



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**ALTERACIÓNS NA SERIE BRANCA E NOS
NIVEIS PLASMÁTICOS DE CLOZAPINA TRAS
A VACINACIÓN CONTRA A COVID-19**

**ALTERACIONES EN SERIE BLANCA Y EN
NIVELES PLASMÁTICOS DE CLOZAPINA
TRAS LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19**

**VARIATION ON WHITE BLOOD CELLS AND
CLOZAPINE PLASMATIC LEVELS AFTER
COVID-19 VACCINATION**

Autor/a/es/as: Alberto García Vispo

Titor/a: Manuel Arrojo Romero

Cotitor/a: Álvaro Fernández Monterroso,
Olalla Maroñas Amigo

Departamento: Psiquiatría

(Xuño, 2024)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

CONTENIDO

ÍNDICE	2
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	4
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. EL PACIENTE CON TRASTORNO MENTAL GRAVE.....	9
1.1.1. Introducción.....	9
1.1.2. Esquizofrenia.....	9
1.1.3. Trastorno Esquizotípico y Esquizoafectivo.....	10
1.2. TRATAMIENTO CON CLOZAPINA.....	11
1.2.1. Historia del fármaco.....	11
1.2.2. Metabolismo.....	11
1.2.3. Reacciones Adversas y Complicaciones	12
1.2.4. Indicaciones.....	12
1.2.5. Intoxicación.....	13
1.3. EL PACIENTE PSIQUIÁTRICO DURANTE LA PANDEMIA.....	13
1.3.1. Importancia del rol del psiquiatra.....	14
1.3.2. Infección por SARS-Cov2	14
1.3.3. Vacunación contra la Covid-19.....	15
2. OBJETIVOS Y PREGUNTA CLÍNICA.....	16
2.1. OBJETIVOS.....	16
2.2. ESTRATEGIA PIO.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	17
3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17

3.2.1.	Criterios de inclusión.....	17
3.2.2.	Criterios de exclusión.....	17
3.3.	FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
3.4.	SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	18
3.5.	ANÁLISIS Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....	18
3.6.	VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	19
4.	RESULTADOS.....	19
4.1.	DIAGRAMA DE FLUJO.....	20
4.2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y SUS PARTICIPANTES....	21
4.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	23
4.4.	CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN.....	23
4.5.	SEGURIDAD DE LA VACUNA.....	26
5.	DISCUSIÓN.....	28
6.	CONCLUSIONES.....	33
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	34
8.	ANEXOS.....	38
8.1.	Anexo 1: Estrategia de búsqueda.....	38
8.2.	Anexo 2: Valoración de la calidad metodológica.....	39
8.3.	Anexo 3: Valoración de la calidad metodológica.....	40

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Lista Vías de intervención del psiquiatra.....	14
Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos	20
Tabla 1 Características de los estudios y sus participantes	21
Tabla 2 Características de los casos y sus participantes	22
Tabla 3 Características del caso y su participante	22
Tabla 4 Resultados Analíticos	24
Tabla 5 Resultados Analíticos	25
Tabla 6 Resultados Analíticos	26
Tabla 7 Aseveraciones	26
Tabla 8 Aseveraciones	27

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AIC: Agranulocitosis inducida por clozapina
- APA: Asociación de psiquiatría americana
- CIE-10: Clasificación internacional de las enfermedades
- CLZ: Clozapina
- DSM-5: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.
- ETR: Esquizofrenia resistente al tratamiento
- FDA: Food and drug administration
- HPLC: High performance liquid chromatography
- IL-10: Interleucina 10
- IL-4: Interleucina 4
- INF- γ : Interferón gamma
- LC-MS: Liquid chromatography-mass spectrometry
- MFT: Monitorización farmacológica terapéutica
- NAC: Neumonía adquirida en la comunidad
- NIC: Neutropenia inducida por clozapina
- NIMH: Mental health national institute
- PCR: Proteína C reactiva
- PMN: Polimorfonucleares neutrófilos
- PSM: Profesional de la salud mental
- RAN: Recuento absoluto de neutrófilos
- RCB: Recuento de células blancas
- TCS: Trastorno por consumo de sustancias
- TMG: Trastorno mental grave

Introducción: Los pacientes con Trastorno Mental Grave son un grupo susceptible a la infección por SARS-Cov2 no solo por su deficiente autocuidado y comorbilidades asociadas, sino que también debido a aquellos psicofármacos que pudieran comprometer su respuesta inmunológica. La Clozapina, potente antipsicótico y centro de esta revisión sistemática, presenta un estrecho margen terapéutico y agranulocitosis como efecto secundario de tipo idiosincrático. Por todo ello, surge la preocupación de si la vacunación contra este nuevo coronavirus es una práctica segura y conveniente para estos pacientes.

Objetivos: Se realiza esta revisión sistemática con el objetivo principal de analizar el perfil de seguridad de la vacunación contra la Covid-19 en pacientes psiquiátricos a tratamiento con clozapina. Como objetivos secundarios se persigue tipificar la elevación de la proteína C reactiva como marcador precoz de intoxicación por clozapina y analizar si el beneficio es superior al riesgo en los pacientes con mayor dosis de clozapina prescrita.

Métodos: Se efectúa una búsqueda sistemática en bases de datos científicas: PubMed y Cochrane Library desde que existen registros hasta el 15/03/2024.

Resultados: Siete estudios cumplieron los criterios de inclusión. Todos ellos mostraron resultados positivos, todas las citopenias fueron transitorias y la PCR demostró ser buen señalizador de riesgo de intoxicación por clozapina. Se reconoce la importancia de la monitorización farmacológica terapéutica (MFT).

Conclusiones: Se concluye que la vacunación contra la Covid-19 en pacientes a tratamiento con CLZ sí es una intervención segura al menos a corto plazo. No se demostró una incidencia de agranulocitosis mayor en estos pacientes. Sin embargo, diversas limitaciones dificultan el establecimiento de conclusiones contrastadas por lo que se insta a la realización de futuros estudios en esta materia.

Palabras clave: Esquizofrenia resistente al tratamiento; ERT; Clozapina; CLZ; Vacunación COVID-19; proteína C reactiva; PCR; Agranulocitosis; Recuento de células blancas; RCB; Recuento absoluto de neutrófilos; RAN.

RESUMO

Introdución: Os doentes con Trastorno Mental Grave son un grupo susceptíbel á infección polo SARS-Cov2 non só polo seu deficiente autocuidado e comorbilidades asociadas, senón que tamén por mor daqueles psicofármacos que puidesen comprometer a súa resposta inmunolóxica. A Clozapina, potente antipsicótico e centro desta revisión sistemática, presenta unha estreita marxe terapéutica mais agranulocitose como efecto secundario de tipo idiosincrático. Por todo isto, xorde a preocupación de se a vacinación contra este novo coronavirus é una práctica segura e conveniente para estes doentes.

Obxectivos: Realízase esta revisión sistemática co obxectivo principal de analizar o perfil de seguridade da vacinación contra a Covid-19 en doentes psiquiátricos a tratamento con clozapina. Como obxectivos secundarios perséguese tipificar a elevación da proteína C reactiva como marcador precoz de intoxicación por clozapina e analizar se o beneficio é superior ao risco nos doentes con maior dose de clozapina prescrita.

Métodos: Efectúase unha búsqueda sistemática en bases científicas: PubMed e Cochrane Library dende que existen rexistros ata o 15/03/24

Resultados: Sete estudos cumpriron os criterios de inclusión. Todos eles amosaron resultados positivos, todas as citopenias foron transitorias e a PCR demostrou ser un bo sinalizador de risco de intoxicación por clozapina. Recoñécese a importancia da monitorización farmacolóxica terapéutica (MFT).

Conclusións: Conclúese ca vacinación contra a Covid-19 en doentes a tratamento con CLZ si é unha intervención segura polo menos a curto prazo. Non se demostrou unha incidencia de agranulocitose maior nestos doentes. Non obstante, varias limitacións dificultan o establecemento de conclusións contrastadas polo que ínstase á realización de futuros estudos nesta materia.

Palabras chave: Esquizofrenia resistente ao tratamento; ERT; Clozapina; CLZ; Vacinación COVID-19; proteína C reactiva; PCR; Agranulocitose; Reconto de células brancas; RCB; Reconto absoluto de neutrófilos; RAN.

ABSTRACT

Introduction: Patients with Severe Mental Illness are a susceptible group to SARS-Cov2 infection not only due to their poor self-care and associated comorbidities, but also because of those psychotropic drugs that may compromise their immune response. Clozapine, a potent antipsychotic and focus of this systematic review, has a narrow therapeutic range and agranulocytosis as idiosyncratic adverse effect. Therefore, concerns appear around whether vaccination against this new coronavirus is a safe and convenient practice for these patients.

Objectives: This Systematic review is carried out with the main objective of analyzing the safety profile of Covid-19 vaccination in psychiatric patients undergoing clozapine treatment. As secondary objectives, we aim to classify the elevation of C-reactive protein as an early marker of clozapine intoxication and to analyze whether the benefit outranks the risk in patients with higher prescribed clozapine doses.

Methods: A systematic search is conducted in scientific databases: PubMed and Cochrane Library, from inception to March 15, 2024.

Results: Seven studies, including one observational cohort, one cross-sectional study, and five reported cases met the inclusion criteria. The studies demonstrated positive results, all cytopenias were transient and C-reactive protein (CRP) proved to be a good indicator of the risk of clozapine intoxication. The importance of therapeutic drug monitoring is recognized.

Conclusions: This systematic review concludes that Covid-19 vaccination in patients undergoing CLZ treatment is indeed a safe intervention, at least in the short term. There was no demonstrated higher incidence of agranulocytosis in these patients. However, several limitations hinder the establishment of contrasted conclusions so further studies in this matter are needed.

Key words: Treatment-resistant schizophrenia; TRS; Clozapine; CLZ; COVID-19 vaccination; C-reactive protein; CRP; Agranulocytosis; White blood cell count; WBC; Absolute neutrophil count; ANC.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL PACIENTE CON TRASTORNO MENTAL GRAVE

1.1.1 Introducción

Si bien no existen unos criterios homogéneos para definir y acotar el término trastorno mental grave (TMG), sí hay tres premisas que el Instituto Nacional de Salud Mental de EE. UU. (NIMH) expuso para caracterizarlo. En primer lugar, el *diagnóstico* de trastorno psicótico en el que previamente se ha descartado organicidad o, de manera controvertida, aquellos trastornos de la personalidad graves con rasgos y alteraciones conductuales persistentes. En segundo lugar, la presencia de *discapacidad* entendida como una alteración grave del funcionamiento personal y para con la comunidad. Presentan, además, dificultades importantes para su autocuidado, autocontrol, funcionamiento cognitivo y en las relaciones interpersonales. Por último, la *duración* de los síntomas y el tratamiento ha de ser superior a dos años.⁽¹⁾

La trascendencia de estos trastornos mayores va más allá de la clínica y comporta siempre una experiencia de gran disconfort en el paciente y en el medio que lo rodea. Y es que no solo experimentan síntomas que interrumpen e impiden verdaderamente su funcionamiento, sino que también pierden parcial o completamente atributos esenciales y necesarios en todas las esferas de su vida. Además, el tratamiento de otras enfermedades y comorbilidades asociadas suele terminar por convertirse en un reto terapéutico que demanda gran disponibilidad de profesionales y recursos. De hecho, los pacientes con TMG presentan una tasa de mortalidad dos o tres veces mayor a la de la población general.⁽²⁾ Asimismo, todas las intervenciones relativas a la prevención primaria, son las que más mermadas se van a ver debido al retraimiento social, falta de autocuidado y prácticas de riesgo que suelen acompañar a estas enfermedades.⁽³⁾

1.1.2 Esquizofrenia

La **Esquizofrenia** es una enfermedad crónica y deteriorante que se caracteriza principalmente por la alteración del pensamiento, del lenguaje, de la conducta y de la autopercepción. Hoy en día es considerada una causa importante de discapacidad a largo plazo que termina por repercutir gravemente en la vida familiar, social y laboral de los enfermos. El riesgo de padecerla es de 0.5-1% para la población general. La prevalencia es mayor en migrantes, menor en países subdesarrollados y no se demostraron diferencias entre zonas urbanas y rurales. Suele debutar en la adolescencia tardía en hombres, y en la edad adulta temprana en las mujeres.⁽⁴⁾

Se desconoce la etiología exacta de la enfermedad, pero sí se ha demostrado la influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de esta. Existen factores predisponentes que necesitan de otros factores desencadenantes para lograr el debut de la enfermedad. La genética, los antecedentes familiares de psicosis y algunos eventos perinatales crean una vulnerabilidad que podría ser desencadenada en un futuro por algún estresante biológico o psicológico; el abuso de diferentes tóxicos y las situaciones vitales estresantes son decisivos en este último punto.⁽²⁾ Además, se ha postulado una hipótesis que relaciona los síntomas psicóticos con un aumento de actividad dopaminérgica en los ganglios basales debido a alteraciones en los circuitos de conexión estriatales.⁽⁵⁾

La esquizofrenia comienza con una fase prodrómica, previa al brote, en la que los enfermos muestran una apariencia extraña, pero mantienen la memoria y la orientación intactas. El inicio del brote se denomina “trema” y da paso a la fase psicótica donde se afecta el pensamiento, la percepción y la conducta pudiendo llegar a verse síntomas catatónicos. Son muy características de esta fase los conocidos como *síntomas positivos*. Estos aparecen de novo con la enfermedad y son el eco, el robo o difusión del pensamiento, las percepciones delirantes con ideas de persecución y perjuicio y las alucinaciones auditivas con voces que comentan y critican al paciente en tercera persona. En la fase residual destacan los *síntomas negativos*. Estos representan la pérdida de atributos y funciones normales previas a la enfermedad; algunos de ellos son el aplanamiento afectivo, la pobreza del lenguaje con bloqueos, la abulia y la anhedonia, el déficit de atención, el retraimiento social y en los casos más graves, deterioro cognitivo.⁽⁶⁾

Así, El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales – Quinta Edición (DSM-5) exige para el diagnóstico de esquizofrenia una duración superior a seis meses entre todas las fases, la persistencia de los síntomas psicóticos al menos un mes y la certeza de repercusión social y laboral en la vida del paciente. Además, es imprescindible descartar organicidad o enfermedad cerebral subyacente, así como estados de intoxicación o abstinencia por fármacos o drogas.⁽⁷⁾

En cuanto al tratamiento es imprescindible la combinación de terapia farmacológica con terapia psicológica. En la mayoría de los casos un buen cumplimiento del tratamiento permite a estos pacientes vivir integrados en sociedad y llevar a cabo una vida productiva.⁽⁴⁾ Los antipsicóticos de primera generación como el haloperidol o la clorpromacina han sido ampliamente desplazados por los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Estos, excepto la clozapina, constituyen el tratamiento farmacológico de primera elección y se deben ajustar individualmente en cada paciente antes de catalogar la esquizofrenia como resistente. Las guías internacionales exigen la no-respuesta a al menos dos antipsicóticos a dosis máximas toleradas y durante un tiempo suficiente para poder acuñar el término esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT).⁽⁸⁾ Además, la práctica clínica nos enseña que hasta el 20-30% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia no se estabilizan con el tratamiento de primera línea y serán entonces candidatos a tratamiento con clozapina.⁽⁸⁾

1.1.3 Trastorno Esquizotípico y Trastorno Esquizoafectivo

El **Trastorno Esquizotípico** designa una condición que emula conductas muy similares a las vistas en la esquizofrenia, pero con una duración inferior a seis meses. Estos pacientes también presentan alteraciones en el pensamiento, en la percepción y en la afectividad. Suelen ser personas excéntricas, frías y que tienden al retraimiento social.⁽⁴⁾

El **Trastorno Esquizoafectivo** presenta un curso episódico y es considerado un continuum entre los trastornos psicóticos y los trastornos del estado de ánimo.⁽⁴⁾ La CIE-10 exige para su diagnóstico la existencia de un trastorno maníaco o depresivo en el que coexistan síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo. Sin embargo, según la DSM-5 es necesario que esos episodios psicóticos acontezcan también de forma aislada, es decir, sin síntomas afectivos asociados. El tratamiento varía en función del tipo de trastorno del ánimo que exista, asociando fármacos estabilizadores del ánimo y antidepresivos a los antipsicóticos atípicos.

1.2 TRATAMIENTO CON CLOZAPINA

1.2.1 Historia del fármaco

La clozapina fue descubierta en 1957 por varios científicos suizos de entre los que destacan Arvid Carlsson, Margit Hamberger y Bertil B. Fredholm. Trabajando para la farmacéutica Sandoz, observaron un patrón farmacodinámico diferente al de los otros antagonistas dopaminérgicos del receptor D2 conocidos hasta el momento. Estudios alemanes anunciaban su gran efectividad frente a los casos de esquizofrenia más inestables y refractarios al tratamiento convencional. Además, se observó que, a diferencia del haloperidol y la clorpromacina, el novedoso fármaco no causaba síntomas extrapiramidales. ⁽⁹⁾

Sin embargo, muchos clínicos del momento se mostraban reticentes a su uso por falta de evidencia científica que avalara su seguridad. En 1972 estudios alemanes comienzan a hablar de fiebre durante las titulaciones del fármaco y en ausencia de infección concomitante. ⁽¹⁰⁾

En 1974 Nathan Kline lleva la clozapina a un hospital de Nueva York y Honigfeld comienza a estudiar su funcionamiento en sujetos sanos. ⁽⁹⁾ Poco después, se publicaron 16 casos de agranulocitosis en Finlandia que terminaron con la vida de 8 pacientes y, todos los estudios iniciados en Estados Unidos fueron suspendidos. ⁽¹¹⁾

En 1982 y persiguiendo la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA), Sandoz decide centrarse en los casos de ERT y defender la gran eficacia del fármaco. Cuatro años después se publica un ensayo clínico aleatorizado en Estados Unidos con resultados prometedores y, finalmente en 1989 la FDA aprueba la clozapina con el requisito de realizar controles hematológicos semanales del RCB. ⁽¹²⁾

1.2.2 Metabolismo

La clozapina es un antipsicótico de segunda generación que pertenece al grupo de las diazepinas y que presenta potente acción antidopaminérgica y antiserotoninérgica. Es un fármaco de alta efectividad pero que requiere la realización de controles hematológicos seriados, así como el estudio de los candidatos previo al inicio del tratamiento. Resulta crucial entender la farmacocinética del fármaco y conocer los factores individuales o ambientales que pudiesen influir en ella. Su metabolismo corre a cargo del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) en el hígado y su metabolito más importante es la norclozapina que se elimina por el riñón. El efecto terapéutico aparece a partir de niveles séricos de clozapina de 350 ng/mL ⁽¹³⁾ y para alcanzarlo es menester considerar los diferentes inductores e inhibidores de su metabolismo.

Así, se conoce que los procesos inflamatorios y el tratamiento concomitante con fluvoxamina inhiben el CYP1A2 y aumentan los niveles de clozapina en sangre; la cafeína también disminuye su metabolismo, pero por un mecanismo de competición. Además, se sabe que los individuos asiáticos tienen también disminuido el metabolismo de dicho fármaco necesitando casi la mitad de la dosis que los caucásicos. ⁽¹⁴⁾ Por otro lado, las sustancias químicas del humo del tabaco y el tratamiento concomitante con carbamazepina han sido reconocidos como inductores de su metabolismo reduciendo así los niveles de CLZ en sangre. ⁽¹⁵⁾

1.2.3 Reacciones Adversas y Complicaciones

Las posibles **reacciones adversas mayores** desencadenadas por el fármaco son realmente los factores limitantes de uso clínico. La alteración de la serie blanca en forma de **agranulocitosis** es, sin duda, el más estudiado y peligroso; es considerado un efecto secundario de tipo idiosincrático ya que se desconoce su patogenia, aparece de manera inesperada en algunos pacientes y es dosis-independiente. Investigaciones recientes proponen la existencia de una aberración genética que afecta a los leucocitos y a algunas rutas apoptóticas resultando en un mecanismo de autoinmunidad.⁽¹⁶⁾ Es por esto, que resulta obligatorio la realización de controles hematológicos periódicos que permitan supervisar el recuento de células blancas (RCB) así como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN).

Otra de las grandes complicaciones es el desarrollo de **neumonía** debido a su gran tasa de letalidad en estos pacientes; está demostrado que la inflamación provocada por la infección desencadena una liberación de citoquinas que termina por disminuir la actividad del CYP1A2 y con ello, aumentan los niveles del fármaco en sangre y el riesgo de intoxicación.⁽¹⁵⁾ Ambas condiciones confluyen en una situación de difícil control y de riesgo vital para el paciente. También se han detectado casos de **miocarditis** en asociación al tratamiento con clozapina; el número de casos es mucho menor al de los anteriores y se cree que podría responder a un mecanismo similar al de una reacción de hipersensibilidad debido a titulaciones rápidas del fármaco.⁽¹⁵⁾

Otros **efectos adversos menores** que pueden aparecer son los relacionados con el bloqueo que la clozapina realiza sobre diferentes receptores. Así, es frecuente el aumento de peso y la pérdida de apetito debido al antagonismo sobre el receptor histaminérgico H1; estreñimiento, confusión y retención urinaria por su efecto anticolinérgico; y ortostatismo por bloqueo del receptor adrenérgico. Sin embargo, se ha demostrado que es el antipsicótico con menor tasa de efectos extrapiramidales.⁽⁹⁾

Se ha relacionado el tratamiento con CLZ con el desarrollo de inmunodeficiencia secundaria de anticuerpos y con un uso anual de antibióticos aumentado.⁽¹⁷⁾ Existe también algún caso descrito en el que el paciente desarrolla síntomas obsesivo-compulsivos a raíz del tratamiento.⁽¹⁸⁾

1.2.4 Indicaciones

Su **principal indicación** es la ERT para la que constituye el tratamiento de elección. La CLZ ha demostrado reducir el número de ingresos hospitalarios debido al menor abandono del tratamiento y a la gran adherencia de los pacientes, explicada en gran parte, por la sensación de bienestar mantenida durante el mismo.⁽¹⁹⁾

En los trastornos esquizoafectivos su uso difiere en función de los síntomas predominantes; en el trastorno esquizoafectivo tipo bipolar, se podrá prescribir un antipsicótico atípico en monoterapia o asociarlo a estabilizadores del ánimo. Sin embargo, para el trastorno esquizoafectivo tipo depresivo se prescribe un antipsicótico atípico en asociación con un estabilizador del ánimo o un antidepresivo. En ambos casos, el uso de clozapina ha demostrado grandes resultados no solo por haber demostrado reducir y controlar los síntomas maníacos, sino que también por su eficacia en la prevención del suicidio y en la reducción del número de hospitalizaciones.⁽²⁰⁾

En cuanto a la **posología**, ha de buscarse siempre la dosis mínima eficaz para cada paciente y tener en cuenta todas sus características individuales que pudiesen demandar mayores o menores dosis del fármaco. Para iniciar el tratamiento con CLZ es necesario realizar un control hematológico que presente un RCB $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) y RAN $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$). Y es que la CLZ es un fármaco de estrecho margen terapéutico por lo que habrá que tener siempre en cuenta el riesgo de sobredosis y ser cauteloso con las titulaciones.

1.2.5 Intoxicación

La **intoxicación por CLZ** presenta altas tasas de mortalidad justificadas en la mayoría de los casos por fallo cardíaco y neumonía grave.⁽²¹⁾ Algunos de los síntomas que pueden aparecer son alucinaciones, hipotensión grave, convulsiones, arritmias cardíacas e insuficiencia respiratoria. La proteína C reactiva (PCR) resulta un buen marcador de liberación de citoquinas que se antepone al desarrollo de los síntomas y podría ser una herramienta útil a la hora de predecir la intoxicación.⁽¹⁵⁾ Se habla de niveles de alerta con concentraciones de CLZ superiores a $1000 \mu\text{g}/\text{L}$ pero siempre atendiendo a la congruencia con la clínica y características individuales del paciente.

Resulta menester explicar al paciente y a su entorno el mayor riesgo de intoxicación que existe al contraer una infección o experimentar un proceso inflamatorio así como la importancia de ponerse en contacto con su médico en caso de fiebre o síntomas gripales⁽¹⁵⁾. Deberán también ser comunicados cambios en el hábito tabáquico y nuevas prescripciones de fármacos por otros especialistas.

1.3 EL PACIENTE PSIQUIÁTRICO DURANTE LA PANDEMIA

El manejo de los pacientes psiquiátricos durante todo el transcurso de la pandemia de la Covid-19 ha significado un verdadero reto terapéutico para los profesionales de la salud mental. Concretamente, aquellos pacientes con TMG a tratamiento con CLZ representan un grupo susceptible a la hora de infectarse y desarrollar formas graves de la enfermedad con un mayor número de complicaciones, ingresos y mayores tasas de morbilidad y mortalidad.^(16, 17)

Un estudio analítico realizado en EE.UU concluyó que los cuadros de Depresión Mayor seguidos por los de Esquizofrenia, eran los que guardaban una relación más fuerte con el riesgo de infección, asimismo, esta asociación aumentaba cuanto más reciente fuese el diagnóstico del cuadro.⁽²⁴⁾ Estos pacientes experimentan de manera intensificada la ansiedad o el temor y, por ello, son más propensos a desarrollar trastornos de adaptación, síndromes de estrés postraumático y a aumentar el consumo de sustancias. Todo ello, entendido como respuesta a la frustración y a la soledad evocadas por el confinamiento y la cuarentena.⁽²⁵⁾

La creciente demanda de personal sanitario y de psiquiatras provocó que un gran número de pacientes, estables hasta el momento, vieran disminuida su atención y recibieran un seguimiento menos exhaustivo. Poco después, este pudo recuperarse mediante el uso de la “telemedicina”, herramienta príncips durante el trascurso de la pandemia para aquellos pacientes clínicamente más demandantes.⁽²⁶⁾

1.3.1 Importancia del rol del Psiquiatra

El profesional de la salud mental (PSM) jugó desde el primer momento un papel único en esta emergencia mundial. Su intervención resultó crucial no solo para mejorar el conocimiento, la actitud y las prácticas sobre la enfermedad, sino que también a la hora de abordar la ansiedad generalizada y la aprehensión desde una perspectiva equilibrada.⁽²⁵⁾ También fueron imprescindibles otros profesionales de la salud mental tales como psicólogos clínicos, trabajadores sociales o enfermeras especializadas en el campo a la hora de exigir competencias para con las campañas de vacunación y las dinámicas sociopolíticas. Y es que todos ellos tienen la capacidad profesional para estudiar y modificar el pensamiento y el comportamiento humano problemático.⁽²⁷⁾

La Pandemia de la Covid-19 es la primera pandemia gestada en la era de las plataformas digitales y las redes sociales. En este contexto, la medicina basada en la evidencia se ha visto amenazada por opiniones y noticias falsas que, sustentadas bajo una gran desinformación, han propiciado movimientos conspiranoicos y un fuerte rechazo a la vacunación.⁽²⁸⁾

Se elabora una lista de todas las vías de intervención del PSM durante la Pandemia de la Covid-19:^(25,27)

Vías de intervención del psiquiatra

Priorización de la vacunación en pacientes con TMG y TCS

Combatir la desinformación y facilitar el acceso a la misma

Advertencias e indicaciones en países subdesarrollados

Fomento de conductas saludables y anticipatorias

Actuación interdisciplinar con otros servicios

Atención y apoyo a otros profesionales de la salud

Análisis de patrones de gestión para futuras emergencias

Ensalzamiento de la resiliencia comunitaria

1.3.2 Infección por SARS-Cov2

Este tipo de pacientes suele presentar comorbilidades tales como obesidad, hábito tabáquico o síndrome metabólico. Además, sus capacidades de autocuidado, independencia y responsabilidad personal suelen ser más precarias.⁽²⁹⁾ Por ello, constituyeron un blanco fácil cuando se disparó la transmisión del virus y eran las precauciones higiénicas las únicas medidas disponibles. Asimismo, situaciones de gran estrés como la pandemia provocan en ellos comportamientos impulsivos e irresponsables que aumentan significativamente el riesgo de contagio.⁽³⁰⁾

Existen hipótesis de posibles efectos de la CLZ sobre el sistema inmune y la serie blanca que comprometerían la respuesta adaptativa del organismo a la hora de frenar la inflamación y, por tanto, llevarían al desarrollo de complicaciones con mayor facilidad.⁽²²⁾ Sin embargo, existen estudios previos a la pandemia que defienden efectos beneficiosos de los antipsicóticos contra los coronavirus MERS y SARS.⁽³¹⁾

Por otro lado, existe evidencia de que la propia infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-Cov2) produce un cuadro inflamatorio agudo que, por medio de diferentes citoquinas, disminuye la actividad del citocromo CYP1A2 aumentando los niveles de CLZ en sangre y, con ello, el riesgo de intoxicación y de aparición de efectos adversos como neutropenia o agranulocitosis.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, no existe evidencia suficiente para concretar los efectos hematológicos que ejerce la infección por SARS-Cov2, de manera aislada, sobre estos pacientes a tratamiento con CLZ. Y es que la presencia de múltiples comorbilidades, tratamientos concomitantes y características individuales de cada paciente, dificultan la determinación de un efecto común en todos los infectados.⁽²²⁾

1.3.3 Vacunación contra la Covid-19

La vacunación resulta una medida preventiva crucial a la hora de reducir la mortalidad por la Covid-19. Los pacientes con esquizofrenia representan un grupo de riesgo para el desarrollo de formas graves y como tal, se priorizó la administración de la vacuna en estos enfermos.⁽³⁰⁾ Además, durante la pandemia se registró un significativo aumento de síntomas negativos que aumentó la vulnerabilidad de este grupo.⁽³²⁾

La Asociación de Psiquiatría Americana (APA) insiste en el reconocimiento de los servicios de salud mental y adicciones como colectivo prioritario para la vacunación. Sin embargo, se carece de evidencia suficiente para afirmar la completa seguridad de la vacuna en pacientes a tratamiento con clozapina. Y es que los estudios realizados hasta la fecha no solo cuentan con un tamaño muestral reducido, sino que también la heterogeneidad en el tipo de vacuna administrada dificulta la obtención de conclusiones.⁽²²⁾

Por todo ello, se decide llevar a cabo esta revisión sistemática con el objetivo de considerar o no la vacunación contra la Covid-19, una práctica segura para estos pacientes. Resulta también oportuna para poder brindar información contrastada y revisada a todos aquellos pacientes y cuidadores que se mostraban o se siguen mostrando reticentes a la misma. Además, el estudio de la relación del SARS-Cov2 con la CLZ y todo el compendio de comorbilidades presentadas en este tipo de pacientes psiquiátricos, brinda a toda la comunidad de profesionales de la salud, bases firmes de información en caso de aparición de nuevos coronavirus o nuevas cepas de los ya existentes. Asimismo, se estudiará también la posible estandarización de la elevación de la PCR como marcador precoz de intoxicación por CLZ y se analizará la relación beneficio-riesgo de la administración de la vacuna en aquellos pacientes con mayor dosis de CLZ prescrita.

2. OBJETIVOS Y PREGUNTA CLÍNICA

2.1 OBJETIVOS

Objetivo principal:

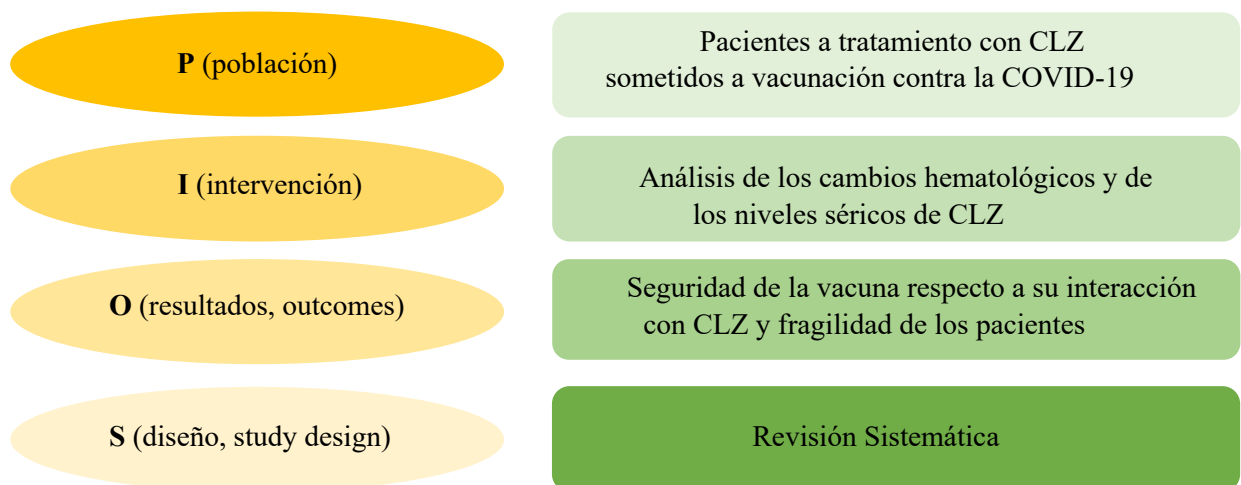
- Analizar el perfil de seguridad de la vacunación contra la Covid-19 en pacientes psiquiátricos a tratamiento con clozapina.

Objetivos secundarios:

- Tipificar la elevación de la PCR como marcador precoz de intoxicación por clozapina.
- Analizar si el beneficio es superior al riesgo en pacientes con mayor dosis de clozapina.

2.2 ESTRATEGIA PIO

Para la construcción de la pregunta de investigación, a partir de la cual se estructurará el proceso de búsqueda y selección, se emplea la metodología PIOS del siguiente modo:



Pregunta clínica: ¿Es segura la vacunación contra el SARS-Cov2 en pacientes a tratamiento con clozapina?

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Esta revisión sistemática de la literatura científica disponible ha sido realizada de acuerdo a la declaración PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020. ⁽³³⁾

3.2 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

3.2.1 Criterios de inclusión

Se citan a continuación los criterios de inclusión seleccionados para examinar las publicaciones obtenidas de la búsqueda en las diferentes bases de datos:

- **Fecha de publicación:** 2020 – 2024.
- **Idioma de publicación:** inglés, alemán o castellano.
- **Estudios realizados en humanos mayores de 18 años**
- **Tipo de estudios:** se incluyen estudios descriptivos (casos reportados y series de casos) y estudios analíticos (experimentales y observacionales).
- **Tipo de vacuna:** vacuna de ARNm y vacuna de virus atenuado.
- **Laboratorio desarrollador:** Pfizer, Johnson & Johnson, Moderna, AstraZeneca.
- **Número de dosis:** primera o segunda dosis.
- **Tipo de participante:**
 - Paciente diagnosticado de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo según criterios de la DSM-5.
 - Paciente a tratamiento con CLZ, de manera aislada o en combinación con otros psicofármacos.
 - Paciente sometido a la vacunación contra la Covid-19 y vigilado analíticamente.
- **Tipo de intervención:** estudio de la influencia de la vacuna sobre la serie blanca y niveles plasmáticos de CLZ.

3.2.2 Criterios de exclusión

Se citan a continuación los criterios de exclusión seleccionados para examinar las publicaciones obtenidas de la búsqueda en las diferentes bases de datos:

- **Fecha de publicación fuera del período de estudio.**
- **Diferente idioma al especificado.**
- **Estudios con animales o en menores de 18 años.**
- **Artículos duplicados.**
- **Estudios centrados en la influencia de la vacuna sobre la aparición de neumonía o miocarditis.**
- **Estudios centrados únicamente en la relación de la infección por el SARS-Cov2 y los niveles de CLZ.**

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Con fecha de marzo de 2024 se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (buscador PubMed) y Cochrane Database. Se perseguía encontrar toda la literatura relevante y de calidad en relación con la vacunación Covid-19 en pacientes a tratamiento con CLZ.

Se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings), las palabras clave y otros términos libres con operadores booleanos (OR, AND) para combinar las búsquedas. Sin embargo, debido a la concreción del tema a estudio se planteó también una búsqueda alternativa menos acotada. En el **Anexo 1** se puede consultar la estrategia de búsqueda.

Todos los resultados obtenidos fueron descargados en el gestor bibliográfico Zotero. Se identifican los artículos duplicados y se eliminan.

3.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de los artículos fue llevada a cabo minuciosamente por un único revisor. En una primera fase se revisan todos los títulos y resúmenes. En la segunda fase se seleccionan aquellos artículos que contienen datos susceptibles de ser comparados y analizados. El total de artículos obtenidos para la elaboración final de esta revisión sistemática fue de 7. Entre ellos se encuentran un estudio observacional de cohortes, un estudio transversal analítico y cinco casos reportados.

3.5 ANÁLISIS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

El análisis y extracción de datos fue llevado a cabo por el mismo revisor. Debido al diferente diseño y metodología de los artículos seleccionados, el análisis y la extracción de los datos contenidos en los mismos fue llevada a cabo en tres fases.

Las características generales del estudio (primer autor, año de publicación, localización del estudio, tipo de estudio y objetivos del estudio) fueron extraídas en una primera fase común a todos los artículos.

Para los casos reportados, se decidió desgranar las características de cada paciente (sexo y edad, diagnóstico, comorbilidades, hábito tabáquico, medicación, tipo de vacuna y número de dosis administrada) y las características de la intervención (recuento de leucocitos, linfocitos y neutrófilos, dosis de CLZ prescrita y niveles de CLZ y proteína C reactiva en sangre).

Finalmente, para los estudios de cohortes y transversal se estudiaron las características de los participantes, el tamaño muestral y las condiciones bajo las cuales se realizó el estudio. Se decidió esquematizar los resultados principales relativos a la celularidad (granulocitopenia leve, moderada o grave, agranulocitosis, linfocitopenia y leucocitopenia) y relativos a los niveles de CLZ (aumento clínicamente relevante, niveles de alerta).

Se elaboran así diferentes tablas reflejadas en el apartado de resultados.

3.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La presente revisión sistemática trabaja con diferentes tipos de estudio, cada uno con un diseño y metodología diferentes. Sin embargo, se decide evaluar por separado la calidad metodológica de los mismos. Ver **Anexo 2** para consultar puntuaciones finales.

Para el estudio transversal se utiliza la escala Newcastle-Otawa (NOS). Se evalúan tres dominios fundamentales puntuando cada uno de ellos con un número máximo de estrellas:

- Selección de grupos de estudio (máximo 4 estrellas).
- Comparabilidad entre grupos (máximo 2 estrellas).
- Evaluación de los resultados (máximo 3 estrellas).

Cada estudio puede recibir un máximo de 9 estrellas, indicando a mayor puntuación mayor calidad metodológica.

Para el estudio de cohortes observacional resulta menester atender a diferentes aspectos del diseño y ejecución del estudio:

- Selección de la cohorte (muestra representativa y aleatorización).
- Definición de la exposición y los resultados (fiabilidad de las medidas).
- Seguimiento de la cohorte (validez interna).
- Control de factores de confusión.
- Generalización de los estudios (validez externa).

Los casos reportados también presentan diferentes contextualizaciones y limitaciones que se detallan en el **Anexo2**.

4 RESULTADOS

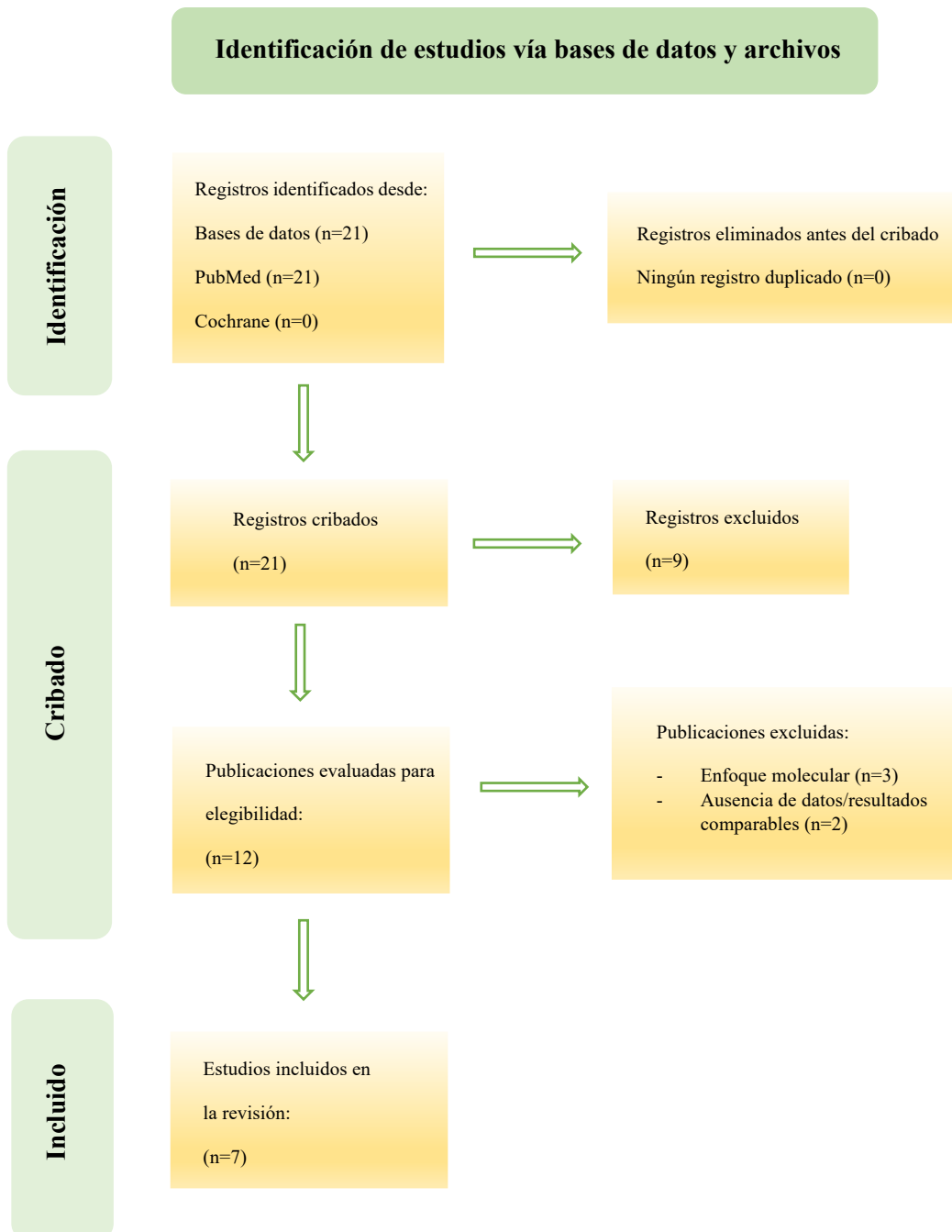
4.1 DIAGRAMA DE FLUJO

De la búsqueda se obtienen un total de 21 artículos. No se encontró ningún artículo duplicado. Se realiza el cribado atendiendo al título y al abstract/resumen según la pregunta de investigación elaborada mediante la estrategia PIOS. Se excluyeron así 9 artículos que, aunque cumplían y compartían las características de la población a estudio, enfocaban la intervención desde un punto puramente inmunológico; otros, centraban la revisión en diferentes efectos mayores secundarios como la miocarditis.

Así, se seleccionaron 12 publicaciones para lectura de texto completo. Finalmente, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron fuera de esta revisión sistemática 5 estudios; 3 de ellos por presentar mucha narrativa y datos moleculares, y otros 2 por carecer de resultados y datos analíticos comparables para la elaboración de conclusiones. Se obtuvo así, un total de 7 publicaciones susceptibles de ser incluidas en la revisión sistemática.

En la **figura 1**, se resumen los procesos de identificación, cribado e inclusión según el diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020. ⁽³³⁾

Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos



4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y SUS PARTICIPANTES

La extracción de datos de los estudios seleccionados se llevó a cabo en dos fases. Primero se analizó el estudio de cohortes⁽³⁴⁾ y el transversal⁽³⁵⁾ y, en un segundo tiempo, los cinco casos reportados^(36, 37, 38, 39, 40). Las fechas de publicación de todos ellos oscilan entre 2021 y 2024. Thompson et al. fue publicado en 2021 por la revista J Psychiatry Neurosci; Veerman et al. se publicó en 2022 por la revista Acta Psychiatrica Scandinavica; Imai et al. y Tomita et al. en enero de 2022 por las revistas Neuropsychopharmacology Reports e International Medical Case Reports Journal respectivamente; Knochel et al. y Takaki et al. fueron publicados en junio de 2022 por la revista Journal of Clinical Psychopharmacology formando parte del volumen 42 de la misma; Moga et al. fue publicada en 2023 por la revista American Journal of Therapeutics.

No se encontraron artículos publicados previamente debido al enclave temporal de la pandemia y del desarrollo de las vacunas por las diferentes casas farmacéuticas. Todos los artículos están escritos en inglés.

En cuanto a la localización, Veerman et al. fue realizado en Holanda involucrando a los centros de salud Mental Noord-Holland Noord, Rivierduinen y Reinier van Arkel Dutch. Moga et al. se desarrolló en Brasov por la Universidad de Medicina de Transilvania y centrando el estudio en el Hospital Clínico de Psiquiatría y Neurología de Brasov. Las características principales de los mismos se encuentran resumidas en la **tabla 1**.

Tabla 1 Características de los estudios y sus participantes

ESTUDIO	POBLACIÓN A ESTUDIO	OBJETIVOS
<p><i>Veerman et al. 2022</i> <i>Estudio de cohortes observacional</i></p>	<p>Pacientes ambulatorios e ingresados de los centros de salud mental de Noord-Holland Noord, Rivierduinen y Reinier van Arkel Dutch (n=139) Excluidos: - (n=2) rechazo vacuna - (n=4) no participan</p> <p>Total (n= 139) - (n=36) BioNTech/Pfizer - (n=50) Moderna - (n=13) AstraZeneca - (n=34) Johnson&Johnson</p>	<p>Valorar la aparición de aumentos clínicamente relevantes¹ o de alerta² en los niveles de clozapina tras la vacunación Covid-19.</p> <p>Valorar la aparición de granulocitopenia, leucopenia o linfocitopenia tras la vacunación Covid-19.</p>
<p><i>Moga et al. 2022</i> <i>Estudio transversal</i></p>	<p>Pacientes ingresados en el Hospital Clínico de Psiquiatría y Neurología de Brasov (n=357) Excluidos: - (n=255) historial incompleto, no tto antipsicótico, rechazo vacuna - (n=2) vacuna Johnson&Johnson</p> <p>Total (n=100) con: - infección previa por SARS-Cov2 - 2 dosis de Pfizer-BioNTech</p> <p>pacientes a tto con CLZ (n=49) – grupo 1</p> <p>Pacientes a tto con otro antipsicótico (n=51) – grupo 2</p>	<p>Valorar la aparición de granulocitopenia, linfocitopenia y leucocitopenia en pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vacunados de la COVID-19 - a tto con CLZ - Hª de infección por SARS-Cov2

1 aumento clínicamente relevante en niveles de CLZ: >100 µg/L respecto al nivel basal
2 niveles CLZ de alerta: >1000 µg/L respecto al nivel basal

La mayoría de los casos fueron reportados en Japón, Takaki et al., Tomita et al. e Imai et al. a cargo del departamento de neuropsiquiatría de la Universidad de Okayama, la Universidad de Hirosaki y la Universidad Kumamoto respectivamente. Thompson et al. fue reportado en Canadá y Knochel et al. en Alemania a cargo del Hospital Psiquiátrico de Riedstadt. Las características principales de los mismos se encuentran resumidas en las **tablas 2 y 3**.

Tabla 2 Características de los casos y sus participantes

ESTUDIO	sexo y edad	diagnóstico	comorbilidades	fumador	Medicación	Otros datos	Vacuna COVID
<i>Imai et al. 2022</i>	Mujer 44 años	ERT	---	---	CLZ 50 mg/d Clonazepam Lemborexant		Pfizer-BioNTech BNT162b2 ARNm 2ª dosis
<i>Tomita et al. 2022</i> #1	Mujer 22 años	Trastorno Esquizoafectivo	Parkinsonismo Alergia no especificada Estreñimiento	---	CLZ 250 mg/d Paroxetina Trihexyphenidyl Levocetirizina Litio Bromazepam Midodrina Domperidona		Pfizer-BioNTech BNT162b2 ARNm 2ª dosis
<i>Tomita et al. 2022</i> #2	Mujer 20 años	Trastorno Esquizoafectivo	Alergia no especificada Insomnio	---	CLZ 275mg/d Domperidona Lemborexant Flunitrazepam Biperideno Litio Valproato Rupatadina		Pfizer-BioNTech BNT162b2 ARNm 2ª dosis
<i>Thompson et al. 2021</i>	Hombre 51 años	Trastorno esquizoafectivo	DMII ERG Hiperlipidemia Obesidad grado II SAHOS	NO	CLZ 500mg/d Divalproex Fenofibrato Linagliptina Metformina Pantoprazol	Vacunación de la gripe anual sin complicaciones Ingreso por neumonía que se trata con ATB iv. Se descende CLZ a 300mg/d por aumento niveles sangre	Pfizer-BioNTech BNT162b2 ARNm Nº dosis: ---
<i>Takaki et al. 2022</i>	Mujer 45 años	ERT	No infección previa por SARS-Cov2 No alergias	---	CLZ 112.5 mg/d Litio		Pfizer-BioNTech BNT162b2 ARNm 1ª dosis y 2ª dosis (24 d entre dosis)

Tabla 3 Características del caso y el participante

ESTUDIO	sexo y edad	diagnóstico	comorbilidades	fumador	Medicación	Otros datos	Vacuna COVID
<i>Knochel et al. 2022</i>	Hombre 42 años	Esquizofrenia Paranoide	No infección previa por SARS-Cov2	SÍ	CLZ 100mg Haloperidol 8mg Lorazepam 1mg	---	Spikevax (Covid-19 Vaccine Moderna) 2ª dosis

Se presenta este caso en otra tabla debido a que es el único que trabaja con la vacuna Spikevax de Moderna

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados en el estudio de cohortes y transversal se exponen en el siguiente esquema.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Veerman et al.

- Tratamiento con CLZ.
- Vacunación Covid-19.

Moga et al.

- Edad superior a 18 años.
- Diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar según los criterios de la DSM-5.
- Infección previa por SARS-Cov2 confirmada por test rápido de antígenos o RT-PCR.
- Vacunación completa (2 dosis de Pfizer-BioNTech).
- Tratamiento con antipsicóticos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Veerman et al.

- No se aplicó ningún criterio de exclusión.

Moga et al.

- Diagnóstico diferente a los citados anteriormente.
- Vacunación incompleta o no-vacunados.
- Tratamiento con ningún antipsicótico o con varios antipsicóticos simultáneamente.
- Pacientes con historial médico incompleto.
- Vacunación con Johnson&Johnson.

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN

En cuanto a la intervención y recogida de datos realizada, existen diferencias entre los estudios; Veerman et al. y Moga et al. no muestran los resultados analíticos, sino que hablan directamente de aumentos clínicamente relevantes, linfopenia, granulocitopenia leve, moderada... Sin embargo, en los casos particulares de pacientes sí se ofrecen todos los parámetros sanguíneos de interés y relativos a la serie blanca. No todos los estudios expresaban los resultados analíticos en las mismas unidades y se decidió convertirlos al sistema internacional para homogeneizarlos y hacer posible su comparación.

Veerman et al. empleó el Wilcoxon signed-rank test in SPSS Statistics version 27.0 (SPSS Inc.2020) para comparar los efectos sobre los niveles de CLZ y la serie blanca tras la 1ª y la 2ª dosis de la vacuna. Con el McNemar's test investigó si esa diferencia de resultados entre ambas dosis era significativa. Para la monitorización de los niveles de CLZ en sangre se empleó la cromatografía HPLC y la espectrometría LC-MS, esta última, más sensible y específica.

Moga et al. empleó la misma versión 27.0 del SPSS Statistics para comparar los resultados entre el grupo de pacientes a tratamiento con CLZ y el grupo a tratamiento con otro antipsicótico diferente. Se usó la *t de Student* para comparar las medias y el *chi-cuadrado* para las proporciones. Fijaron una de $P < 0.05$ para calificar a los valores de estadísticamente significativos.

Los resultados principales de estos dos estudios se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4 Resultados analíticos

ESTUDIO	RESULTADOS PRINCIPALES
<p><i>Veerman et al. 2022</i></p> <p><i>Estudio de cohortes observacional</i></p>	<p>Aumentos clínicamente relevantes: 20 pacientes tras 1ª dosis y 16 pacientes tras 2ª dosis.</p> <p>Niveles de alerta: 1 paciente tras 1ª dosis y 3 pacientes tras 2ª dosis</p> <p>Granulocitopenia leve³: 3 pacientes tras la 1ª dosis y 4 pacientes tras la 2ª dosis</p> <p>Granulocitopenia moderada⁴: 1 paciente tras 1ª dosis</p>
<p><i>Moga et al. 2022</i></p> <p><i>Estudio transversal</i></p>	<p>4 casos de granulocitopenia leve³ en el grupo 1 (8.16%) 2 casos de granulocitopenia leve³ en el grupo 2 (3.92%) (diferencia no estadísticamente significativa entre ambos)</p> <p>Ningún caso de granulocitopenia moderada⁴, grave⁵ o agranulocitosis⁶.</p> <p>1 caso de leucocitopenia⁷ en el grupo 2 (1.96%)</p> <p>3 casos de linfocitopenia⁸ en el grupo 1 (6.12%) 3 casos de linfocitopenia⁸ en el grupo 2 (5.88%)</p>

1 aumento clínicamente relevante en niveles de CLZ: $>100 \mu\text{g/L}$ respecto al nivel basal

2 niveles CLZ de alerta: $>1000 \mu\text{g/L}$ respecto al nivel basal

3 granulocitopenia leve: $1.5 - < 2 \times 10^9/\text{L}$

4 granulocitopenia moderada: $1 - < 1.5 \times 10^9/\text{L}$

5 granulocitopenia grave: $0.5 - 1 \times 10^9/\text{L}$

6 agranulocitosis: $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$

7 leucocitopenia: $< 3.5 \times 10^9/\text{L}$

8 linfocitopenia: $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$

Para los casos reportados, se elaboran dos tablas en las que se puede observar la variación de los niveles de la serie blanca y de CLZ en sangre en los diferentes momentos del proceso vacunal. Todos los artículos aportan una medición antes de la administración de la vacuna (pre-vacuna) y días después de la misma (3d vacuna, 4d vacuna, 6d vacuna...)

En la primera tabla se exponen todos los casos en los que se ha administrado la vacuna Pfizer-BioNTech. Takaki et al. recoge los datos analíticos después de la 1ª y 2ª dosis; los demás estudios se centran solo en las variaciones tras la 2ª dosis.

Thompson et al. aporta además determinaciones adicionales de gran interés; durante el seguimiento de su paciente deciden interrumpir el tratamiento con CLZ (indicado en la tabla con un asterisco *) y hacer un control hematológico. Además, aportan los niveles de CLZ en sangre durante el seguimiento y una analítica de su paciente al desarrollar neumonía al principio del estudio. En cuanto a los niveles de PCR, Imai et al. y Thompson et al. son los únicos estudios que realizan su medición.

Los resultados analíticos se pueden revisar en las **Tabla 5**

Tabla 5 Resultados analíticos

ESTUDIO	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	PCR	Niveles CLZ
<i>Imai et al. 2022</i>	Pre-vacuna: 6.9 3d vacuna: 3	Pre-vacuna: --- 3d vacuna: 1.029	---	1d vacuna: 10.1	---
<i>Tomita et al. 2022. #1</i>	Pre-vacuna: 4.0 6d vacuna: 4.88	Pre-vacuna: 2.0 6d vacuna: 1.85 Normalización en 2d	---	---	---
<i>Tomita et al. 2022. #2</i>	Pre-vacuna: 4.0 3d vacuna: 3.73 Normalización en 1d	Pre-vacuna: 2.0 3d vacuna: 1.44 Normalización en 1d	---	---	---
<i>Thompson et al. 2021</i>	Neumonía: 8.4 Pre-vacuna: 5.7 4d vacuna: 11.11 5d vacuna: 6.3 * 6 d vacuna: ---	Neumonía: 6.3 Pre-vacuna: 2.7 4d vacuna: 9.1 5d vacuna: 4.3 * 6 d vacuna: ---	Neumonía: 1.3 Pre-vacuna: 2.3 4d vacuna: 1.1 5d vacuna: 1.5 * 6 d vacuna: ---	Neumonía: 65.6 Pre-vacuna: --- 4d vacuna: 160.1 5d vacuna: 101.6 * 6 d vacuna: 32.5 *	Neumonía: 3984 Pre-vacuna: 1630 4d vacuna: 3296 5d vacuna: --- 6 d vacuna: 1212 *
<i>Takaki et al. 2022</i>	Pre-vacuna: 3.86 – 7.42 3d 1ª dosis: 3.16 7d 1ª dosis: 3.83 10d 1ª dosis: 4.24 3d 2ª dosis: 3.03 7d 2ª dosis: 4.37	Pre-vacuna: 2.20 – 3.86 3d 1ª dosis: 1.90 7d 1ª dosis: 2.69 10d 1ª dosis: 3.14 3d 2ª dosis: 1.92 7d 2ª dosis: 2.97	---	---	---
Valores de referencia:					
- Leucocitos: 4.0 – 11.0 x10 ⁹ /L					
- Neutrófilos: 2.0 – 8.0 x 10 ⁹ /L					
- Linfocitos: 1.0 – 4.0 x10 ⁹ /L					
- PCR: < 7.5 mg/L					
- CLZ: 1070 nM/L					
*CLZ suspendida					

En la segunda tabla se expone el caso reportado por Knochel et al. En este estudio se administra la vacuna Spikevax de Moderna y se proporcionan los diferentes ajustes de dosis realizados sobre el tratamiento inicial con CLZ. Además, los niveles de PCR y de CLZ en sangre son recogidos paralelamente a los de la serie blanca en la mayoría de controles.

Los resultados analíticos se pueden revisar en las **Tabla 6**

Tabla 6 resultados analíticos

ESTUDIO	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	PCR	Dosis CLZ	Niveles CLZ	
Knochel et al. 2022	Pre-vacuna: 5.4	Pre-vacuna: 46.9	Pre-vacuna: 36.7	Pre-vacuna: 6	Pre-vacuna: 100mg	Pre-vacuna: 858.6	
	7d vacuna: 5.4	7d vacuna: 46.2	7d vacuna: 37.6	7d vacuna: 18	5d vacuna: 175mg	5d vacuna: 2760	
	14d vacuna: 6.5	14d vacuna: 44.2	14d vacuna: 40	14d vacuna: 10	6d vacuna: suspensa	6d vacuna: 1437	
	35d vacuna: 6.2	35d vacuna: 37.8	35d vacuna: 45.2	35d vacuna: <0.5	7d vacuna: 50mg	7d vacuna: 782.2	
					10d vacuna: 150mg	10d vacuna: 896.7	
					12d vacuna: 200mg	12d vacuna: 1243	
					35d vacuna: 112.5 mg	35d vacuna: 1068	
	Valores de referencia:						
	- Leucocitos: 3.9 – 10.2 x10 ⁹ /L						
	- Neutrófilos: 42-77 %						
- Linfocitos: 20-44 %							
- PCR: < 0.5 mg/L							
- CLZ: 1070 nM/L							

Se presenta este caso en otra tabla debido a que es el único que trabaja con la vacuna Spikevax de Moderna

4.5 SEGURIDAD DE LA VACUNA

La particularidad relativa al diseño y la metodología de cada uno de los artículos de esta revisión sistemática permite obtener diferentes aseveraciones sobre el mismo tema a estudio. Consultar **tablas 7 y 8** para revisar los comentarios de cada estudio.

Tabla 7 Aseveraciones

ESTUDIO	RESULTADOS
Veerman et al. 2022	<p>En cuanto al RCB, la vacunación Covid-19 parece ser segura. Los cambios en el RCB no tienen implicaciones clínicas.</p> <p>Se recomienda psicoeducación en el reconocimiento de los síntomas de intoxicación por CLZ, especialmente en aquellos pacientes con niveles del fármaco cercanos al límite superior de seguridad.</p> <p>Aumentos en los niveles de PCR pueden señalar precozmente inflamación y prevenir la intoxicación.</p>
Moga et al. 2022	<p>La administración de la vacuna Pfizer-BioNTech contra la Covid-19 es segura en pacientes a tratamiento con CLZ que presentan historia de infección previa por el SARS-Cov2.</p>

Tabla 8 Aseveraciones

ESTUDIO	RESULTADOS
Imai et al. 2022	La monitorización estrecha de los niveles de CLZ en sangre, así como del RCB debe ser llevada a cabo antes y después de la inoculación de la vacuna.
Tomita et al. 2022.	<p>Los datos observados en ambos casos no permiten constatar la contraindicación de la vacuna en pacientes a tratamiento con CLZ.</p> <p>Se debe aconsejar la vacunación contra la Covid-19 en pacientes a tratamiento con CLZ como en otros pacientes.</p>
Thompson et al. 2021	<p>Los pacientes pueden continuar su tratamiento con CLZ durante la infección por SARS-Cov2. De igual manera, no hay razón para desestimar la vacunación contra la Covid-19.</p> <p>Los pacientes con historia de niveles altos de CLZ durante infecciones o procesos inflamatorios necesitan un seguimiento más estrecho con un mayor número de controles.</p>
Takaki et al.2022	El riesgo de detener el tratamiento con CLZ podría ser superior al riesgo de desarrollar agranulocitosis, especialmente en aquellos pacientes con historia de varios años a tratamiento con CLZ.
Knochel et al. 2022	<p>Los pacientes a tratamiento con CLZ son un grupo prioritario para la vacunación contra la Covid-19.</p> <p>Los resultados obtenidos no permiten constatar la contraindicación de la vacuna en pacientes a tratamiento con CLZ.</p> <p>Los resultados obtenidos no indican que la CLZ no debe ser iniciada en pacientes ya vacunados contra la Covid-19.</p>

5 DISCUSIÓN

Las razones por las que se decide estudiar la relación entre la administración de la vacuna y el tratamiento crónico con CLZ son varias. En primer lugar, los pacientes a tratamiento con este fármaco son considerados “frágiles” a la hora de atravesar diferentes procesos que pudieran sobreponerse a su enfermedad mental de base y, por ello, es necesario dotarlos prioritariamente de toda medida preventiva o terapéutica.⁽³⁰⁾

Sin embargo, la rapidez de actuación demandada por la primera ola de la pandemia impidió la realización de estudios que investigasen a fondo la seguridad de la vacuna en colectivos específicos. Además, existe una gran heterogeneidad no solo entre los cursos clínicos de todos los infectados por este nuevo coronavirus, sino que también en las posibles complicaciones a desarrollar.⁽⁴¹⁾ Actualmente, hay disponibles tratamientos efectivos que combinan antivirales con anticuerpos monoclonales pero, el uso de estos últimos se encuentra limitado por la aparición de nuevas variantes resistentes.⁽⁴²⁾ Así, la vacunación permanece como una óptima actitud preventiva para toda la población que disminuye la incidencia de las formas más graves de la enfermedad.⁽³⁰⁾

En segundo lugar, resulta imprescindible velar por la estabilidad de los trastornos mentales de los pacientes a estudio. Muchos de ellos, presentan una historia larga de buena adherencia al fármaco con ausencia de recaídas psicóticas u otras complicaciones. Por ello, resultaría inapropiado tener que llevar a cabo modificaciones o desescaladas forzosas en su tratamiento crónico debido a interacciones incidentales con los productos inoculados en la vacunación.⁽²⁶⁾ Es necesario valorar todas las potenciales interacciones a corto y largo plazo y contemplar el riesgo que podría suponer finalizar la CLZ de forma abrupta.

En tercer lugar, es importante aportar evidencia científica contrastada a toda la comunidad de psiquiatras y profesionales de la salud mental para terminar por conseguir la plena aceptación de la vacuna contra la Covid-19. Y es que, a pesar de haberse conseguido una inmunidad de rebaño efectiva gracias a la vacunación masiva espontánea por la mayor parte de la población, resulta inteligente considerar que muchos de los pacientes con TMG se encuentran institucionalizados y dependen en mayor medida de su propia inmunidad. Sin embargo, han de ser los propios pacientes y sus cuidadores los que entiendan la utilidad e importancia de la vacunación para así, de manera voluntaria, aceptar formar parte de esta.⁽³⁰⁾

Para llegar a responder la pregunta de si la vacunación contra la Covid-19 es segura en pacientes a tratamiento con CLZ, es interesante conocer primero la evidencia científica existente a cerca de los efectos hematológicos que produce en el organismo el tratamiento con CLZ y la administración de la vacuna contra covid-19 por separado. Del mismo modo, es oportuno estudiar las consecuencias sobre la serie blanca de la interacción entre este antipsicótico y la respuesta inflamatoria desencadenada por diferentes procesos infecciosos.

Lee J et al.⁽⁴³⁾ llevó a cabo el seguimiento de ciento un pacientes que iniciaban tratamiento con clozapina por primera vez durante un año. Se hizo un control previo a la administración del fármaco y periódicamente se monitorizaron los niveles de la serie blanca entre enero de 2009 y diciembre de 2010. Se observó una elevación sincrónica pero transitoria de los niveles sanguíneos de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas en la primera semana del estudio. Sin embargo, pasadas 12 semanas todos los valores retornaron a las cifras iniciales. Ninguno desarrolló agranulocitosis y cinco pacientes presentaron neutropenia.

Schuld A et al.⁽⁴⁴⁾ postuló que el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) podría estar detrás de este aumento de celularidad al inicio del tratamiento con CLZ.

La CLZ es también conocida por ejercer diversos efectos sobre el sistema inmune; Al-Amin et al.⁽⁴⁵⁾ constató la implicación de esta en aumentos de la interleucina 4 (IL-4) y reducciones de la interleucina 10 (IL-10) e interferón-gamma (INF- γ) en plasma. Además, puede causar inflamación por sí misma cuando se titula de forma rápida en pacientes sensibles.⁽¹⁵⁾

En cuanto a la neutropenia y agranulocitosis inducida por clozapina, (NIC) y (AIC) respectivamente, se mantiene la teoría de la idiosincrasia y la dosis-independencia. Sin embargo, Legge SE et al.⁽⁴⁶⁾ demostró evidencia de la implicación de un ion nitrenio en un posible mecanismo de toxicidad directa sobre los polimorfonucleares neutrófilos (PMN). Además, observaron que aberraciones en los genes SLCO1B3 y SLCO1B7 de los transportadores hepáticos y en el HLA-DQB1 y HLA-B eran congruentes con un mecanismo inmunomediado para producir la NIC y la AIC. Asimismo, Chen J et al.⁽⁴⁷⁾ asoció nuevos loci en los genes TRAC y TRAT1 de los linfocitos T con el desarrollo NIC y AIC.

Existen observaciones preliminares que defienden un efecto protector de la CLZ con menor riesgo de infección por el SARS-Cov2 y menor gravedad de los síntomas. Sin embargo, se admite la necesidad de realizar más estudios a cerca del tema⁽⁴⁸⁾.

En cuanto a la vacunación nos centramos en las vacunas Pfizer-BioNTech BNT162b2 ARNm y Spikevax (Covid-19 Vaccine Moderna), administradas en los estudios de esta revisión. Goel RR et al.⁽⁴⁹⁾ constató que estas vacunas lograban inducir respuestas de células B y generación de anticuerpos de manera efectiva. Además, observaron que la inmunidad adaptativa adquirida con la segunda dosis necesitaba ser reforzada con una segunda pues, los títulos de anti-S IgG disminuían pasadas seis semanas desde la primera inoculación.

Parece conveniente indicar la evidencia disponible a cerca de la seguridad de la administración de la vacuna trivalente contra el virus Influenza en pacientes a tratamiento con CLZ. Raaska K et al.⁽⁵⁰⁾ confirmó la ausencia de efectos significativos en las concentraciones séricas de CLZ tras la vacunación. No se detectaron aumentos de la PCR y tampoco cambios en los efectos clínicos del antipsicótico.

La relación entre la CLZ y los procesos inflamatorios e infecciosos es clave a la hora de entender la farmacodinámica de este antipsicótico en la clínica diaria. El metabolismo del fármaco corre a cargo del citocromo p450 CYP1A2 en el hígado y su principal metabolito es la norclozapina. Stanke-Labesque et al.⁽⁵¹⁾ explica que la elevación del ratio clozapina-norclozapina podría ser un buen indicador de la inhibición de este citocromo.

Vai B et al.⁽⁵²⁾ concluyó que la aparición de neutropenia durante la infección por el SARS-Cov2 en pacientes estables a tratamiento con CLZ, estaba más relacionada con la infección viral que con la CLZ. Gee S et al.⁽⁵³⁾ explica que la reducción de neutrófilos y linfocitos tenía lugar en la primera semana tras el comienzo de los síntomas y que los valores se normalizaban a las dos semanas.

No obstante, conviene atender también a la variación de los niveles de CLZ y el riesgo de intoxicación al atravesar la infección. Davis et al.⁽⁵⁴⁾ y Bayraktar et al.⁽⁵⁵⁾ demostraron que la inflamación sistémica desencadena por la infección por SARS-CoV2, conduce a la liberación de

citoquinas e interleucinas tales como la IL-1, IL-6 e INF- γ que terminan por regular negativamente al CYP1A2 aumentando los niveles de CLZ y el riesgo de intoxicación.

En cuanto a la vacunación contra la Covid-19 en pacientes a tratamiento con CLZ se ha sugerido que podría seguir un patrón similar al de la infección por el SARS-CoV2. De hecho, Sahin et al. ⁽⁵⁶⁾ explica que la respuesta celular y molecular del sistema inmune a la vacunación y la infección comparten ciertas características. Bayraktar et al. ⁽⁵⁵⁾ sugiere que la vacunación produce en el organismo una respuesta adaptativa y humoral con liberación de citoquinas que, del mismo modo, terminan por regular negativamente el CYP1A2 y aumentar así los niveles de CLZ.

Todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática muestran resultados positivos respecto a la seguridad de la vacunación y ninguno de ellos presenta la idea de contraindicar dicha práctica en estos pacientes. Analizando los resultados se evidencian 2 claras líneas de estudio que van a confluir en el mismo punto, la determinación o no de la seguridad de la vacuna. La primera se refiere al aumento de los niveles de CLZ en sangre y al riesgo de intoxicación probablemente advertida y anticipada por la elevación de la PCR. Por otro lado, la segunda línea de trabajo hace referencia a la disminución de los niveles de la serie blanca en forma de leucopenias o granulocitopenias.

Veerman et al. ⁽³⁴⁾ es el único estudio que trabaja con los cuatro tipos de vacunas incluidas en la revisión. En esta cohorte de 139 pacientes no se observó riesgo alto de intoxicación por CLZ; únicamente se detectaron niveles de alerta en 4 pacientes. Asimismo, los cambios en el RCB fueron mínimos y no tuvieron implicaciones clínicas. La validez de este estudio está condicionada por los diferentes sistemas de monitorización empleados por los diferentes centros y por la inclusión de pacientes ambulatorios. Además, el tamaño muestral no es lo suficientemente grande para hablar de una buena validez externa del estudio.

Moga et al. ⁽³⁵⁾ incluye a 100 pacientes, todos con la vacuna de Pfizer BioNTech. Resulta muy útil la inclusión de este estudio en la revisión por permitir comparar el efecto de la vacuna sobre pacientes a tratamiento con CLZ (grupo1) y pacientes con otro antipsicótico prescrito (grupo2). Además, todos ellos presentan historia de infección previa por SARS-Cov2. El estudio se centra solamente en los efectos sobre la serie blanca sin atender a los niveles de CLZ en sangre. Se constata la seguridad de la vacuna ya que solo cuatro pacientes del grupo 1 y dos pacientes del grupo 2 presentaron granulocitopenia y de carácter leve. Además, esta diferencia no es estadísticamente significativa para poder hablar de diferencias según el tratamiento prescrito. El estudio no ofrece información acerca de la comparabilidad entre ambos grupos fuera de lo que se refiere al tratamiento.

En todos los casos expuestos se administra la vacuna Pfizer BioNTech, a excepción del reportado por Knochel et al. ⁽³⁹⁾ en el que se utiliza la vacuna Spikevax de Moderna.

El paciente presentado por Imai et al. ⁽³⁷⁾ experimenta leucopenia y neutropenia al tercer día de la administración de la segunda dosis de la vacuna. La prescripción era CLZ 50mg/día. Así pues, se plantean varias hipótesis para explicar tales citopenias. En primer lugar, tal y como explicaba Legge SE et al. ⁽⁴⁶⁾ un ion nitrenio podría haber causado toxicidad directa sobre los PMN. Es posible también, que el paciente presentase alguna de las aberraciones genéticas citadas en el estudio de Legge SE et al. ⁽⁴⁶⁾ o en el de Chen J et al. ⁽⁴⁷⁾.

Tomita et al. ⁽³⁸⁾ nos ofrece dos casos aislados ente sí. En ambos los pacientes partían con niveles pre-vacuna de leucocitos y neutrófilos próximos al límite inferior. La medición de los niveles de PCR no se realizó en ningún momento y la serie blanca se cuantificó en una sola ocasión tras la vacunación.

El paciente del primer caso presentó leucopenia leve seis días después de la vacunación y sus valores se normalizaron en los dos días siguientes. La prescripción era CLZ 250mg/día. No se puede determinar si en los días previos la neutropenia era mayor por falta de monitorización. Este paciente tiene un hermano también a tratamiento con CLZ que no desarrolló neutropenia. Se descarta así la implicación de factores genéticos expuestos en el estudio de Legge SE et al.⁽⁴⁶⁾. El paciente del segundo caso presentó neutropenia y leucopenia leve. La prescripción era CLZ 275mg/día. Cabe destacar que las citopenias registradas fueron ligeramente más acusadas probablemente por haber realizado la medición el tercer día después de la vacunación. De nuevo, los valores de la serie blanca se normalizaron al cabo de un día.

Thompson et al. ⁽³⁶⁾ reporta un caso muy completo y útil para elaborar conclusiones. El paciente tiene una prescripción de CLZ 500mg/día y múltiples comorbilidades indicadas en la **tabla 2** de resultados. En primer lugar y, antes del proceso vacunal, muestran los datos de laboratorio recogidos cuando el paciente ingresa por una neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Los niveles de PCR se disparan debido a la gran inflamación y, del mismo modo, aumentan en gran medida los niveles de CLZ en sangre. Así, se acepta la hipótesis del estudio de Davis et al. ⁽⁵⁴⁾ de que la inflamación sistémica desencadenada en este caso por la neumonía, conduce a la liberación de citoquinas e interleucinas que terminan por regular negativamente al CYP1A2 aumentando los niveles de CLZ y el riesgo de intoxicación.

En ese momento, ajustan su medicación a CLZ 300mg/día y los niveles del fármaco en sangre normalizan en la determinación pre-vacunal. A los 4 días de la inoculación de la vacuna, se registra un fuerte aumento en los niveles de leucocitos y neutrófilos. El estudio de Goel RR et al.⁽⁴⁹⁾ ya mostraba como estas vacunas lograban inducir respuestas de células B y generación de anticuerpos de manera efectiva. Sin embargo, los linfocitos habían descendido levemente.

Más alarmante fue el grandísimo aumento de la PCR y los niveles altísimos de CLZ en sangre 4 días después de la vacunación. Estos últimos se encontraban tres veces por encima de los niveles de alerta de intoxicación y deciden entonces suspender el antipsicótico. Al día siguiente todos los parámetros empiezan a normalizarse gradualmente. Podemos así aceptar la teoría de Bayraktar et al. ⁽⁵⁵⁾ que defendía la inhibición del citocromo y ralentización del metabolismo de la CLZ debido, esta vez, a la respuesta inflamatoria desencadenada por la vacuna. Además, tal y como se expresa en el estudio de Stanke-Labesque et al.⁽⁵¹⁾, el ratio clozapina-norclozapina se encuentra elevado en congruencia con la inhibición del citocromo.

En el caso reportado por Takaki et al. ⁽⁴⁰⁾ se monitoriza la serie blanca después de la 1ª y 2ª dosis. El paciente tiene una prescripción de CLZ 112.5md/día en concomitancia con Litio. Se observa cómo se produce una disminución transitoria en los niveles de leucocitos y neutrófilos tras la vacunación que se normalizan días después. Esta disminución fue más acusada después de la 1ª dosis. Sin embargo, no se puede presumir la ausencia de la susceptibilidad genética sugerida por de Legge SE et al.⁽⁴⁶⁾ y Chen J et al.⁽⁴⁷⁾ debido al carácter leve de las citopenias.

Al paciente del caso reportado por Knochel et al. ⁽³⁹⁾ se le inyecta la vacuna de Spikevax de Moderna. El paciente tiene una prescripción de CLZ 100mg/día en concomitancia con Haloperidol 8mg/día y Lorazepam 1mg/día. Es el único caso en el que se indica que el paciente sí es fumador. Además, también es el único caso en el que se indica la dosis de CLZ de manera paralela a la medición de la PCR y de los niveles de CLZ en sangre.

En lo que respecta a la serie blanca, no se registran alteraciones significativas los días posteriores a la vacunación, pero los niveles de CLZ en sangre se disparan 5 días después de la misma. En ese momento la dosis de CLZ era de 175mg/día, pero no se dispone de los niveles de PCR ese día. Sin embargo, 7 días después de la vacunación y, con una dosis de CLZ de 50 mg, observamos unos niveles de PCR de 8 mg/L y unos niveles de CLZ de 782.2 nM/L.

Si revisamos los datos del control previo realizado el día de la vacunación, observamos que con el doble de dosis de CLZ (100mg) se registraron unos niveles de CLZ de 858.6 y unos niveles de PCR de 6 mg/L. Comparando estos datos y asumiendo unos niveles altos de PCR 5 días después de la vacunación, se advierte un claro aumento en el ratio CLZ-Dosis y se admite que tal y como expresaba Bayraktar et al. ⁽⁵⁵⁾, la reacción inflamatoria desencadenada por la vacuna podría ser causante de la disminución del metabolismo de la CLZ y por ende del aumento de sus niveles en sangre.

Finalmente, ninguna de las dos líneas de trabajo pudo ser completamente analizada; la heterogeneidad en las mediciones y en los participantes de los estudios incluidos complica la obtención de conclusiones contrastadas. Futuros estudios con mayores tamaños muestrales y con protocolos comunes y estandarizados para la monitorización de los niveles de CLZ y de la serie blanca son necesarios.

Se encuentran una serie de limitaciones a la hora de realizar esta revisión. En primer lugar, la concreción y novedad del tema a estudio condicionó la búsqueda bibliográfica. En una primera búsqueda se emplearon los operadores booleanos (AND, OR) y los términos MeSH para acotar los resultados. Se obtuvo un total de 14 artículos por lo que se decidió cambiar la estrategia y ser menos estrictos. Ambos intentos están reflejados en el **Anexo 1**. Se encontró el mismo problema a la hora de elegir las bases de datos; de entre MEDLINE (buscador PubMed), y Cochrane Database, finalmente se trabajó solo con la primera.

En segundo lugar, cabe resaltar la heterogeneidad en el diseño de los artículos y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) justificadas, de nuevo, por el contexto y tema de la investigación. En tercer lugar, se trató de incluir a todas las casas farmacéuticas en la revisión, pero se observó que las vacunas de Johnson & Johnson y AstraZeneca solo se incluyeron en el estudio de Veerman et al. ⁽³⁴⁾.

No obstante, es necesario resaltar el rigor de esta revisión sistemática y la calidad metodológica seguida en su desarrollo. Se siguieron fielmente las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 ⁽³³⁾. La metodología se detalla paso a paso, se exponen claramente los criterios de inclusión y exclusión y se aporta una valoración de la calidad metodológica para cada estudio. A la hora de seleccionar los casos, se exigió la presencia de valores analíticos previos y posteriores a la intervención que pudieran justificar los resultados expuestos. Además, al extraer los datos de laboratorio de cada caso, se llevó a cabo la unificación de todas las unidades de medida y se elaboraron tablas intuitivas para el posterior análisis de los datos.

6 CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática concluye que la vacunación contra la Covid-19 en pacientes a tratamiento con CLZ sí es una intervención segura al menos a corto plazo. Sin embargo, la interpretación de los resultados se encuentra dificultada por limitaciones tales como el escaso tamaño muestral, la heterogeneidad de los participantes y la variación en la cronología y metodología de las mediciones.

No se demostró una incidencia de agranulocitosis mayor en pacientes a tratamiento con CLZ que habían recibido la vacuna contra la Covid-19 y se mantiene la teoría idiosincrática de esta reacción adversa mayor. Sin embargo, se propone la implicación de ciertas aberraciones genéticas en la presentación de una mayor susceptibilidad para el desarrollo de NIC y AIC.

La proteína C reactiva (PCR) sí demostró anticipar aumentos potencialmente peligrosos de los niveles de CLZ en sangre. Su monitorización resulta de gran utilidad a la hora de prevenir casos de intoxicación debido a respuestas inflamatorias que regulan negativamente al citocromo responsable del metabolismo del antipsicótico.

En los pacientes con mayor dosis de CLZ prescrita se recomienda la administración de la vacuna con el mismo nivel de evidencia. No obstante, se considera menester llevar a cabo una monitorización estrecha de los niveles sanguíneos del fármaco.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Vila Pillado L, Area Carracedo L, Ferro Iglesias V, González Dominguez-Viguera L, Justo Alonso A, Suárez Sueiro MJ et al. Trastorno Mental Severo. TOG (A Coruña) [revista internet]. 2007;(5)
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications. *JAMA Psychiatry* 2016 -04-01;72(4):334-41.
3. Reilly S, Planner C, Gask L, Hann M, Knowles S, Druss B, et al. Collaborative care approaches for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2013-11-04
4. Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017-06-14; 2017(6)
5. Horga G, Cassidy CM, Xu X, Moore H, Slifstein M, Van Snellenberg JX, et al. Dopamine-related disruption of functional topography of striatal connections in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016 -08-01;73(8):862-70.
6. OMS. Clasificación internacional de enfermedades (CIE-10). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
7. American Psychiatric Association. (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5. Washington D.C.: American Psychiatric Association.
8. Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry* 2021-09-7;82(5)
9. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007-03-11;18(1):39-60.
10. Blum A, Mauruschat W. Temperature increases and blood protein changes during therapy with neuroleptics – with special consideration of the novel dibenzodiazepine derivative Clozapine. *Pharmacopsychiatry*. 1972-05;5(3):155-69.
11. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet Lond Engl*. 1975-09-27;2(7935):611.
12. de Leon J. The history of clozapine in clinical practice: From its introduction to a guideline proposing personalized titrations. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2022-05-28;36(6):657-60.
13. 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*. 2018-01-;51(1-02):9-62.
14. 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*. 2019-04;39(2):135.
15. 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*. 2020-04-14;89(4):200.

16. Dragoi AM, Radulescu I, Năsui BA, Pop AL, Varlas VN, Trifu S. Clozapine: An Updated Overview of Pharmacogenetic Biomarkers, Risks, and Safety—Particularities in the Context of COVID-19. *Brain Sciences*. 2020-11-11;10(11):840.
17. Ponsford M, Castle D, Tahir T, Robinson R, Wade W, Steven R, et al. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry*. 2018-09-12;214(2):83-9.
18. Kim DD, Barr AM, Lu C, Stewart SE, White RF, Honer WG, et al. Clozapine-Associated Obsessive-Compulsive Symptoms and Their Management: A Systematic Review and Analysis of 107 Reported Cases. *Psychother Psychosom*. 2020-02-11;89(3):151-60.
19. 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*. 2019-10-01;76(10):1052-62.
20. Rey Souto D, Pinzón Espinosa J, Vieta E, Benabarre Hernández A. Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment Engl Ed*. 2021-07-01;14(3):148-56.
21. Ruan CJ, Zhen XY, Ge XL, Wang CY, Guo W, Tang YL, et al. Pneumonia Can Cause Clozapine Intoxication: A Case Report. *Psychosomatics*. 2017-11-01;58(6):652-6.
22. Giles G, Varghese S, Shymko G, Nguyen T, Waters F. Clozapine Therapy and COVID-19: A Systematic Review of the Prevalence Rates, Health Outcomes, Hematological Markers, and Patient Perspectives. *Schizophr Bull*. 2022-10-15;49(1):53-67.
23. Yang H, Chen W, Hu Y, Chen Y, Zeng Y, Sun Y, et al. Pre-pandemic psychiatric disorders and risk of COVID-19: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2020-10-26;1(2):e69-79.
24. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry*. 2021;20(1):124-30.
25. Banerjee D. The COVID-19 outbreak: Crucial role the psychiatrists can play. *Asian J Psychiatry*. 2020-04-01;50.
26. Busch AB, Huskamp HA, Raja P, Rose S, Mehrotra A. Disruptions in Care for Medicare Beneficiaries With Severe Mental Illness During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022-01-28;5(1).
27. Banerjee D, Mukhopadhyay S, Sahana Asmeen M, Javed A. COVID-19 Vaccination: crucial roles and opportunities for the mental health professionals. *Glob Ment Health*. 2021-06-25;8.
28. Bhatta J, Vallibhakara S, Sigdel A, Acharya Samadarshi S, Samadarshi A, Dulal T, et al. Infodemic on Social Media and COVID-19 Vaccine Hesitancy. 2022-05-21;1:47-53.
29. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull*. 2020-04-28;46(4):752
30. Mazereel V, Van Assche K, Detraux J, De Hert M. COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: why, what, and how? *Lancet Psychiatry*. 2021-02-03;8(5):444-50.

31. Dyall J, Gross R, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG, Hensley LE, et al. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies. *Drugs*. 2017-12-01;77(18):1935-66.
32. Kowalski K, Misiak B. Schizophrenia and the COVID-19 pandemic: A narrative review from the biomedical perspective. *Rev Psiquiatri Salud Ment*. 2023-07
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021-03-29;372:71.
34. Veerman SRT, Moscou T, Bogers JPAM, Cohen D, Schulte PFJ. Clozapine and COVID-19 Vaccination: Effects on blood levels and leukocytes. An observational cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(2):168-78.
35. Moga S, Petric PS, Miron AA, Ifteni P, Teodorescu A. Outcome of COVID-19 mRNA Vaccination in Patients Treated With Clozapine WHO Previously Went Through SARS-CoV-2 Infection. *Am J Ther*. 2023-05-01;30(3):186-96.
36. Thompson D, Delorme CM, White RF, Honer WG. Elevated clozapine levels and toxic effects after SARS-CoV-2 vaccination. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2021-03-05;46(2).
37. Imai T, Ochiai S, Ishimaru T, Daitoku H, Miyagawa Y, Fukuhara R, et al. A case report: Clozapine-induced leukopenia and neutropenia after mRNA COVID-19 vaccination. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022-02-15;42(2):238-40.
38. Tomita T, Sakamoto Y, Saito M, Hashimoto K, Ono Y, Nakamura K. Two Patients with Schizophrenia Treated with Clozapine Developed Neutropenia After Receiving a COVID-19 Vaccine. *Int Med Case Rep J*. 2022-01-28;Volume 15:29-33.
39. Knöchel C, Hefner G, Stiehl T, Schmidbauer W. Elevated Clozapine Blood Concentrations After Second COVID-19 Vaccination With Spikevax (COVID-19 Vaccine Moderna). *J Clin Psychopharmacol*. 2022-06;42(3):317.
40. Takaki M, Yada Y, Sakamoto S, Fujiwara M, Okahisa Y, Yamada N. A Decrease of Neutrophils After COVID-19 Vaccination in a Treatment-Resistant Patient With Schizophrenia Taking Clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2022-02-01;42(3):324.
41. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2022-01-01;322(1):1-11.
42. Lui G, Guaraldi G. Drug treatment of COVID-19 infection. *Curr Opin Pulm Med*. 2023-05;29(3):174-83.
43. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Powell V, Bhaloo A, Bies R, et al. The Effect of Clozapine on Hematological Indices: A 1-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015-10;35(5):510.
44. Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D, Haack M, Pollmächer T. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine- and olanzapine-induced granulocytopenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(2):153-5.
45. Md. Mamun Al-Amin, Mir Muhammad Nasir Uddin, Hasan Mahmud Reza. Effects of Antipsychotics on the Inflammatory Response System of Patients with Schizophrenia in Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2013;11(3):144-151.

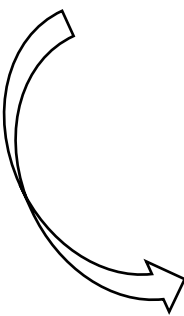
46. Legge SE, Walters JT. Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. *Pharmacogenomics*. 2019-02-15;20(4):279-90.
47. Chen J, Yang P, Zhang Q, Chen R, Wang P, Liu B, et al. Genetic risk of clozapine-induced leukopenia and neutropenia: a genome-wide association study. *Transl Psychiatry*. 2021-06-03;11(1):343.
48. Prokopez CR, Vallejos M, Lopredo LS, Sfriso LE, Chiapella LC, Arce C, et al. An analysis of the possible protective effect of antipsychotics for SARS-CoV-2 in patients under treatment for severe mental illnesses. *Schizophr Res*. 2021-07; 233:99-100.
49. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2021-04-15;6(58)
50. Raaska K, Raitasuo V, Neuvonen P. Effect of influenza vaccination on serum clozapine and its main metabolite concentrations in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001-12-01;57(10):705-8.
51. Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther*. 2020-11;215.
52. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, Foiselle M, Allen B, Benedetti F, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021-07-15;8(9):797-812.
53. Gee S, Taylor D. COVID-19 infection causes a reduction in neutrophil counts in patients taking clozapine. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2021-03-11;46(2):232-7.
54. Davis EAK, Hightower T, Cinnamon KA. Toxic clozapine level as first indication of severe, acute infection. *Ment Health Clin*. 2022-01-21;12(1):45.
55. Bayraktar İ, Yalçın N, Demirkan K. The potential interaction between COVID-19 vaccines and clozapine: A novel approach for clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2021-07-21;75(8).
56. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *Nature* 2021 -05-27;595(7868):572.

Anexo 1: Estrategia de búsqueda

<i>Bases de datos</i>	Estrategia de búsqueda	Filtros y límites empleados	Resultados de la búsqueda
<i>MEDLINE (PubMed)</i>	(((("Clozapine"[Mesh]) OR ("Clozapine/administration and dosage"[Mesh] OR "Clozapine/adverse effects"[Mesh] OR "Clozapine/blood"[Mesh] OR "Clozapine/metabolism"[Mesh] OR "Clozapine/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Clozapine/pharmacology"[Mesh] OR "Clozapine/poisoning"[Mesh] OR "Clozapine/therapeutic use"[Mesh] OR "Clozapine/toxicity"[Mesh])) AND "COVID-19 Vaccines"[Mesh]) OR ("COVID-19 Vaccines/administration and dosage"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines/blood"[Mesh])) AND ("Agranulocytosis"[Mesh] OR "Leukopenia"[Mesh]))	Full text Idiomas: inglés, español Fecha de publicación: 2021-2024	14
<i>MEDLINE (PubMed)</i>	(Clozapine) AND (Covid-19 vaccine)	Full text Idiomas: inglés, español Fecha de publicación: 2021-2024	21

Anexo 2 Valoración de la calidad metodológica

Escala Newcastle-Otawa (NOS)			
Moga et al. 2022 Estudio transversal	Selección grupos de estudio.	Representatividad y tamaño de la n, métodos de selección.	3
	Comparabilidad entre grupos.	Control de potenciales factores de confusión.	1
	Evaluación de los resultados.	Fiabilidad y validez de la recopilación de datos.	3
	TOTAL		7

Calidad Metodológica			
Veerman et al 2022 Estudio de cohortes observacional	Selección de la cohorte.	Reclutamiento por personal médico psiquiátrico del centro.	
	Definición de la exposición y los resultados.	Protocolo fiable y estandarizado.	
	Seguimiento de la cohorte (validez interna).	Pacientes ingresados y pacientes ambulatorios.	
	Control de los factores de confusión.	Análisis realizado.	
	Principales limitaciones	Tamaño de la cohorte pequeño y ausencia de grupo control → poder estadístico bajo para detectar cambios analíticos clínicamente relevantes. Los tres hospitales alemanes emplearon diferentes métodos para monitorizar los niveles sanguíneos de CLZ. Uno de los centros utilizó diferentes métodos de medición en un mismo paciente.	

Anexo 3 Valoración de la calidad metodológica

Limitaciones de los casos

Imai et al. 2022

Realizan una única determinación de la PCR el día posterior a la administración de la vacuna.

No se miden los niveles de CLZ en plasma.

Tomita et al. 2022. #1

No se realizó la medición de los niveles de CLZ en ambos pacientes por lo que no se pudo clarificar si la causa de la neutropenia fueron las elevadas concentraciones de CLZ en plasma o si fue un efecto directo de la vacuna.

No se pudo determinar por qué algunos pacientes a tratamiento con CLZ no desarrollaron neutropenia y si esta podría haberse detectado de haber realizado un mayor número de controles hematológicos.

Thompson et al. 2021

No se puede establecer una relación causal entre la vacunación contra la Covid-19 y niveles elevados de CLZ.

Las diferentes comorbilidades y factores predisponentes del paciente podrían haber contribuido en gran medida a la expresión sintomática de los niveles elevados de CLZ.

Takaki et al.2022

No se realiza determinación de niveles de PCR y CLZ en plasma.

Knochel et al. 2022

Los niveles de PCR solo se determinaron antes de administrar la 2ª dosis y 7 días después de la misma y, quizá, el pico de elevación de dicha proteína tuvo lugar antes del día7.
