farmacocinéticos. Dado que los enfoques actuales no han funcionado con la clozapina, nuestras pautas proponen que existen al menos 6 mejores dosis personalizadas aunque estos 6 esquemas de dosificación no consideran que algunos grupos genéticos o de origen personal pueden requerir enfoques personalizados adicionales. Los estudios futuros deberán verificar si el uso de estos 6 esquemas de titulación ayuda o no a disminuir la toxicidad de la clozapina. Los datos actuales sobre la toxicidad de la clozapina de la FDA²⁵ o VigiBase²⁶ parecen preocupantes. El uso de dosis más bajas durante la titulación y la fase de mantenimiento pueden disminuir la toxicidad de la clozapina (cuadro suplementario S18).

Áreas de la dosificación de la clozapina que necesitan desarrollo

El cuadro suplementario S19 enumera las áreas en las que el ajuste de la dosificación de la clozapina necesitan desarrollo: 1) ajuste de estas pautas de clozapina basadas en la ascendencia para niños y adolescentes; 2) estudio de mutaciones de CYP1A2 y mecanismos epigenéticos que pueden ayudar a identificar los MP de clozapina^{63,69,89,119,125-128}, 3) aclaración de la existencia o no de metabolizadores ultrarrápidos (UM), que parecen muy raros en el caso de la clozapina^{89,123,129}; 4) consideración del ajuste de dosis personalizado para otros grupos de distinta ascendencia de los considerados (por ejemplo, personas con ascendencia de Oceanía o africana) y probar, como estrategia, la selección de la ascendencia asociada con las dosis más bajas en personas con ascendencia mixta; 5) estudios de determinación de niveles del fármaco en EE. UU. con estratificación por sexo, tabaquismo y ascendencia para establecer dosis terapéuticas mínimas; 6) las concentraciones inferiores o superiores a 350 ng/ml pueden ser apropiadas para algunos pacientes^{130,131}; 7) estudios sobre dosis y concentraciones terapéuticas mínimas para indicaciones distintas a la ERT; y 8) formulaciones de clozapina más flexibles, incluidas aquellas que permiten la administración de dosis más bajas⁸².

Pautas futuras para la dosificación personalizada durante el tratamiento de mantenimiento

Estas pautas solo se centran en la dosificación de clozapina para prevenir la miocarditis, la hipotensión ortostática, la sedación y el riesgo de neumonía temprana. El cuadro suplementario S18 explica la necesidad de futuras pautas centradas en la dosificación personalizada durante la fase de mantenimiento, incluida una revisión de 3 temas principales: la prevención de RAM relacionadas con la concentración²⁴, el uso de tratamientos adyuvantes como la fluvoxamina y el uso de nuevos dispositivos de punto de atención para medir rápidamente el recuento de leucocitos y los niveles plasmáticos de clozapina².

Conclusión

En conclusión, estos 6 conjuntos de esquemas de dosificación personalizados basados en ascendencia, sexo, tabaquismo, comedición, obesidad, inflamación y posible existencia de MP tienen como objetivo hacer que la dosificación de clozapina sea más segura. Esperamos que las agencias del medicamento de todo el mundo comiencen a considerar cambios en las fichas técnicas y los prospectos de clozapina⁴ para poner de manifiesto el papel relevante de la ascendencia en la dosificación de clozapina y consideren la dosificación

personalizada y lenta como una forma económica y fácil de aumentar la seguridad de la clozapina en todo el mundo. Los estudios futuros deberán verificar si estas valoraciones basadas en la ascendencia son útiles o no. Se anima a los lectores a proporcionar comentarios para mejorar estas propuestas de dosificación. La guía ha sido actualizada y resumida en otros 2 artículos más recientes.^{132,133}

Contribuciones

La primera versión de esta guía fue desarrollada por el Dr. de Leon sobre la base de su experiencia con la clozapina durante más de 30 años. Esta experiencia incluye 5 años de investigación gestionando un estudio doble ciego de 3 dosis de clozapina utilizadas en hospitales estatales de Filadelfia financiado por el *National Institute of Mental Health* (NIMH) a los Dres. George Simpson y Richard Josiassen. El Dr. de Leon también ha desarrollado actividad clínica en centros de salud mental del estado de Kentucky durante más de 25 años. Otros autores contribuyeron con su experiencia clínica y/o investigadora en clozapina. Muchos de ellos han sido coautores con el primer autor de artículos sobre la dosificación de clozapina según la ascendencia: los Dres. Schoretsanitis, Smith, Molden, Solismaa, Seppälä, Kopeček, Švancer, Olmos, Iglesias-García, Iglesias-Alonso, Spina, Ruan, Chun-Yue Wang, Tang, Lin, Rajkumar, González-Esquivel, Jung-Cook y Baptista; con respecto a la clozapina y la infección: Dres. Ruan, Chun-Yue Wang, Rohde, Nielsen, Verdoux, Quiles, Sanz y De las Cuevas; con respecto a la clozapina y la miocarditis: Dres. Cohen, Schulte, Ertuğrul y Anil Yağcıoğlu; con respecto a las revisiones de clozapina: Dres. Schoretsanitis, Ruan, Chun-Yue Wang, De las Cuevas, Kaithi, Kane, Farooq y Ng; con respecto a la farmacocinética antipsicótica: Dres. McCollum, Shelton, Hiemke, López-Jaramillo, McGrane, Lana, Eap, Arrojo-Romero y Rădulescu; y con respecto a la respuesta antipsicótica: Dres. Motuca y Crespo-Facorro. Todos los autores redactaron o revisaron críticamente el contenido y aprobaron la versión final. Dr. De las Cuevas hizo la traducción española.

Financiación

Este artículo se llevó a cabo sin ningún tipo de financiación externa. Ninguna organización comercial tuvo ningún papel en la redacción de este documento para su publicación.

Conflicto de intereses

En los últimos 3 años antes de la publicación de la guía internacional en inglés, los siguientes autores no han tenido conflicto de interés alguno: Drs. de Leon, Schoretsanitis, Smith, Molden, Solismaa, Švancer, Olmos, Ricciardi, Iglesias-García, Iglesias-Alonso, Spina, Ruan, Chun-Yue Wang, Gang Wang, Tang, Lin, Lane, Rajkumar, González-Esquivel, Jung-Cook, Baptista, Rohde, Nielsen, Verdoux, Quiles, Sanz, De las Cuevas, Cohen, Schulte, Chopra, McCollum, Shelton, Kaithi, Farooq, Bilbily, McGrane, Lana, Arrojo-Romero, Rădulescu, Every-Palmer, Bebawi, Bhattacharya, Otsuka, Lazary, Torres, Yecora, Motuca, Chan, Zolezzi, Ouanes, De Berardis, Grover, Kirilochev, Soloviev, Ayub, Silva, Bonelli, Temmingh, Declodet, Pedro, Pacheco Palha, Llerena, Fernandez-Egea, Siskind, Masmoudi, Mohd Saffian, Leung and Buckley. En los últimos 3 años varios autores informan de conflictos de intereses. El Dr. Seppälä es asesor médico permanente, recibió honorarios por conferencias y es miembro del consejo asesor de Viatrix que comercializa clozapina en Finlandia y otros países europeos. El Dr. Kopeček participó como conferenciante y en consejos asesores con el apoyo de Angelini, Janssen Pharmaceuticals, Lundbeck y Richter Gedeon. El Dr. Yong Sik Kim recibió subvenciones, apoyo para la investigación y/u honorarios de Janssen, Otsuka, Whan in Pharm y Bukwang Pharm (Sumitomo Dannipon Pharma). El Dr. Se Hyun Kim recibió becas de investigación y/o fue conferenciante de Janssen, Eli Lilly y Dongwha. La Dra. Ertuğrul ha recibido honorarios como

conferenciante de Abdi Ibrahim Otsuka. La Dra. Anil Yağcıoğlu ha recibido honorarios como conferenciante y honorarios de consultoría de Janssen y Abdi Ibrahim Otsuka. El Dr. Cotes ha recibido financiación para investigación de Otsuka, Lundbeck, Roche, Alkermes y es consultor de Saladax Biomedical. El Dr. Kane informa de honorarios personales de Alkermes, Allergan, Bristol-Myers Squibb, IntraCellular Therapies, Janssen, Lundbeck, Minerva, Neurocrine, Otsuka, Pierre Fabre, Reviva, Sunovion, Takeda, Teva, LB Pharma, MedAvante y The Vanguard Research Group. El Dr. Ng ha sido consultor de Grunbiotics, Lundbeck, Servier y Janssen-Cilag, y recibió honorarios como conferenciante investigador de Servier, Janssen-Cilag y Pfizer. ICMG, y recibió derechos de autor de Hogrefe Publishing Corp. T.L. El Dr. Hiemke recibió honorarios como conferenciante de Otsuka. El Dr. López-Jaramillo informa de apoyo financiero para investigación del National Institute of Mental Health, EE.UU., MinCiencias, Colombia y de la Universidad de Antioquia, Colombia. El Dr. Eap recibió honorarios por conferencias o impartición de cursos de Educación Médica Continuada de Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sandoz, Servier, Sunovion, Vifor-Pharma y Zeller. El Dr. Seifritz ha recibido honorarios de Schwabe GmbH por conferencias educativas. Además, ha recibido subvenciones educativas y honorarios por consultoría de Janssen Cilag, Lundbeck, Angelini, Otsuka, Servier, Recordati, Vifor, Sunovion y Mepha. El Dr. Bousman es miembro de Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y de Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). La Dra. Kelly ha desempeñado labores de consultor de Alkermes, Lyndra y Sunovion. El Dr. Procyszyn ha sido conferenciante y ha asistido a las reuniones del consejo asesor de Janssen, Lundbeck y Otsuka. El Dr. Adebayo formó parte del consejo asesor de Janssen en Nigeria para un inyectable de acción prolongada de palmitato de paliperidona. Janssen no está involucrado en Clozapina en Nigeria. El Dr. Fountoulakis recibió en el pasado becas, fue consultor, asesor o ponente de Formación Médica Continuada, o recibió apoyo para asistir a congresos de las siguientes entidades: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Ferrer, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, la Fundación Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shire y otros. Desde enero de 2020 es director de Cochrane Grecia y está completamente libre de cualquier conflicto de interés. La Dra. Wilkowska ha recibido apoyo para la investigación de Angelini, Biogen, Eli Lilly and Company, Janssen-Cilag, Lundbeck, Polpharma, Sanofi y Valeant. El Dr. Cubała ha recibido apoyo para la investigación de Alkermes, Allergan, Angelini, Auspex, Biogen, Ferrier, Janssen, Otsuka y Sanofi; ha sido conferenciante para Angelini, Celon, Janssen, Sanofi y Servier; y ha desempeñado labores de consultor para Angelini, Janssen y Celon. El Dr. Villagrán-Moreno ha recibido honorarios como ponente de Janssen y ha impartido y presentado conferencias sobre clozapina para Adamed, que comercializa clozapina en España; Ha participado en consejos asesores de Rovi y en proyectos de investigación de Otsuka. El Dr. Crespo-Facorro ha recibido financiación ajena al presente trabajo para proyectos de investigación y/u honorarios como consultor o ponente de las siguientes entidades: Angelini, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Mylan, Sanofi-Aventis, ADAMED, Agencia Española de Investigación, Instituto de Salud Carlos III, Séptimo Programa Marco de la UE y Horizon 2020. El Dr. Takeuchi ha recibido honorarios por conferencias de EA Pharma, Kyowa, Janssen, Lundbeck, Meiji Seika Pharma, Mochida, Otsuka, Sumitomo Dainippon Pharma, Takeda y Yoshitomiya. El Dr. Tsukahara ha recibido honorarios como orador de Eisai Inc. El Dr. Gründer ha desempeñado labores como consultor para Allergan (Dublín, Irlanda), Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Alemania), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Colonia, Alemania), Janssen-Cilag (Neuss, Alemania), Lundbeck (Copenhague, Dinamarca), Otsuka (Chiyoda, Japón), Recordati (Milán, Italia), Sage (Cambridge, EE. UU.) y Takeda (Osaka, Japón). Ha sido conferenciante de Gedeon Richter (Budapest, Hungría), Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka, Recordati. Ha recibido subvenciones de Boehringer Ingelheim, Lundbeck y Saladax (Bethlehem, EE. UU.). Es cofundador y/o accionista de Mind and Brain Institute GmbH (Zornheim, Alemania), Brainfoods GmbH (Zornheim, Alemania),

OVID Health Systems GmbH (Berlín, Alemania) y MIND Foundation GmbH (Berlín, Alemania). La Dra. Sagud impartió conferencias para las siguientes empresas el año previo: Alkaloid, Angelini, Belupo, Eli Lilly, Gedeon Richter, Jadran Galenski Laboratorij, Johnson/Johanson, Lundbeck, Makpharm, Pliva, Stada; y participó en ensayos clínicos de: Eli Lilly, Krka y Gedeon Richter. La Dra. Celofiga recibió honorarios como orador de Eli Lilly, Lundbeck, Richter Gedeon, Krka, Lek, Pliva, Angelini Pharma y participó en consejos asesores de Janssen Pharmaceuticals y Lundbeck. La Dra. Ignjatovic Ristic impartió y presentó conferencias sobre clozapina con el apoyo de Mylan, y recibió honorarios de conferenciante de Mylan, Teva Serbia, Pharm Swiss, Krka y Janssen. El Dr. Ortiz ha sido consultor y ha recibido honorarios de Janssen-Cilag. El Dr. Elkis ha recibido becas de investigación de la Fundación de Apoyo a la Investigación de São Paulo (FAPESP) y honorarios por participación como miembro de consejos asesores, conferenciante o apoyo para viajes de las siguientes compañías farmacéuticas: Aché, Cristália, Daiichi-Sankyo, Janssen, Mantecorp-Hipera, Sandoz y Teva. El Dr. Weizman recibió honorarios como orador de Lundbeck, Lilly, Teva, Trima, Jansen, Medison, Novartis y AstraZeneca. Estas actividades no estaban relacionadas con el presente estudio. El Dr. Marder recibió honorarios de consultoría de Roche, Sunovion, Merck, Boehringer Ingelheim, Otsuka y apoyo a la investigación de Boehringer-Ingelheim y GW Pharma. El Dr. Citrome ha participado en investigaciones colaborativas o ha recibido honorarios por conferencias o consultorías de: AbbVie, Acadia, Alexza, Alkermes, Allergan, Angelini, Astellas, AstraZeneca, Avanir, Axsome, BioXcel, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cadent Terapéutica, Eisai, Eli Lilly, Forum, Genentech, Impel, Indivior, Terapias intracelulares, Janssen, Jazz, Karuna, Lundbeck, Luye, Lyndra, Medavante-Prophase, Meiji, Merck, Medivation, Mylan, Neurocrine, NeuroRx, Novartis, Noven, Osmotica, Otsuka, Pfizer, Reckitt Benckiser, Relmada, Reviva, Sage, Shire, Sunovion, Takeda, Teva, University of Arizona, Valeant, Vanda y de una consultoría ad hoc única para personas/entidades que realizan actividades de marketing, comerciales o investigación de alcance científico. El Dr. Freudenreich informa de las siguientes relaciones financieras con un interés comercial (con él mismo como receptor y en el área de la esquizofrenia): Alkermes - Beca de Investigación (a la institución), Honorarios de Consultor (consejo asesor); Avanir - Beca de Investigación (a la institución); Janssen: Beca de Investigación (a la institución), Honorarios de Consultor (consejo asesor); Integral - Honorarios de Consultor; Neurocrine - Honorarios de Consultor (consejo asesor); Novartis: Honorarios de Consultor; Otsuka - Beca de Investigación (a la institución); Roche - Honorarios de Consultor; Springer Verlag - Derechos de Autor (escritor médico); Elsevier - Honorarios (edición médica); Educación Médica Global: Honorarios (conferenciante de formación médica continuada y desarrollador de contenido); Medscape - Honorarios (ponente de formación médica continuada); American Psychiatric Association: Honorarios de Consultor (asesor de enfermedades mentales graves); Wolters-Kluwer - Derechos de Autor (desarrollador de contenido); UpToDate: Derechos de Autor, Honorarios (desarrollador y editor de contenido, incluido un capítulo sobre clozapina). El Dr. Correll ha sido consultor y/o asesor o ha recibido honorarios de: AbbVie, Acadia, Alkermes, Allergan, Angelini, Aristo, Axsome, Damitsa, Gedeon Richter, Hikma, IntraCellular Therapies, Janssen/J&J, Karuna, LB Pharma, Lundbeck, MedAvante-ProPhase, MedInCell, Medscape, Merck, Mitsubishi Tanabe Pharma, Mylan, Neurocrine, Noven, Otsuka, Pfizer, Recordati, Rovi, Servier, Sumitomo Dainippon, Sunovion, Supernus, Takeda, Teva y Viatrix. Proporcionó testimonio experto para Janssen y Otsuka. Sirvió en una Junta de Monitorización de Seguridad de Datos para Lundbeck, Rovi, Supernus y Teva. Ha recibido subvenciones de Janssen y Takeda. Recibió derechos de autor de UpToDate y también es titular de opciones sobre acciones de LB Pharma. El Dr. Müller ha sido coinvestigador de dos estudios farmacogenéticos en los que Myriad Neuroscience proporcionó kits de pruebas genéticas como una contribución en especie. No recibió ningún pago ni acciones, u opciones

sobre acciones de ninguna compañía farmacogenética. También es coinventor de dos patentes que evalúan el riesgo de aumento de peso inducido por antipsicóticos (pendiente).

Appendix A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2023.100415>.

Bibliografía

- 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(2):73–86.
- de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De Las Cuevas C. A rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):200–4.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789–96.
- de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, Kane JM. Dose and safety concerns of clozapine: worldwide package inserts need revisions. *Schizophr Res*. 2020;216:2–4.
- Nielsen J, Young C, Ifteni P, Kishimoto T, Xiang YT, Schulte PF, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs*. 2016;30(2):149–61.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–29.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385–92.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):199–210.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939–51.
- Land R, Siskind D, McArdle P, Kisely S, Winckel K, Hollingworth SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(4):296–309.
- Masuda T, Misawa F, Takase M, Kane JM, Correll CU. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1052–62.
- Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295–301.
- Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophr Bull*. 2019;45(2):315–29.
- Cho J, Hayes RD, Jewell A, Kadra G, Shetty H, MacCabe JH, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(3):237–47.
- van der Zalm Y, Foldager L, Termorshuizen F, Sommer IE, Nielsen J, Seltén JP. Clozapine and mortality: a comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(3):216–26.
- Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61–8.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620–7.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):37–51.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82–91.
- Citrome L, Volavka J. Specific anti-hostility effects of atypical antipsychotics in persons with schizophrenia: from clozapine to cariprazine. *Harv Rev Psychiatry*. 2021;29:20–34.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1–02):9–62.
- Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW, et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a joint consensus statement of the American Society of Clinical psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3) 19cs13169.
- Williams RL. FDA position on product selection for “narrow therapeutic index” drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997;54(14):1630–2.
- Spina E, Hiemke C, de Leon J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(4):407–22.
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1752–9.
- de Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Schizophr Bull*. 2020;46(1):1–3.
- de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, De Las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry*. 2020;19(1):120–1.
- Rohde C, Siskind D, de Leon J, Nielsen J. Antipsychotic medication exposure, clozapine, and pneumonia: results from a self-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(2):78–86.
- Villasante-Tezanos AG, Rohde C, Nielsen J, de Leon J. Pneumonia risk: approximately one-third is due to clozapine and two-thirds is due to treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(1):66–7.
- Schoretsanitis G, Ruan CJ, Rohde C, Verdoux H, De Las Cuevas C, Spina E, et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(2):145–9.
- Vohra J. Sudden cardiac death in schizophrenia: a review. *Heart Lung Circ*. 2020;29(10):1427–32.
- Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C, Morgano GP, Dragioti E, Carvalho AF, et al. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(3):227–43.
- Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Bird R, Galletly C, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(5):403–12.
- Wiciński M, Węclewicz MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(1):22–8.
- Winckel K, Siskind D, Hollingworth S, Wheeler A. Clozapine-induced myocarditis: separating the wheat from the chaff. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(2):188.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(6):458–65.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, McNeil JJ. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res*. 2012;141(2–3):173–8.
- Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, et al. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):863.
- West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: a potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;46:32–7.
- Cohen D. Clozapine and gastrointestinal hypomotility. *CNS Drugs*. 2017;31(12):1083–91.
- de Leon J, Schoretsanitis G, Kane JM, Ruan CJ. Using therapeutic drug monitoring to personalize clozapine dosing in Asians. *Asia Pac Psychiatry*. 2020;12(2), e12384.
- Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721–46.
- Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology*. 1994;44(12):2247–9.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD006633.
- Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):611–20.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):603–13.
- Sabaawi M, Singh NN, de Leon J. Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities. *Res Dev Disabil*. 2006;27(3):309–36.
- Sandoz, Inc. CLOZAPINE tablet Package insert. Sandoz Inc. Princeton, NJ [Internet]. [Consultado 22 de Marzo 2012]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e503b3cd-574e-ed6a-c7ed-3368115f7f72>.
- Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML, Llerena A, Alm C, Bondesson U, et al. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(5):471–3.

51. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Akhiliu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):537–46.
52. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD. Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry*. 1998;44(8):733–8.
53. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(12):1049–53.
54. Dobrinas M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, Puhl M, Eap CB. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):117–25.
55. Wagner E, McMahon L, Falkai P, Hasan A, Siskind D. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(6):456–66.
56. Olesen OV, Linnert K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(8):823–32.
57. Schoretsanitis G, Kane JM, Ruan CJ, Spina E, Hiemke C, de Leon J. Comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(7):603–21.
58. Chang WH, Lin SK, Lane HY, Wei FC, Hu WH, Lam YW, et al. Reversible metabolism of clozapine and clozapine N-oxide in schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22(5):723–39.
59. de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(1):57–72.
60. Loi CM, Smith DA, Dalvie D. Which metabolites circulate? *Drug Metab Dispos*. 2013;41(5):933–51.
61. Schaber G, Stevens I, Gaertner HJ, Dietz K, Breyer-Pfaff U. Pharmacokinetics of clozapine and its metabolites in psychiatric patients: Plasma protein binding and renal clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(5):453–9.
62. Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J. Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT_{1C} receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. 1993;245(2):179–82.
63. Ruan CJ, Zang YN, Wang CY, Cheng YH, Sun C, Spina E, et al. Clozapine metabolism in East Asians and Caucasians: a pilot exploration of the prevalence of poor metabolizers and a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(2):135–44.
64. Jerling M, Lindström L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*. 1994;16(4):368–74.
65. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, de Leon J. Clinically relevant interactions between atypical antipsychotics and anti-infective agents. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(12):439.
66. Ruan CJ, Zang YN, Cheng YH, de Leon J. Around 3% of 1,300 levels were elevated during infections in a retrospective review of 131 Beijing hospital in-patients with more than 24,000 days of clozapine treatment. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):255–7.
67. de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv*. 2004;55(5):491–3.
68. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):178–84.
69. Ruan CJ, Wang CY, Tang YL, Lin SK, Lee ST, Hong KS, et al. Exploring the prevalence of clozapine phenotypic poor metabolizers in 4 Asian samples: they ranged between 2% and 13. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):644–8.
70. de Leon J. Future studies on the interaction between clozapine and valproic acid should aspire to include longitudinal designs and free valproate concentrations, and should consider that inducer and/or inhibitory effects may vary with time, the individual, and the auto-induction of valproic acid. *Ther Drug Monit*. 2020;42(1):159–61.
71. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E, et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit*. 1999;21(3):341–5.
72. Wong JO, Leung SP, Mak T, Ng RM, Chan KT, Hon-Kee Cheung H, et al. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(2):251–64.
73. Diaz FJ, Santoro V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(3):81–91.
74. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, Jacob M, Jacob KS. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):50–6.
75. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, Muscatello MR, Pandolfo G, Zoccali R, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit*. 2009;31(6):758–63.
76. Diaz FJ, Josiassen RC, de Leon J. The effect of body weight changes on total plasma clozapine concentrations determined by applying a statistical model to the data from a double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(5):442–6.
77. Kuzin M, Haen E, Hiemke C, Bochon B, Bochon K, Gründer G, Paulzen M, et al. Body mass index as a determinant of clozapine plasma concentrations: a pharmacokinetic-based hypothesis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(3):273–8.
78. Zarezaheh M, Saedisomeolia A, Shekarabi M, et al. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies. *Eur J Nutr*. 2021;60(6):2905–21.
79. Moschny N, Hefner G, Grohmann R, Eckermann G, Maier HB, Seifert J, et al. Therapeutic drug monitoring of second- and third-generation antipsychotic drugs-influence of smoking behavior and inflammation on pharmacokinetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):514.
80. Clark SR, Warren NS, Kim G, Schubert KO, Kisely S, Forrester T, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res*. 2018;192:50–6.
81. Nielsen R, Akey JM, Jakobsson M, Pritchard JK, Tishkoff S, Willerslev E. Tracing the peopling of the world through genomics. *Nature*. 2017;541(7637):302–10.
82. de Leon J, Rajkumar AP, Kaithi AR, Schoretsanitis G, Kane JM, Wang CY. Do Asian patients require only half of the clozapine dose prescribed for Caucasians? A critical overview. *Indian J Psychol Med*. 2020;42(1):4–10.
83. Suhas S, Kumar V, Damodharan D, Sharma P, Rao NP, Varambally S, et al. Do Indian patients with schizophrenia need half the recommended clozapine dose to achieve therapeutic serum level? An exploratory study. *Schizophr Res*. 2020;222:195–201.
84. González-Esquível DF, Jung-Cook H, Baptista T, de Leon J. Amerindians may need clozapine dosing similar to that of Asians. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2021;14(3):177–9.
85. Menkes DB, Glue P, Gale C, Lam F, Hung CT, Hung N. Steady-state clozapine and norclozapine pharmacokinetics in Maori and European patients. *EBioMedicine*. 2018;27:134–7.
86. Zang YN, Dong F, Li AN, Wang CY, Guo GX, Wang Q, et al. The impact of smoking, sex, infection, and comedication administration on oral olanzapine: a population pharmacokinetic model in Chinese psychiatric patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021;46(3):353–71.
87. Sathirakul K, Chan C, Teng L, Bergstrom RF, Yeo KP, Wise SD. Olanzapine pharmacokinetics are similar in Chinese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(2):184–7.
88. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, Miller DD, Marder SR, Aravagiri M, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):157–65.
89. Ruan CJ, de Leon J. Is there a future for CYP1A2 pharmacogenetics in the optimal dosing of clozapine? *Pharmacogenomics*. 2020;21(6):369–73.
90. The Dutch Pharmacogenomic Working Group. Pharmacogenomic recommendations, farmaceutica-update. [Intrnet]. [Consultado 29 de Febrero 2021]: www.knmp.nl/.
91. Dobrinas M, Cornuz J, Eap CB. Pharmacogenetics of CYP1A2 activity and inducibility in smokers and exsmokers. *Pharmacogenetic Genomics*. 2013;23(5):286–92.
92. Jakobsen MI, Larsen JR, Svensson CK, Johansen SS, Linnert K, Nielsen J, et al. The significance of sampling time in therapeutic drug monitoring of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(2):159–69.
93. Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, Kopeček M, et al. European Caucasians may need lower minimum therapeutic clozapine doses than those customarily proposed. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(2):140–7.
94. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):70–8.
95. Quiles C, Verdoux H. La clozapine. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Paris: Elsevier Masson SAS; 2020.
96. Netherlands clozapine collaboration group. Guideline for the use of clozapine [Internet]. [Consultado 14 de Marzo 2021]. Disponible en: <http://www.clozapinepluswerkroep.nl/wp-content/uploads/2013/07/Guideline-for-the-use-of-Clozapine-2013.pdf>.
97. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. Maudsley prescribing guidelines in psychiatry 13th edition. Hove, NJ: Wiley-Blackwell; 2018.
98. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(9):329–38.
99. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*. 1991;324(11):746–54.
100. Citrome L. Schizophrenia life-threatening and life-saving treatment? *Curr Psychiatr Ther*. 2009;8(12):57–63.
101. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012;6(3):134–44.
102. Marder SR, Yang YS. Chapter 25. Clozapine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychopharmacology*. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2017. p. 623–48.
103. Meyer JM, Stahl SM. The clozapine handbook: Stahl's handbooks (Stahl's essential psychopharmacology handbooks). Cambridge: Cambridge University Press; 2020.

104. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics*. 2005;46(3):262–73.
105. Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK, de Leon J, Nair C, Abraham G, et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1744–50.
106. Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B, Schulte PF. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(10):1307–12.
107. Siskind D, Sidhu A, Cross J, Chua YT, Myles N, Cohen D, et al. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(5):467–81.
108. Wang XQ, Lv B, Wang HF, Zhang X, Yu SY, Huang XS, et al. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999–2014. *J Clin Neurosci*. 2015;22(6):1005–11.
109. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(4):240–1.
110. de Leon J, Tang YL, Baptista T, Cohen D, Schulte PF. Titrating clozapine amidst recommendations proposing high myocarditis risk and rapid titrations. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(4):242–3.
111. Bandelow B, Degner D, Kreuzsch U, Rütther E. Myocarditis under therapy with clozapine. *Schizophr Res*. 1995;17(3):293–4.
112. Pui-yin Chung J, Shiu-yin Chong C, Chung KF, Lai-wah Dunn E, Wai-nang Tang O, Chan WF. The incidence and characteristics of clozapine-induced fever in a local psychiatric unit in Hong Kong. *Can J Psychiatr*. 2008;53(12):857–62.
113. Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, Correll CU, Kane JM, Manu P. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(1):25–9.
114. Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, Burtea V, Kane JM, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:168–72.
115. Aksoy Poyraz C, Turan Ş, Demirel ÖF, Usta Sağlam NG, Yıldız N, Duran A. Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015;5(4):237–42.
116. Lochhead JD, Nelson MA, Schneider AL. Risks and benefits of rapid clozapine titration. *Ment Illn*. 2016;8(1):6457.
117. Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(1):104–15.
118. Poyraz CA, Özdemir A, Sağlam NG, Turan Ş, Poyraz BÇ, Tomruk N, et al. Rapid clozapine titration in patients with treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q*. 2016;87(2):315–22.
119. de Leon J, Rhee DW, Kondracke A, Diuguid-Gerber J. Rapid titration and decreased clozapine clearance may help explain five cases of clozapine-induced myocarditis in a New York Hospital. *Psychosomatics*. 2020;61(1):102–3.
120. Danilewitz M, Rafizadeh R, Bousman CA. Successful clozapine rechallenge after suspected clozapine-associated myocarditis: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(2):218–20.
121. Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: A narrative review. *Schizophr Res*. 2019;211:1–9.
122. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K, Ebdrup BH, Siskind D, Nielsen J. Adverse cardiac events in out-patients initiating clozapine treatment: a nationwide register-based study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(1):47–53.
123. Chopra N, Ruan CJ, McCollum B, et al. High doses of drugs extensively metabolized by CYP3A4 were needed to reach therapeutic concentrations in two patients taking inducers. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2020;49:84–95.
124. Subramanian S, Völlum BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6) CD009555.
125. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688–700.
126. Allorge D, Chevalier D, Lo-Guidice JM, Cauffiez C, Suard F, Baumann P, et al. Identification of a novel splice-site mutation in the CYP1A2 gene. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(3):341–4.
127. Ito M, Katono Y, Oda A, Hirasawa N, Hiratsuka M. Functional characterization of 20 allelic variants of CYP1A2. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;30(3):247–52.
128. Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005;20(2):24–33.
129. Bender S, Eap CB. Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(1):1048–50.
130. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1579–84.
131. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(7):607–18.
132. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, Rohde C, Yağcıoğlu EA, Baptista T, et al. An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine. *Gen Psychiatr*. 2022;35(3), e100773.
133. Schoretsanitis G, de Leon J. Best practices for starting clozapine in patients with schizophrenia: how to switch from the prior antipsychotic(s). *J Clin Psychiatry*. 2022;83(4) 22ac14500.