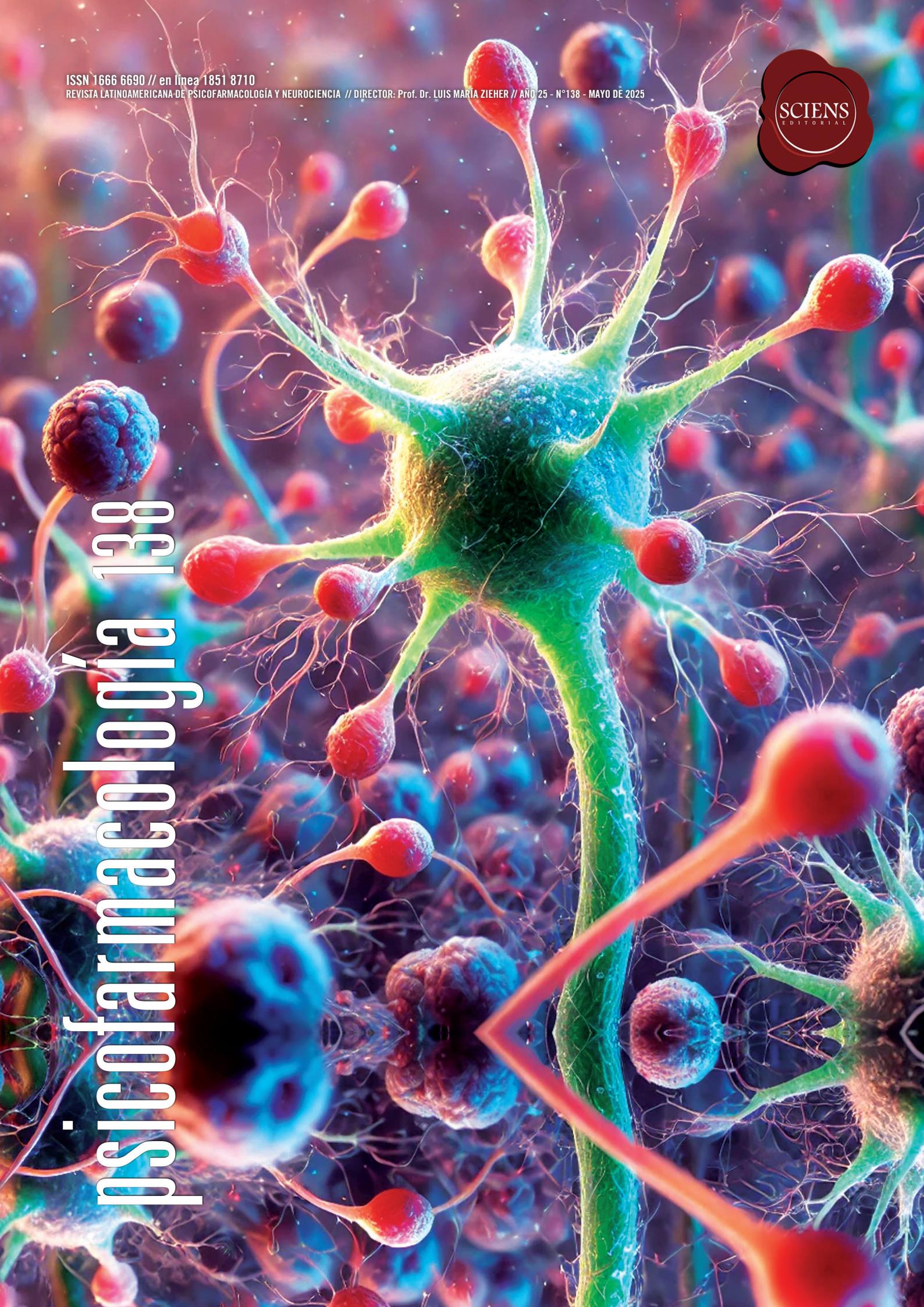


psicofarmacología 138



Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Fenoconversión en el metabolismo del escitalopram: implicancias clínicas para una psiquiatría de precisión

Dra. Gabriela Nielsen

09 | Incidencia de neutropenia en pacientes que iniciaron tratamiento con clozapina entre julio de 2022 y julio de 2023 asistidos en el hospital Vilardebó

Dra. Ilana Goldman Kozloviz, Dra. Bethania Beyhaut Bernadá, Dr. Mikael Cabarro Rubil, Dr. Sebastián Lema Spinelli

21 | Modificaciones farmacocinéticas de psicofármacos en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica

Farm. Mariano José Scolari

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR HONORARIO

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)

DIRECTOR EDICIÓN ARGENTINA

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1^{ra} Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

DIRECTOR EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra.

Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina

Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR

Dr. Alexis Mejías Delamano

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

COORDINACIÓN Y DISEÑO

Lic. Leandro Otero

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Allegro Fabián

Antúnez Paula

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martín J.

Forcada Pedro

Kabanchik Alicia

Sánchez Toranzo Adriana

Serfaty Edith

Tamosiunas Gustavo

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomiendan, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Dra. Gabriela Nielsen

Médica psiquiatra.

Presidente del capítulo de psiquiatría de precisión de la Asociación Argentina de Psiquiatras.
Profesora adjunta del Departamento de Salud Mental y Psiquiatría, Facultad de Medicina,
Universidad Favaloro.

Fecha de recepción: 16 de marzo de 2025

Fecha de aceptación: 1 de abril de 2025

Fenoconversión en el metabolismo del escitalopram: implicancias clínicas para una psiquiatría de precisión

Resumen

La fenoconversión, entendida como la alteración del fenotipo metabolizador inducida por factores no genéticos, constituye un desafío clave en la implementación de la medicina personalizada, especialmente en el campo de la psicofarmacología. Este fenómeno puede modificar significativamente la actividad enzimática de las isoenzimas del citocromo P450, como CYP2C19, lo que genera discrepancias entre el genotipo y la respuesta clínica observada. En el tratamiento de la depresión mayor —una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial— el escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) es ampliamente utilizado, y cuyo metabolismo depende principalmente de CYP2C19. La presencia de variantes genéticas en esta enzima permite predecir la capacidad metabolizadora de un individuo, pero dicha predicción puede verse alterada por múltiples factores clínicos, como polifarmacia, comorbilidades (oncológicas, hepáticas, autoinmunes), edad avanzada o infecciones agudas, que inducen cambios funcionales enzimáticos.

Este trabajo revisa la evidencia científica sobre la fenoconversión, sus mecanismos y consecuencias clínicas en la farmacocinética del escitalopram. Se detallan ejemplos de medicamentos —incluyendo inhibidores de la bomba de protones, inmuno-moduladores, antimicóticos, antiepilepticos y agentes antineoplásicos— que pueden inducir o inhibir CYP2C19, alterando la respuesta al antidepresivo. Asimismo, se discuten las guías del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y se resalta la necesidad de integrar la información genotípica con la evaluación clínica contextualizada para evitar errores terapéuticos y optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento.

En conclusión, para avanzar hacia una psiquiatría de precisión verdaderamente individualizada, resulta imprescindible reconocer la relevancia de la fenoconversión como fuente de variabilidad interindividual y adoptar un enfoque integral que combine farmacogenética, clínica y monitorización terapéutica.

Palabras clave

Fenoconversión – Escitalopram – CYP2C19 – Farmacogenética – Psiquiatría de precisión.

Nielsen G. "Fenoconversión en el metabolismo del escitalopram: implicancias clínicas para una psiquiatría de precisión". *Psicofarmacología* 2025;138:4-8.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El fenómeno de la fenoconversión representa un desafío clínico relevante en el campo de la farmacoterapia personalizada. Este proceso ocurre cuando factores no genéticos —como la administración concomitante de otros fármacos, enferme-

dades intercurrentes o incluso hábitos de vida— modifican la actividad enzimática responsable del metabolismo de un medicamento. Como resultado, el fenotipo metabólico observado puede diferir del predicho por el genotipo, lo que se traduce en discrepancias entre la respuesta esperada al tratamiento y la efectivamente observada. Esta discordancia puede tener

implicancias significativas en términos de eficacia terapéutica, riesgo de efectos adversos y necesidad de ajustes en la dosificación (1, 2).

En el contexto de la depresión mayor, una de las principales causas de discapacidad a nivel global según la Organización Mundial de la Salud, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) constituyen la primera línea de tratamiento farmacológico. Entre ellos, escitalopram se destaca por su eficacia comprobada, buena tolerabilidad y perfil de seguridad. Sin embargo, su respuesta clínica puede variar considerablemente entre individuos, en parte debido a diferencias en la capacidad metabólica relacionadas con variantes genéticas.

En este sentido, la medicina personalizada, y en particular la farmacogenética, han cobrado creciente relevancia como herramientas para optimizar el tratamiento antidepresivo. Las pruebas farmacogenéticas permiten identificar variantes en genes clave que codifican para enzimas del citocromo P450 (CYP), responsables del metabolismo hepático de numerosos medicamentos. Entre ellos, los genes CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 son especialmente relevantes para la metabolización de escitalopram y otros ISRS. Estas variantes pueden clasificar a los individuos como metabolizadores ultrarrápidos, normales, intermedios o pobres, afectando directamente la concentración plasmática del fármaco y, por ende, su efecto clínico.

No obstante, estas predicciones basadas únicamente en el genotipo pueden no reflejar el metabolismo real del paciente en determinadas condiciones clínicas. Por ejemplo, la administración simultánea de un inhibidor enzimático potente, como el omeprazol (inhibidor de CYP2C19), puede transformar funcionalmente a un metabolizador extenso en uno intermedio o incluso pobre. Este cambio inducido por factores externos, conocido como fenoconversión, puede alterar la farmacocinética del escitalopram y modificar su eficacia o aumentar el riesgo de efectos adversos, como la toxicidad serotonérgica.

Por lo tanto, la integración de información genotípica con datos clínicos actualizados y el conocimiento sobre interacciones medicamentosas resulta crucial para una toma de decisiones terapéuticas más precisa.

El presente artículo propone una revisión del concepto de fenoconversión, basándose en la evidencia científica disponible —incluyendo el trabajo de Lesche et al. (2020) (3)—, y analiza sus implicancias clínicas concretas en el tratamiento con escitalopram, con el objetivo de aportar herramientas útiles para una práctica clínica más segura y personalizada.

¿Qué es la fenoconversión y por qué importa?

La fenoconversión describe el cambio del fenotipo metabolizador que puede ocurrir cuando factores como la polifarmacía, la inflamación sistémica, el envejecimiento o el daño

hepático afectan la actividad de enzimas del citocromo P450, en especial CYP2D6 y CYP2C19. Por ejemplo, un paciente con genotipo de metabolizador normal (EM) para CYP2C19 puede comportarse como un metabolizador pobre (PM) si toma un inhibidor potente de esa enzima. Esta transformación puede llevar a una exposición plasmática mayor a la esperada, aumentando el riesgo de efectos adversos o toxicidad.

Además de los fármacos, diversos factores intrínsecos del paciente o relacionados con la enfermedad pueden inducir fenoconversión: edad avanzada, embarazo, consumo crónico de alcohol, caquexia por cáncer, infecciones activas y enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide. Estos estados se asocian con elevación de citocinas proinflamatorias que suprimen la actividad de enzimas como CYP2C19 y CYP3A4.

La fenoconversión compromete la capacidad de predecir la respuesta a un fármaco basándose solo en el genotipo, y por tanto puede anular parte del beneficio de las pruebas farmacogenéticas si no se integra con información clínica.

Escitalopram y CYP2C19: farmacogenética y fenoconversión

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) ampliamente utilizado en el tratamiento de la depresión mayor y otros trastornos del estado de ánimo. Su metabolismo ocurre predominantemente a través de la enzima CYP2C19, y en menor medida, por CYP3A4 y CYP2D6. Además, su principal metabolito activo, el S-desmetilesциталопрам (S-DCT), también es procesado parcialmente por CYP2D6.

Según el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), siendo la enzima CYP2C19 la principal vía de metabolización del escitalopram, alteraciones en la función de la misma, podrían tener implicancias en la respuesta antidepresiva o la insurgencia de efectos adversos o toxicidad.

En la población caucasica, no es infrecuente que haya alteraciones en la función de la enzima (aproximadamente en el 60%). La distribución de fenotipos metabólicos asociados al gen CYP2C19 se estima aproximadamente de la siguiente manera (4, 5):

- 5% de la población presenta un genotipo metabolizador ultrarrápido (UM)
- 27% de la población presenta un genotipo metabolizador rápido (RM)
- 26% de la población presenta un genotipo metabolizador intermedio (IM)
- 2% de la población presenta un genotipo metabolizador pobre (PM).

Estas diferencias fenotípicas tienen una influencia directa en las concentraciones plasmáticas de escitalopram y, por tanto, en su respuesta terapéutica. En este contexto, el CPIC ha desarrollado guías específicas para orientar el uso del escitalopram según el fenotipo de CYP2C19 (6):

- UM (ultrarrápidos): se recomienda evitar escitalopram o considerar un incremento de la dosis debido al riesgo de niveles subterapéuticos (*Recomendación fuerte*).
- RM (rápidos): se puede iniciar con la dosis estándar; si la respuesta clínica es subóptima, puede considerarse un ajuste (*Recomendación opcional*).
- IM (intermedios): se sugiere comenzar con la dosis estándar, pero con una titulación más lenta y monitoreo estrecho (*Recomendación moderada*).
- PM (pobres): se aconseja evitar el uso de escitalopram o, si se emplea, iniciar con una dosis reducida al 50% de la habitual para mantenimiento (*Recomendación fuerte*).

Cabe destacar que estas recomendaciones asumen que el fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo refleja con precisión la actividad enzimática del paciente. Sin embargo, esta relación puede verse alterada por el fenómeno de fenoconversión, es decir, por la influencia de factores no genéticos (como el uso concomitante de inhibidores enzimáticos o ciertas patologías hepáticas), que modifican la actividad real de las enzimas metabolizadoras. En este escenario, un paciente genéticamente clasificado como RM podría comportarse fenotípicamente como IM o incluso PM, con un metabolismo más lento de lo esperado.

Esta discrepancia puede derivar en concentraciones plasmáticas más elevadas, aumentando el riesgo de efectos adversos como la prolongación del intervalo QT, síntomas de toxicidad serotoninérgica o, paradójicamente, en la falsa interpretación de una falta de respuesta terapéutica cuando en realidad se trata de una sobredosificación.

Por ello, en la práctica clínica, es fundamental no solo considerar los resultados de los estudios farmacogenéticos, sino también tener en cuenta posibles interacciones medicamentosas, comorbilidades y características individuales que puedan influir en el metabolismo real del paciente. La integración de esta información permite una mejor individualización del tratamiento con escitalopram, mejorando la eficacia y reduciendo el riesgo de eventos adversos.

Medicaciones y condiciones asociadas a fenoconversión

La exposición a determinados fármacos inhibidores o inducto-

res de CYP2C19 puede inducir fenoconversión (Tabla 1). A continuación, algunos ejemplos organizados por área terapéutica:

- **Oncología:** La comorbilidad entre depresión mayor y procesos oncológicos no es infrecuente, y en muchos casos resulta necesaria la incorporación de tratamiento antidepresivo junto con la quimioterapia. Esta asociación se debería, por un lado, al impacto emocional de recibir un diagnóstico grave, junto con la incertidumbre y el temor ante el posible deterioro progresivo del estado de salud, los que pueden desencadenar una profunda afectación del ánimo. Por otro lado, los efectos adversos derivados del tratamiento oncológico —incluyendo la quimioterapia, los moduladores de la respuesta inmunológica, los desequilibrios hormonales y metabólicos, el dolor crónico y las intervenciones quirúrgicas extensas— actúan como factores adicionales que potencian esa susceptibilidad (7, 8, 9, 10, 11).

Además, la presencia simultánea de ambas condiciones tiende a empeorar mutuamente su evolución (12, 13), lo que subraya la importancia de detectar y abordar adecuadamente los síntomas depresivos en pacientes oncológicos. Para ello, es fundamental elegir el tratamiento psicofarmacológico más adecuado, considerando las posibles interacciones con los fármacos antineoplásicos, especialmente en relación con las enzimas metabólicas involucradas.

Fármacos oncológicos con acción sobre la enzima CYP2C19 (14):

- Enzalutamida: Fármaco utilizado en cáncer de próstata avanzado con metastasis o en casos de resistencia a tratamientos de privación androgénica. Este fármaco actúa como inductor moderado de la enzima CYP2C19 aumentando el metabolismo en este caso del escitalopram.

- Rucaparib: Fármaco utilizado para algunos tipos de cáncer de ovario. Este fármaco, a diferencia del anterior, actúa como inhibidor débil de la enzima, aumentando la concentración plasmática del escitalopram.

- **Gastroenterología:** Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), utilizados de forma generalizada desde hace más de dos décadas y con un perfil de seguridad bien establecido, se han consolidado como la principal opción terapéutica a nivel mundial para el tratamiento de los trastornos relacionados con la acidez gástrica (21). Sin embargo, su disponibilidad como medicamentos de venta libre en farmacias ha contribuido a que muchas personas los perciban como productos inofensivos, lo que lleva con frecuencia a que no informen a su médico de cabecera sobre su consumo. Omeprazol (15), esomeprazol y lansoprazol, todos inhibidores de la bomba de protones, son además inhibidores moderados de la enzima CYP2C19.

La cimetidina, en cambio ejerce su acción antiácida por ser un antagonista de receptores H2 de histamina de células pa-

rietales del estómago. Inhibe secreción ácida basal y estimulada por alimentos, y reduce producción de pepsina. Este fármaco actúa como un inhibidor débil de la enzima CYP2C19.

- Cardiología:** Ha crecido el reconocimiento sobre la influencia que tiene la salud psicológica en las enfermedades cardiovasculares. En especial, la depresión mayor se ha asociado con un aumento en la mortalidad por cualquier causa, una mayor probabilidad de desarrollar patologías cardiovasculares y una evolución menos favorable en quienes ya las padecen (16).

Es común el uso de anticoagulantes en patologías cardíacas para evitar la formación de trombos. La ticlopidina, perteneciente al grupo de fármacos denominado antiagregantes plaquetarios, actúa como inhibidor moderado de la enzima CYP2C19. Warfarina, también es un anticoagulante oral, pero actúa inhibiendo la formación de los factores activos de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) en el hígado. Es un inhibidor de la enzima CYP2C19.

Tabla 1

Fármacos con acción inhibidora o inductora sobre la enzima CYP2C19.

Fármacos (por orden alfabético)	Acción sobre la enzima CYP2C19
Ácido Valproico	Inhibidor
Cimetidina	Inhibidor débil
Clobazam	Inhibidor
Efavirenz	Inductor moderado
Enzalutamida	Inductor moderado
Eslicarbazepina	Inhibidor
Esomeprazol	Inhibidor moderado
Felbamato	Inhibidor
Fluconazol	Inhibidor fuerte
Lansoprazol	Inhibidor moderado
Omeprazol	Inhibidor moderado
Oxcarbazepina	Inhibidor
Prednisona	Inductor débil
Rifampicina	Inductor fuerte
Rucaparib	Inhibidor débil
Ticlopidina	Inhibidor moderado
Topiramato	Inhibidor
Voriconazol	Inhibidor moderado
Warfarina	Inhibidor

- Enfermedades autoinmunes / respiratorias:** prednisona (inductor débil) en EPOC, Crohn, colitis ulcerosa. La comorbilidad entre depresión mayor y enfermedades autoinmunes, es bien conocida al mismo tiempo que no tratar adecuadamente cada una de ellas empeora el pronóstico de ambas (17, 18). Es común el uso de prednisona en estas enfermedades. Este fármaco es un inductor débil de la enzima CYP2C19, aumentando el metabolismo del fármaco involucrado.

- Neurología / epilepsia:** Distintos fármacos en neurología suelen tener impacto en el metabolismo de otros fármacos. En el caso de topiramato, oxcarbazepina, felbamato, eslicarbazepina, ácido valproico, clobazam son inhibidores de CYP2C19, enlenteciendo el metabolismo del escitalopram.

- Infectología:** El uso de antibióticos, antivirales, antigongicos y antiparasitarios puede tener impacto sobre otros fármacos en psiquiatría (19, 20).

- Efavirenz, utilizado para el tratamiento de HIV es un inductor moderado de la enzima CYP 2C19.

- Voriconazol, utilizado para la aspergilosis es un inhibidor moderado de la enzima.

- Fluconazol, antimicótico, es un fuerte inhibidor de la enzima.

- Rifampicina, es un fuerte inductor de la enzima.

Conclusión

La fenoconversión representa una fuente relevante —y a menudo subestimada— de variabilidad en la farmacocinética interindividual. Este fenómeno adquiere particular importancia en aquellos tratamientos donde el margen terapéutico es estrecho, es decir, cuando pequeñas variaciones en la concentración plasmática del fármaco pueden marcar la diferencia entre la eficacia clínica y la aparición de efectos adversos. Un ejemplo paradigmático de esta situación es el escitalopram, cuyo perfil de seguridad y eficacia puede verse significativamente afectado por cambios en su metabolismo, especialmente en pacientes con predisposición genética o con exposición a inhibidores/inductores enzimáticos.

Aunque la farmacogenética ha avanzado notablemente en los últimos años como herramienta de predicción para ajustar tratamientos de forma individualizada, confiar exclusivamente en el genotipo puede no ser suficiente. La actividad metabólica real de un paciente puede verse alterada por múltiples factores clínicos dinámicos: interacciones farmacológicas, patologías hepáticas, edad avanzada, estado nutricional, entre otros. Estos elementos pueden inducir una fenoconversión, modificando el fenotipo metabólico funcional, y llevando a resultados inesperados en la respuesta al tratamiento.

En este sentido, la evidencia acumulada señala que una interpretación aislada del genotipo carece de valor clínico si no se contextualiza adecuadamente. Integrar los resultados farmacogenéticos con la evaluación clínica integral —incluyendo historia farmacológica, comorbilidades, y monitoreo terapéutico cuando sea posible— no solo es recomendable, sino que se vuelve imprescindible para alcanzar los objetivos de una psiquiatría de precisión.

Este enfoque, basado en la personalización racional del tratamiento, permite no solo mejorar los resultados clínicos, sino también reducir los riesgos asociados al tratamiento farmacológico, promoviendo una práctica médica más segura, eficaz y centrada en el paciente. En definitiva, avanzar hacia una verdadera psiquiatría de precisión exige reconocer e incorporar la complejidad de fenómenos como la fenoconversión dentro de la toma de decisiones clínicas.

Referencias bibliográficas

- 1. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Sep 7;9(9):2890. doi: 10.3390/jcm9092890. PMID: 32906709; PMCID: PMC7565093.
- 2. Kiss ÁF, Vaskó D, Déri MT, Tóth K, Monostory K. Combination of CYP2C19 genotype with non-genetic factors evoking phenoconversion improves phenotype prediction. *Pharmacol Rep.* 2018.
- 3. Lesche D, Mostafa S, Everall I, Pantelis C, Bousman CA. Impact of CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 genotype- and phenoconversion-predicted enzyme activity on clozapine exposure and symptom severity. *Pharmacogenomics J.* 2020 Apr;20(2):192-201. doi: 10.1038/s41397-019-0108-y. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31616047.
- 4. Y Zhou 1, M Ingelman-Sundberg 1, V M Lauschke 1 Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Meta-Analysis Clin Pharmacol Ther.* 2017 Oct;102(4):688-700. doi: 10.1002/cpt.690. Epub 2017 May 26.
- 5. Ionova, Y; Ashenhurst J; Jianan Zhan; Hoang Nhan; Kosinski, C; Tamraz B; and Chubb A. CYP2C19 Allele Frequencies in Over 2.2 Million Direct-to-Consumer Genetics Research Participants and the Potential Implication for Prescriptions in a Large Health System. *Clin Transl Sci* (2020) 13, 1298–1306; doi:10.1111/cts.12830.
- 6. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, Singh AB, Ruaño G, Mueller DJ, Tsermpini EE, Brown JT, Bell GC, Leeder JS, Gaedigk A, Scott SA, Klein TE, Caudle KE, Bishop JR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Jul;114(1):51-68. doi: 10.1002/cpt.2903. Epub 2023 May 30. PMID: 37032427; PMCID: PMC10564324.
- 7. Adam S, Thong MS, Martin-Diener E, Ca- mey B, Egger Hayoz C, Konzelmann I, et al. Identifying classes of the pain, fatigue, and depression symptom cluster in long-term prostate cancer survivors-results from the multi-regional Prostate Cancer Survivorship Study in Switzerland (PROCAS). *Supportive Care in Cancer* 2021;29(11):6259-69.
- 8. Irwin MR. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Current Psychiatry Reports* 2013;15(11):404. [DOI: 10.1007/s11920-013-0404-1].
- 9. Onitilo AA, Nietert PJ, Egede LE. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *General Hospital Psychiatry* 2006;28:396-402.
- 10. Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *International Review of Psychiatry* 2014;26(1):16-30.
- 11. Van Santen HM, Chemaitilly W, Meacham LR, Tonorezos ES, Mostoufi-Moab S. Endocrine health in childhood cancer survivors. *Pediatric Clinics of North America* 2020;67(6):1171-86.
- 12. McFarland DC, Saracino RM, Miller AH, Breitbart W, Rosenfeld B, Nelson C. Prognostic implications of depression and inflammation in patients with metastatic lung cancer. *Future Oncology* 2021;17(2):183-96.
- 13. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Molecular Psychiatry* 2020;25(7):1487-99.
- 14. Helsby, N., Lo, WY., Sharples, K. et al. CYP2C19 pharmacogenetics in advanced cancer: compromised function independent of genotype. *Br J Cancer* 99, 1251–1255 (2008). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604699>.
- 15. Ishizawa Y, Yasui-Furukori N, Takahata T, Sasaki M, Tateishi T. The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(11):1179-89.
- doi: 10.2165/00003088-200544110-00005. PMID: 16231968.
- 16. Correll CU, Solmi M, Veronese N. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017; 16:163-180.
- 17. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2014 Sep;23(133):345-9. doi: 10.1183/09059180.00007813. PMID: 25176970.
- 18. Chaoqun Hu, Mei Ge, Yan Liu, Wei Tan, Yingzhi Zhang, Min Zou, Lingya Xiang, Xiaomei Song, Hong Guo From inflammation to depression: key biomarkers for IBD-related major depressive disorder. *J Transl Med.* 2024 Nov 5;22(1):997. doi: 10.1186/s12967-024-05758-8.
- 19. Lanchote VL, Almeida R, Barral A, Barral-Netto M, Marques MP, Moraes NV, da Silva AM, Souza TM, Suarez-Kurtz G. Impact of visceral leishmaniasis and curative chemotherapy on cytochrome P450 activity in Brazilian patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Nov;80(5):1160-8. doi: 10.1111/bcp.12677. Epub 2015 Jul 2. PMID: 25940755; PMCID: PMC4631188.
- 20. Girardin F, Daali Y, Gex-Fabry M, Rebsamen M, Roux-Lombard P, Cerny A, Bihl F, Binek J, Moradpour D, Negro F, et al. Liver kidney microsomal type 1 antibodies reduce the CYP2D6 activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepat.* 2012, 19, 568–573.
- 21. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottone A, Savarino E: The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Int Med* 2017;37:19–24.

**Dra. Ilana Goldman Kozloviz^{1,2,3}, Dra. Bethania Beyhaut Bernadá^{1,2},
Dr. Mikael Cabarro Rubil^{1,2}, Dr. Sebastián Lema Spinelli^{1,2,3}**

Fecha de recepción: 24 de octubre de 2024
Fecha de aceptación: 12 de diciembre de 2024

1. Doctor en Medicina.
2. Especialistas en Psiquiatría, Universidad de la República del Uruguay (UDELAR).
3. Docente universitario.

Incidencia de neutropenia en pacientes que iniciaron tratamiento con clozapina entre julio de 2022 y julio de 2023 asistidos en el hospital Vilardebó

Resumen

Esta monografía examina la incidencia de neutropenia en pacientes tratados con clozapina entre julio de 2022 y julio de 2023 en el Hospital Vilardebó. Dada la potencial severidad de la neutropenia como efecto adverso del tratamiento con clozapina, este estudio busca establecer una comprensión clara de su prevalencia, los factores de riesgo asociados y el registro de su uso en nuestro medio. Se analizó una cohorte de 81 pacientes, evaluando parámetros como edad, sexo, dosificación de clozapina, y duración del tratamiento. Los hallazgos indican que la incidencia de neutropenia sigue siendo una preocupación significativa, particularmente en las primeras 18 semanas de tratamiento. Los resultados sugieren la necesidad de estrategias de monitoreo más rigurosas y adaptadas para minimizar el riesgo de complicaciones hematológicas severas. Este estudio contribuye a la literatura existente al proporcionar datos actualizados sobre la incidencia de neutropenia en un contexto clínico específico, y enfatiza la importancia de la vigilancia continua y la intervención temprana.

Palabras clave

Clozapina – Neutropenia – Esquizofrenia resistente – Efectos adversos hematológicos – Monitoreo de seguridad.

Goldman Kozloviz I, Beyhaut Bernadá B, Cabarro Rubil M, Lema Spinelli S. "Incidencia de neutropenia en pacientes que iniciaron tratamiento con clozapina entre julio de 2022 y julio de 2023 asistidos en el hospital Vilardebó". Psicofarmacología 2025;138:9-20.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Psicofarmacología en sciens.com.ar

Introducción y marco teórico

La clozapina es el antipsicótico de elección para el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Es un antipsicótico de segunda generación aprobado por la FDA para el tratamiento

de las disquinesias tardías, los síntomas psicóticos de la enfermedad de Parkinson y las conductas suicidas en pacientes con esquizofrenia (1-49).

El concepto de esquizofrenia resistente fue introducido por

Kane para definir aquellos pacientes que no presentaban mejoría sintomática a pesar de varios intentos de tratamiento farmacológico; este la definió como aquella enfermedad en la que existieron 3 períodos de tratamiento en los 5 años precedentes con antipsicóticos (de por lo menos 2 clases diferentes de químicos) a dosis equivalentes o superiores a 1000 mg/día de Clorpromazina por un periodo de 6 semanas, cada uno sin alivio sintomático significativo (4).

Luego este concepto sufrió diferentes interpretaciones según diferentes manuales y estudios clínicos. Sin embargo, actualmente existe consenso en determinar la resistencia después de la falta de respuesta a dos pruebas terapéuticas con antipsicóticos a dosis óptimas o máximas durante un periodo de entre 4 y 8 semanas, siendo al menos uno de ellos un antipsicótico de segunda generación o atípico y se estima que afecta a aproximadamente el 30% de los portadores de esquizofrenia (5).

La tasa de prescripción de un fármaco se define como el número de dosis diarias administradas cada 1000 habitantes en un periodo de un año. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para la clozapina es de 300 mg/día. Otra forma de valorar su frecuencia de prescripción es mediante la cantidad de personas que la reciben cada 100.000 habitantes. En este sentido, en 2014 Finlandia presentó una tasa de prescripción de 189 cada 100.000 habitantes, siendo el país con la tasa más alta, mientras que los valores mundiales se ubican en el rango de 100 a 500 pacientes por cada 100.000 habitantes (6).

Si bien la eficacia de la clozapina es superior a la de otros antipsicóticos [4], no se considera un tratamiento de primera línea debido a su extenso perfil de efectos adversos. Entre los efectos adversos más preocupantes se encuentran los cardíacos, como la miocarditis, y los hematológicos, como la neutropenia. La incidencia de neutropenia inducida por clozapina varía en diferentes estudios, con tasas que oscilan entre el 0,1% y el 3,8% (7, 8).

Existen diferentes valores de referencia para definir la neutropenia, que varían según las regiones. En Estados Unidos (EE.UU.), se clasifica en leve, moderada y severa, mientras que en Reino Unido se utiliza una clasificación de verde a rojo, siendo las clasificaciones análogas en cuanto a la gravedad. Los puntos de corte en EE. UU. son: neutropenia leve de 1000 a 1499 neutrófilos por mm³, neutropenia moderada de 500 a 999 neutrófilos por mm³ y neutropenia severa menor a 500 neutrófilos por mm³. En cambio, en Reino Unido, los valores para una neutropenia leve (verde) son de 2500 o más neutrófilos por mm³, una neutropenia moderada (ámbar) se encuentra en el rango de 2000 a 2499 neutrófilos por mm³ y una neutropenia severa (rojo) implica un número menor a 1500 neutrófilos por mm³. En Uruguay, contamos con una guía del Hospital Vilardebó, centro de referencia de pacientes

con patología mental del país, que se ajusta a los valores estadounidenses de neutropenia (7).

En cuanto al momento de aparición de la agranulocitosis, el 80% de los casos ocurren en las primeras 18 semanas, con una disminución de la tasa de eventos al 0,7% en el primer año y al 0,07% en el segundo año (9). Sin embargo, existen pruebas contradictorias, como el metaanálisis realizado en 2019 que sugiere un aumento del riesgo después del primer año de tratamiento (10).

En algunos estudios que compararon la incidencia de neutropenia en pacientes tratados con clozapina y en pacientes tratados con otros antipsicóticos diferentes a la clozapina, se observó que la tasa de neutropenia en pacientes tratados con clozapina no fue significativamente mayor que en aquellos tratados con otros fármacos. Estos resultados sugieren que el riesgo elevado de neutropenia en comparación con otros antipsicóticos podría no estar respaldado adecuadamente, y que existe el mismo riesgo o incluso mayor para otros antipsicóticos.

Existen otros factores asociados a la presencia de neutropenia, entre ellos el sexo femenino, la edad avanzada y el uso concomitante de valproato de sodio, lo cual se ha asociado con un aumento en la incidencia del evento (11, 12).

En un estudio, la incidencia de neutropenia fue similar en pacientes con esquizofrenia, ya sea que recibieron clozapina o no, lo que sugiere que podría estar asociada a otros factores propios de la enfermedad y no necesariamente al uso del fármaco (13).

La etiología de la neutropenia inducida por clozapina aún no está completamente dilucidada (14). Se estima que hay un mecanismo complejo con una predisposición determinada por la mutación de los genes HLA-DQB1, HLA-B y SLCO1B3/SLCO1B7 (15, 16), que están involucrados en la respuesta inmune del individuo. Por esta causa, se infiere que la neutropenia inducida por clozapina tiene una causa autoinmune mediada por la acción de los linfocitos T, en contraposición a una causa tóxica (17). Se estima que todos estos factores contribuyen a que la prescripción de clozapina en nuestro país esté por debajo de los estándares establecidos por la OMS (18).

Las diferentes pautas y la necesidad de realizar estudios hematológicos pueden generar una prescripción menor debido a una percepción de un mayor riesgo de efectos adversos que no se corresponde con la bibliografía internacional (19).

Existen pautas preestablecidas para el seguimiento hematológico durante el uso de clozapina con el objetivo de guiar a los técnicos en la monitorización de la aparición de neutropenia. En el año 2015, el Ministerio de Salud Pública (MSP) de nuestro país elaboró un protocolo que determina la necesidad

de realizar un hemograma en los 10 días previos al inicio del tratamiento con clozapina, seguido de hemogramas semanales hasta la semana 18. Posteriormente, se recomienda realizar hemogramas cada 4 semanas mientras dure el tratamiento (20).

Adicionalmente, en el año 2018, se desarrolló en el Hospital Vilardebó un protocolo práctico para el uso de clozapina. Este protocolo involucró a un equipo multidisciplinario conformado por servicios de medicina, psiquiatría, enfermería, laboratorio y farmacia del hospital, con el objetivo de brindar sugerencias para el inicio, seguimiento y discontinuación del tratamiento con clozapina. Según este protocolo, se recomienda realizar hemogramas semanales durante las primeras 26 semanas, seguidos de hemogramas quincenales durante las siguientes 26 semanas, y luego hemogramas mensuales mientras se mantenga el tratamiento (21).

Existen ejemplos de situaciones en las que se ha modificado el estándar de seguimiento hematológico con resultados interesantes, con el objetivo de minimizar el contagio en el contexto del COVID-19. En el sur de Inglaterra, se prolongó el intervalo de tiempo entre las monitorizaciones hematológicas de pacientes en tratamiento con clozapina de 4 a 12 semanas. Un estudio publicado en 2023, cuyo objetivo fue determinar el impacto de este cambio en la pauta, no encontró evidencia de un aumento en la incidencia de neutropenia severa en comparación con el grupo de control (22).

Objetivos

Generales

Determinar la incidencia de neutropenia en las primeras 26 semanas de iniciado el tratamiento con clozapina en pacientes cuyo tratamiento fue iniciado durante el periodo comprendido entre el 1/7/2022 y el 30/6/2023 en el Hospital Vilardebó.

Específicos

- Determinar si existe una relación entre la dosis de Clozapina y la incidencia de neutropenia.
- Precisar si existe una relación entre el tiempo de evolución del tratamiento y la aparición de neutropenia.
- Evaluar la incidencia de pacientes cuyo tratamiento con clozapina fue suspendido por la presencia de neutropenia.
- Describir las características demográficas (edad y sexo) de las personas que han desarrollado neutropenia asociada a clozapina en nuestro estudio.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohortes en usuarios del Hospital Vilardebó que iniciaron tratamiento con clozapina. Se selec-

cionaron individuos de ambos sexos, mayores de 18 años que comenzaron el tratamiento en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2022 y el 30 de junio de 2023 y cuyo seguimiento paraclínico se llevó a cabo en el Hospital Vilardebó. Se obtuvieron los datos del registro de farmacia del Hospital Vilardebó de los pacientes que comenzaron tratamiento con clozapina en el periodo estudiado. El criterio de exclusión fue tener una edad menor a 18 años al momento del comienzo del tratamiento.

Se realizó una revisión de historias clínicas en formato virtual y de papel con el objetivo de recabar los datos clínicos y paraclínicos relevantes. Se analizaron los datos patroníicos, la justificación del uso de clozapina, las dosis utilizadas, los valores hematimétricos iniciales y los de seguimiento; se co-tejaron los datos con los registros en controles clínicos para valorar adherencia, persistencia y tolerancia al tratamiento, así como causas de discontinuación.

Se elaboraron fichas de cada paciente que incluyeron los datos recabados.

Se consideró una observación completa aquella en la que el individuo completó 26 semanas de tratamiento con clozapina en forma ininterrumpida con hemogramas semanales durante este periodo; una observación suficiente aquella en la que el individuo completó 26 semanas de tratamiento con clozapina en forma ininterrumpida, contando con datos hematimétricos en el curso de este periodo sin cumplir con los requerimientos establecidos por los protocolos institucionales; y una observación insuficiente la de aquellos pacientes que no completaron las 26 semanas de tratamiento por abandono del mismo o aquellos de los que no hubo registro de seguimiento.

Para la definición del evento se tomaron como referencia los valores establecidos por las guías del Hospital Vilardebó que definen la presencia de neutropenia leve con valores de neutrófilos entre 1000 y 1499/mm³, neutropenia moderadora entre 500 y 999/mm³ y neutropenia severa con valores por debajo de 500/mm³.

Las variables incluidas en este estudio fueron sexo, edad, recuento de neutrófilos, severidad de la neutropenia, dosis de clozapina, tiempo de tratamiento en semanas y suspensión del tratamiento.

Este trabajo fue realizado en Montevideo, Uruguay, en el periodo comprendido entre febrero y abril del 2024.

Análisis de datos

Para evaluar la duración del tratamiento con clozapina antes de su suspensión, implementamos análisis de supervivencia utilizando el modelo de Kaplan-Meier. Este método nos permitió observar el tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento y analizar las diferencias entre grupos estra-

Figura 1

Tabla de presentación de resultados agrupados

Variable	Resultado
Diagnóstico	Desconocido: 14 casos (17,28%) Esquizofrenia u otros Trastorno Psicóticos (con o sin comorbilidad, incluye Trastorno Esquizoafectivo, Trastorno Psicótico no Especificado): 53 casos (65,43%) Trastorno del Desarrollo Neurológico (DI, TEA, inespecífico): 11 casos (13,58%) Trastorno de la Personalidad: 1 caso (1,23%) Trastorno Bipolar: 2 casos (2,46%)
Sexo	Mujeres: 27 casos (32,93%) Hombres: 55 casos (67,07%)
Edad	$35,11 \pm 12,16$ años
Suspensión de Tratamiento	25 casos (30,49%)
Neutropenia	Neutropenia severa: 3 casos (3,70%) Neutropenia moderada: 1 caso (1,23%)
Semanas hasta suspensión	$10,23 \pm 7,76$ semanas
Causa de suspensión	Neutropenia Severa: 3 casos (3,70%) Comorbilidad: 1 caso (1,23%) Abandono: 7 casos (8,64%) Ausencia de Controles adecuados: 3 casos (3,70%) Efectos Adversos: 2 casos (2,46%) Se desconoce: 5 casos (6,17%)
Cantidad de hemogramas	$13,36 \pm 6,89$ hemogramas
Hemograma previo al inicio	81 casos (100%)
Hemograma semanal hasta la semana 18	10 casos (12,35%)
Hemograma semanal hasta la semana 26	1 caso (1,23%)
Semana de último hemograma	$20,28 \pm 8,25$ semanas

tificados por variables clave como el sexo. Para comparar la duración del tratamiento entre estos grupos, utilizamos la prueba de *log-rank*, que facilitó la identificación de diferencias estadísticamente significativas.

Adicionalmente, calculamos la tasa de incidencia de suspensión del tratamiento. Este cálculo proporcionó una frecuencia de interrupción por unidad de tiempo, ofreciendo una

perspectiva cuantitativa sobre la regularidad con que los pacientes cesan el tratamiento a lo largo del periodo de estudio.

El análisis de Kaplan-Meier también se empleó para generar representaciones gráficas de la probabilidad de continuar con el tratamiento a lo largo del tiempo. Estas curvas permitieron una visualización clara de las tendencias y facilitaron la comparación entre diferentes subgrupos de pacientes.

Figura 2

Justificación de la prescripción de Clozapina

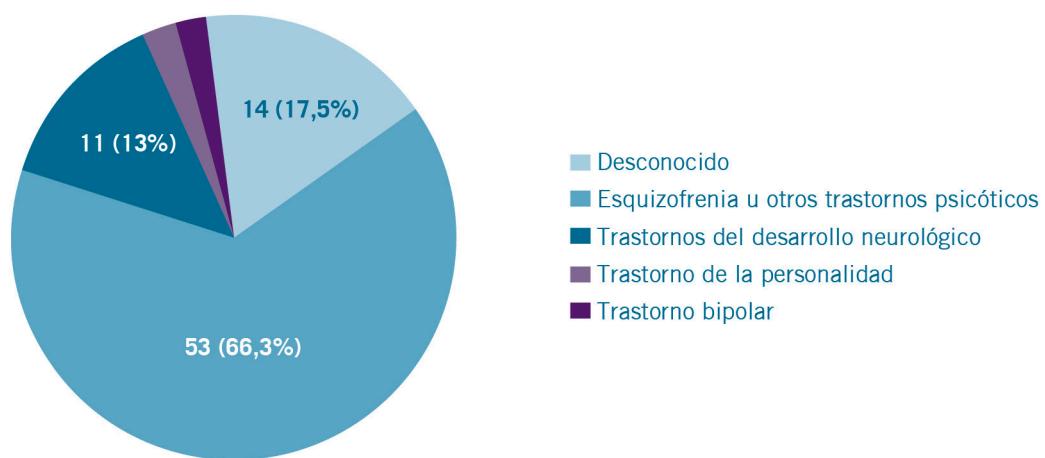
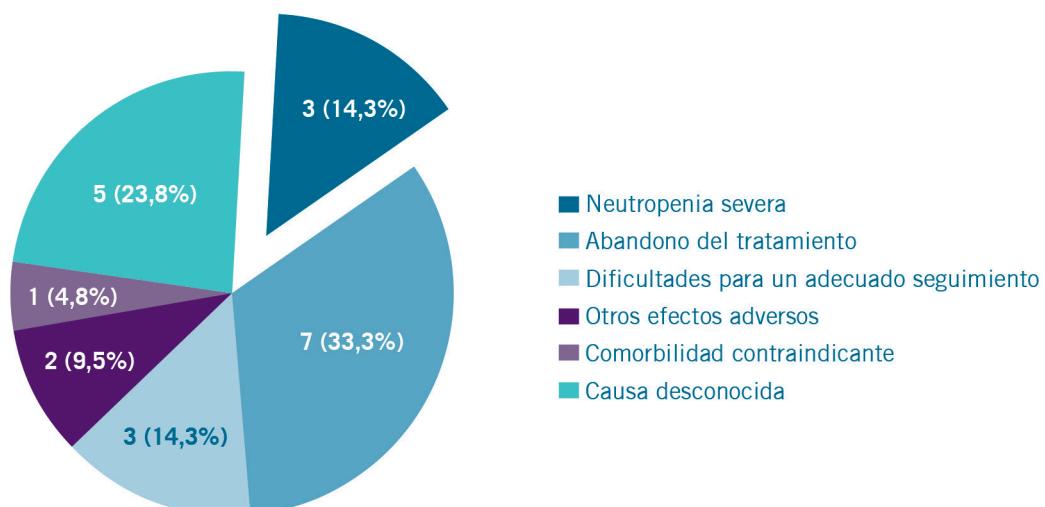


Figura 3

Causas de suspensión del tratamiento con Clozapina



Para profundizar en nuestro entendimiento y controlar posibles sesgos, incorporamos el análisis de covariables relevantes como la edad y ajustando nuestros modelos para explorar cómo estos factores pueden influir en la suspensión del tratamiento.

Estos ajustes fueron cruciales para minimizar la influencia de factores confusos y mejorar la precisión de nuestros hallazgos, permitiendo conclusiones más robustas y aplicables a la práctica clínica.

Perfil de los participantes

Durante el periodo estudiado se recolectaron datos de 81 pacientes que iniciaron el tratamiento con clozapina. La muestra estuvo compuesta por 27 pacientes de sexo femenino (32,93%) y 55 de sexo masculino (67,07%). La edad promedio de los participantes fue de $35,11 \pm 12,16$ años, con edades que oscilaron entre los 19 y los 68 años.

Diagnósticos al inicio del tratamiento

El diagnóstico más común al inicio del tratamiento fue el de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, que incluyen trastorno esquizoafectivo y trastorno psicótico no especificado, con o sin comorbilidad. Este diagnóstico se registró en 53 casos (65,43%). Asimismo, se identificaron trastornos del desarrollo neurológico, como discapacidad intelectual, trastorno

del espectro autista y trastorno del neurodesarrollo inespecífico, en 11 casos (13,58%). Otros diagnósticos al inicio del tratamiento incluyeron trastorno bipolar en 2 casos (2,46%), trastorno de la personalidad en 1 caso (1,23%) y en 14 casos (17,28%) no se registró el diagnóstico (Figura 2).

Suspensión del tratamiento con clozapina

Un total de 25 casos (30,49%) suspendieron el tratamiento con clozapina antes de alcanzar las 26 semanas. Las razones para la suspensión del tratamiento fueron diversas: 3 casos (3,70%) debido a neutropenia severa, 7 casos (8,64%) por abandono del tratamiento, 3 casos (3,70%) por dificultades en el seguimiento adecuado, 2 casos (2,46%) por efectos adversos distintos a la neutropenia, y 1 caso (1,23%) debido a una comorbilidad contraindicante. En 5 casos (6,17%), no se pudo determinar la causa de la suspensión del tratamiento (Figura 3).

Presentación, análisis de datos y resultados

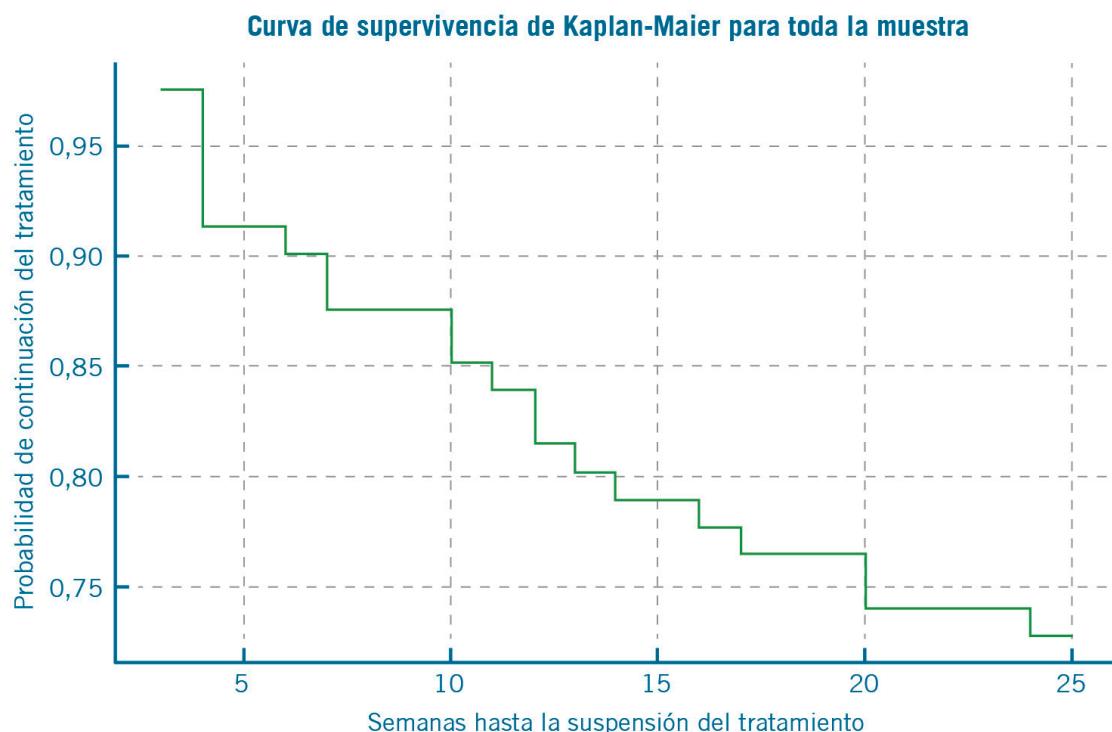
(Figura 1)

Seguimiento hematológico

El 100% de los participantes se sometió a un hemograma en los 10 días previos al inicio del tratamiento con clozapina. Solo 1 caso (1,23%) presentó datos de hemogramas sema-

Figura 4

Curva de Supervivencia de Kaplan-Meier para toda la muestra



nales hasta la semana 26, mientras que 10 casos (12,35%) registraron hemogramas semanales hasta la semana 18, pero no hasta la semana 26. El promedio de seguimiento hematológico ya sea semanal o con un intervalo mayor entre los controles, fue de $20,28 \pm 8,25$ semanas, con un promedio de $13,36 \pm 6,89$ hemogramas realizados por paciente.

Relación entre neutropenia y dosis de clozapina

No se obtuvieron datos suficientes sobre las dosis de clozapina utilizadas para el análisis de relación con la presencia de neutropenia.

Tasa de incidencia de neutropenia

Semanal: la tasa de incidencia semanal de neutropenia es de 0.002274 casos por semana-persona. Esto implica que, en un grupo hipotético de 439 personas observadas durante una semana, se esperaría identificar aproximadamente un nuevo caso de neutropenia. Este cálculo nos ayuda a entender la rareza con la que este evento se presenta en un periodo tan corto de tiempo.

Mensual: de manera similar, la tasa mensual de 0.0098 casos por mes-persona sugiere que, en un grupo de 102 personas seguidas durante un mes completo, se podría prever la aparición de un nuevo caso de neutropenia. Esta tasa refleja

una baja frecuencia del evento, subrayando la importancia de un seguimiento continuo y detallado en poblaciones más grandes o durante periodos más extensos.

Por período de 18 semanas: en tratamientos que duran 18 semanas, la incidencia de neutropenia es de 0.041 casos por cada 18 semanas-persona. Esto significa que se necesitarían aproximadamente 24 ciclos completos de tratamiento de 18 semanas cada uno para observar un nuevo caso. Esta cifra nos ofrece una perspectiva sobre la probabilidad acumulativa de desarrollar neutropenia a lo largo de un tratamiento de duración media.

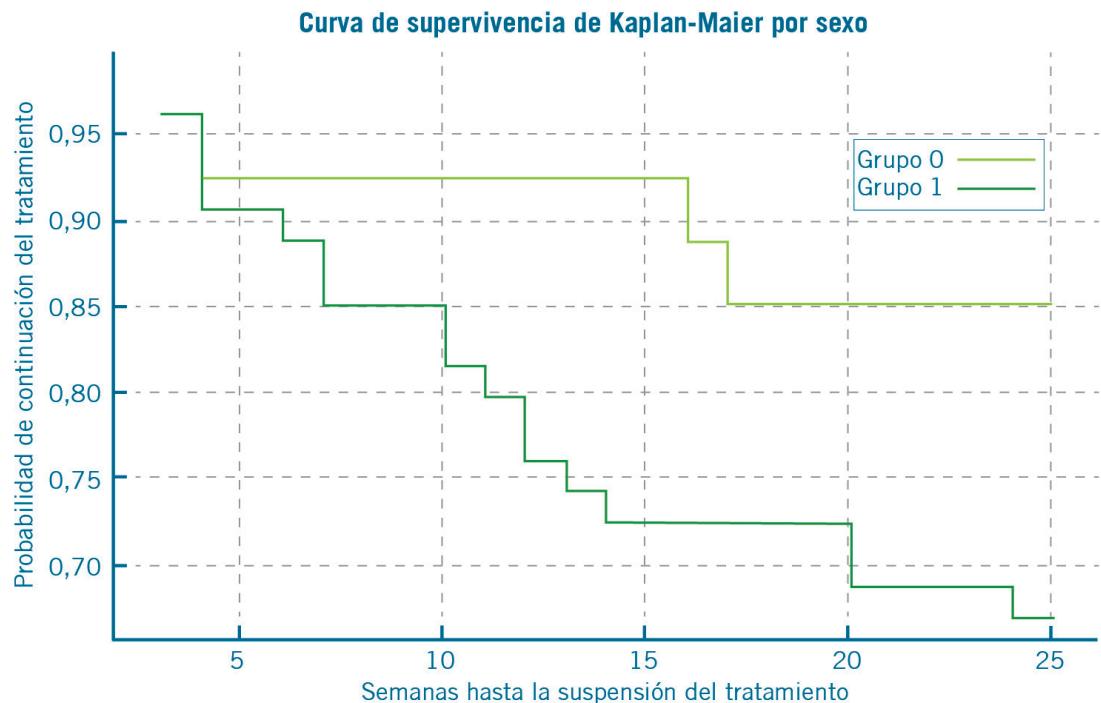
Por período de 26 semanas: finalmente, con una tasa de 0.059 casos por cada 26 semanas-persona en tratamientos de 26 semanas, se requerirían cerca de 17 ciclos completos de tratamiento para presenciar un nuevo caso de neutropenia. Esta tasa nos da una visión de la frecuencia con la que podríamos esperar este efecto adverso en tratamientos más prolongados.

Análisis e interpretación

Basado en los datos analizados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre hombres y mujeres con el tamaño de muestra dado.

Figura 5

Curva de Supervivencia de Kaplan-Meier por sexo



Discusión

La presente discusión busca profundizar en los hallazgos clave obtenidos del estudio sobre el uso de clozapina y su asociada incidencia de neutropenia.

Este estudio involucró una muestra de 81 pacientes y reveló una incidencia relativamente baja de neutropenia (4,93%), 1 caso de neutropenia moderada (1,23%) y 3 casos de neutropenia severa (3,70%); esto que refleja una proporción significativa dado el grave potencial de este efecto adverso. En el estudio realizado en Dinamarca en el año 2022 de CF Johannsen et al. se estudiaron 520 pacientes, obteniendo una tasa de incidencia de 3,2 (IC 95% 2,1-4,8) casos por cada 100 personas por año por lo que, a pesar de las notables diferencias en el total de pacientes estudiados, la incidencia resulta semejante a la encontrada en nuestro trabajo (23).

En los 3 casos de neutropenia severa la conducta adoptada fue la de suspender el tratamiento tal como indican las guías nacionales (20). Existen publicaciones que muestran la baja incidencia de recurrencia de eventos hematológicos luego de la reinstalación de clozapina posterior a un evento de neutropenia que evidencian la posibilidad de que este evento no

determine la suspensión del tratamiento en forma definitiva (24). En el estudio argentino publicado en el año 2016 por C Prokopez et al. el 70 % de los pacientes a los que se les reinstaló el tratamiento con clozapina luego de un evento de linfopenia o neutropenia no desarrollaron un nuevo evento hematológico (25).

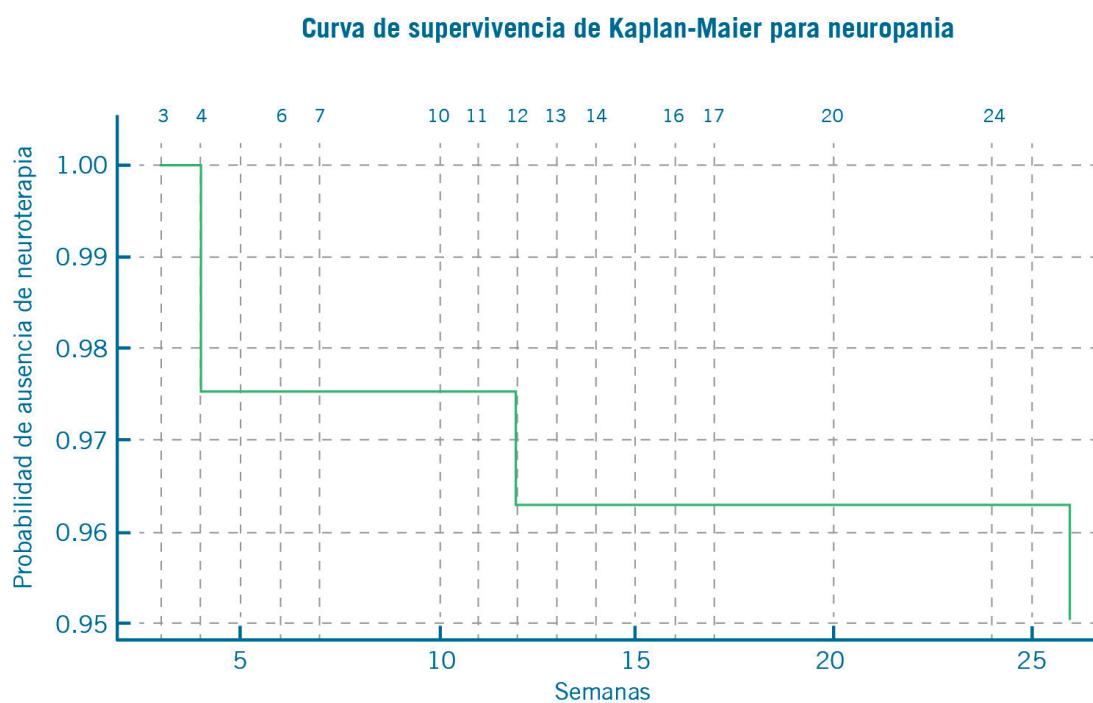
Sin embargo, tal como en el caso de los 3 paciente que desarrollaron neutropenia severa en nuestro trabajo, existe consenso en que aquellos pacientes que han desarrollado este tipo de neutropenia, con valores de neutrófilos por debajo de los 500 mm³, son aquellos con el mayor riesgo de reiterar el evento y en los que la reinstalación del tratamiento sigue siendo controversial (24).

Es notable que el caso de neutropenia moderada se resolvió sin mayores complicaciones y ocurrió en contexto de comorbilidad con neumonía no determinando la suspensión del tratamiento con clozapina. Este detalle subraya la importancia de monitorear estrechamente la salud global del paciente, ya que las condiciones comórbidas pueden complicar la interpretación de los efectos adversos como la neutropenia.

No se evidenciaron en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de neutropenia entre

Figura 6

Curva de Supervivencia de Kaplan-Meier para Neutropenia



sexos, siendo 3 de los 4 casos de sexo masculino. Esto contrasta con lo evidenciado en el artículo de Lau, K et al. en que dos tercios de la población que desarrolló neutropenia fue de sexo femenino. Probablemente esta diferencia pueda tener relación con el tamaño de la muestra (26).

Limitaciones en la recolección de datos

Una dificultad clave identificada en este estudio fue la falta

de registros detallados, especialmente en relación con las dosis de clozapina administradas. Esta carencia de datos precisa dificulta la obtención de conclusiones más robustas y destaca la necesidad de mantener un registro clínico riguroso y sistemático para futuras investigaciones. Tal mejora en la recolección de datos facilitaría una evaluación más precisa del vínculo entre la dosificación de clozapina y la incidencia de neutropenia.

Figura 7

Incidencia Acumulada de Neutropenia

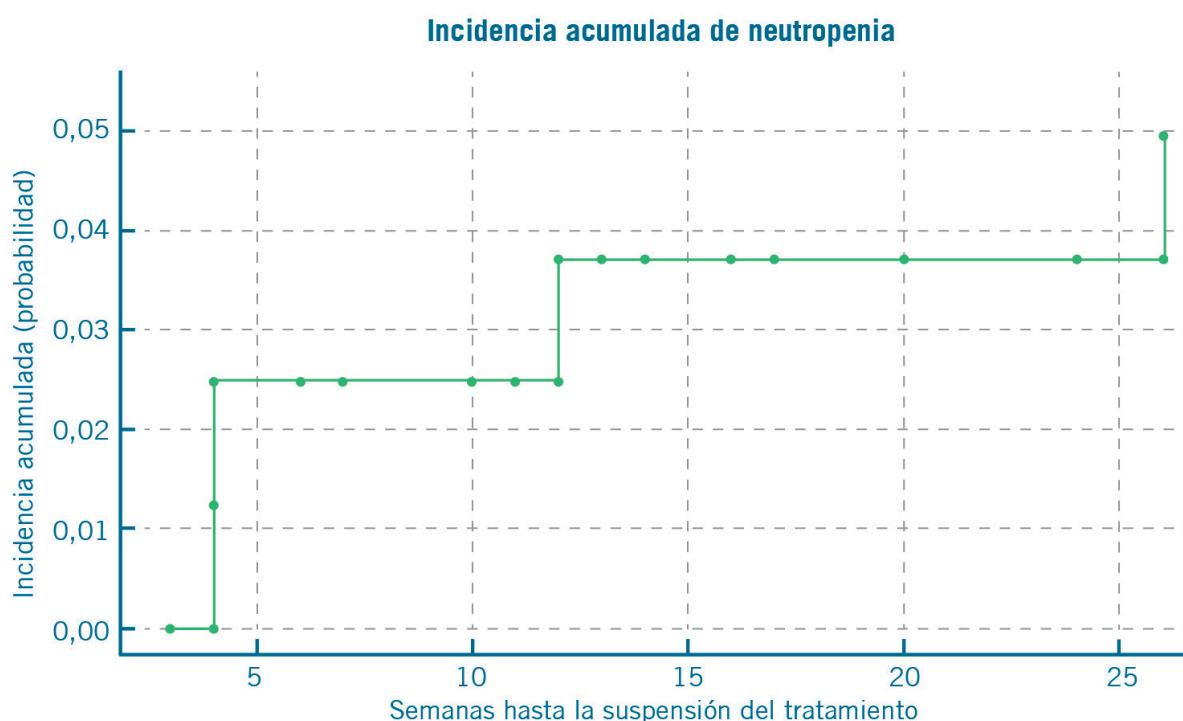


Figura 8

Tabla de Resultados del Test de Log-rank

Sexo	Frecuencia observada	Frecuencias esperadas
Hombres	3	2.59
Mujeres	1	1.41

Disparidad de género y la prescripción de clozapina

El estudio expuso una significativa disparidad de género entre los pacientes tratados con clozapina, con predominancia masculina. Este desbalance plantea interrogantes sobre las posibles diferencias de género en la prescripción de este tratamiento y subraya la necesidad de investigar más a fondo las razones detrás de esta tendencia. La exploración de estas diferencias podría revelar sesgos en la práctica clínica, diferencias intrínsecas en la susceptibilidad o respuesta al tratamiento entre géneros o variables clínicas que justifiquen un uso más frecuente de clozapina en hombres que en mujeres.

Temporalidad y monitoreo de la neutropenia

En relación con la temporalidad y monitoreo de la neutropenia, los patrones observados en el estudio indican que la mayoría de los eventos de neutropenia tienden a concentrarse en las primeras etapas del tratamiento. Específicamente, se registraron dos casos de neutropenia en la cuarta semana y otro en la duodécima semana de tratamiento con clozapina. Este patrón sugiere que el riesgo de desarrollar neutropenia es particularmente alto durante las primeras 18 semanas, lo que subraya la importancia de implementar un monitoreo hematológico intensivo durante este periodo crítico.

La recomendación de un monitoreo riguroso durante las primeras 18 semanas se basa en la evidencia de que los cambios hematológicos, especialmente la disminución de los niveles de neutrófilos, son más probables de ocurrir en este tiempo. Este seguimiento temprano y frecuente permite la detección precoz de cualquier signo de neutropenia, facilitando intervenciones oportunas que pueden prevenir complicaciones graves asociadas a esta condición.

Sin embargo, los datos también revelan que el riesgo de neutropenia no se limita exclusivamente a este periodo inicial. Por ejemplo, un caso de neutropenia moderada se presentó en la semana 24, destacando que los eventos adversos hematológicos pueden surgir incluso después de superadas las primeras 18 semanas, si bien este episodio se dio en contexto de comorbilidad. Esto resalta la necesidad de no descuidar el monitoreo hematológico incluso después del periodo inicial de riesgo más elevado. En este sentido, se recomienda continuar con chequeos regulares de los parámetros sanguíneos más allá de las 18 semanas, extendiendo el monitoreo hasta que se considere seguro reducir la frecuencia de las pruebas, basándose en la estabilidad clínica del paciente y los resultados hematológicos previos.

Desafíos en el seguimiento hematológico

A diferencia de lo evidenciado en el estudio de JM Lucca et al., realizado en el 2021 en el que un 71,9% de los pacientes obtuvieron un seguimiento hematológico adecuado hasta la semana 18 (27), en nuestro trabajo se detectó una preocupante dificultad en el seguimiento adecuado de los pacientes mediante hemogramas; especialmente en entornos ambula-

torios comparados con los intrahospitalarios. Este objetivo se alcanzó únicamente en el 12,35% de los casos. Estos resultados son comparables con los obtenidos del estudio llevado a cabo por O Ingimarsson et al en Islandia en el que el control semanal durante las primeras 18 semanas se dio en el 14,4% de los casos estudiados (13).

En el trabajo de S Farooq et al., se entrevistó a 277 psiquiatras acerca de las dificultades percibidas para el uso de clozapina en su práctica clínica, se consideraron aspectos clínicos, no clínicos y relacionados con la presencia de efectos adversos. Los dos factores más determinantes en este estudio resultaron ser la probable falta de adherencia de los pacientes a los controles hematológicos y la carga que esto supondría para los mismos (28).

El estudio realizado por la National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) en EE.UU. formó un equipo de 11 psiquiatras clínicos para identificar las barreras vinculadas a la infrautilización de clozapina y analizar las intervenciones necesarias para superarlas. Dentro de las barreras encontradas se incluyen la negación por parte de los pacientes a la realización de hemogramas, la dificultad en el cumplimiento de los protocolos, la necesidad de un seguimiento intenso, la falta de recursos para la monitorización del comienzo del uso de clozapina, la complejidad del papel requerido y los costes y dificultades de transporte para el cumplimiento de los protocolos (29). Esta observación sugiere que mejorar el acceso y la regularidad de los hemogramas en entornos ambulatorios podría ser crucial para mantener un control óptimo, prevenir complicaciones severas y disminuir los obstáculos percibidos por los técnicos para la prescripción de clozapina.

Tal dificultad también pone de manifiesto la necesidad de revisar las pautas de control hematológico con el fin de simplificar su aplicabilidad en la práctica clínica sin descuidar la vigilancia activa que permita identificar en forma oportuna la presencia de eventos adversos. Se recomienda la creación de centros especializados o la implementación de recursos interdisciplinarios que sistematicen el seguimiento.

Implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones

Más allá de la neutropenia, otros factores como efectos adversos no relacionados con esta condición también contribuyeron al abandono del tratamiento. Esto resalta la importancia de un enfoque global en el manejo de pacientes en tratamiento con clozapina, no solo para prevenir la neutropenia sino también para manejar otros posibles efectos adversos y mejorar la adherencia al tratamiento.

Finalmente, como en la mayoría de los estudios internacionales, la principal causa de indicación de clozapina fue la presencia de esquizofrenia resistente al tratamiento, otras indicaciones fueron trastornos del neurodesarrollo con conduc-

tas disruptivas, trastorno bipolar y trastorno de la personalidad (27). Este amplio espectro de uso enfatiza la necesidad de considerar las características individuales y los diagnósticos específicos al decidir la terapia con clozapina, garantizando así una personalización del tratamiento que pueda maximizar beneficios y minimizar riesgos.

Existe evidencia de que la Neutropenia es un evento independiente de la dosis de clozapina, por lo que su aparición obedece a la presencia de otros factores que ya hemos analizado y probablemente a otros de los que aún no estamos en conocimiento. Esto indica que en futuros escenarios se debería individualizar la pauta de monitorización a cada paciente para disminuir engorrosos controles que puedan desalentar o interferir en la continuidad del tratamiento, como vimos en este estudio. Se destaca la necesidad de desarrollar nuevas estrategias, como el estudio de biomarcadores, para predecir la posibilidad de desarrollo del evento en cada paciente (28, 30, 31).

Conclusión

Este estudio proporciona perspectivas útiles sobre la administración de clozapina, resaltando aspectos clave que merecen una mayor atención en futuras investigaciones y en la práctica clínica diaria. Estos hallazgos apuntan a mejorar la indicación, los resultados y la seguridad del tratamiento con clozapina.

Un aprendizaje de esta investigación es la necesidad de optimizar el monitoreo de la neutropenia, una complicación potencial del tratamiento con clozapina. Aunque la incidencia observada de neutropenia fue baja, los casos identificados subrayan la importancia de un monitoreo hematológico riguroso, no solo durante las primeras 18 semanas de tratamiento, cuando el riesgo es mayor, sino también más allá de este período.

El estudio también sugiere revisar las directrices para la reintroducción de clozapina tras un episodio de neutropenia.

La evidencia de que algunos pacientes pueden continuar con clozapina sin recurrencias destaca la necesidad de considerar cuidadosamente la suspensión definitiva del tratamiento, evaluando de manera exhaustiva el equilibrio entre los riesgos y beneficios para cada paciente.

En cuanto a las prácticas de prescripción, se identifica la importancia de considerar las diferencias de género en la administración de clozapina, lo que podría justificar la adaptación de las estrategias de tratamiento según características individuales como el género, las comorbilidades y el historial clínico del paciente.

Además, se evidencia la necesidad de mejorar la documentación relacionada con la administración de clozapina. La falta de datos detallados limita la capacidad de analizar con precisión la relación entre las dosis administradas y la incidencia de efectos adversos, lo que podría contribuir a optimizar los resultados del tratamiento a largo plazo. Mejorar la precisión y la completitud de los registros facilitaría evaluaciones más efectivas y orientaría mejor las decisiones clínicas.

Finalmente, la valoración paraclínica actual del uso de clozapina, debido a su complejidad y rigor, puede dificultar el seguimiento continuo de los pacientes y, en algunos casos, desincentivar tanto a médicos como a pacientes a optar por este tratamiento. Esto resalta la necesidad de reevaluar las guías clínicas existentes, con el objetivo de adaptar las recomendaciones de prescripción y seguimiento para que sean más accesibles y flexibles, permitiendo una personalización según las características individuales de cada paciente. La meta principal de esta reevaluación debe ser optimizar el uso seguro y eficaz de la clozapina, asegurando que las medidas de seguimiento no sean tan estrictas o complejas que comprometan la adherencia al tratamiento o su viabilidad a largo plazo. En este sentido, es fundamental encontrar un equilibrio que permita mantener altos estándares de seguridad sin crear barreras insalvables para el acceso y la continuidad del tratamiento.

Referencias bibliográficas

- 1. Stahl SM. Clozapine: Is Now the Time for More Clinicians to Adopt This Orphan? *CNS Spectr* 2014;19:279–81. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000418>.
- 2. Meltzer HY. Clozapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012;6:134–44. <https://doi.org/10.3371/CSRP.6.3.5>.
- 3. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600–10. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.600>.
- 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;45:789–96. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
- 5. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, 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;174:216–29. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>.
- 6. 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;136:37–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12742>.
- 7. Meyer JM, Stahl SM. Manual de Clozapina. Madrid: Grupo Aula Médica, S. L.; 2020.
 - 8. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:101–9. <https://doi.org/10.1111/acps.12898>.
 - 9. Verbelen M, Collier DA, Cohen D, MacCabe JH, Lewis CM. Establishing the characteristics of an effective pharmacogenetic test for clozapine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenomics J* 2015;15:461–6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.5>.
 - 10. Li X-H, Zhong X-M, Lu L, Zheng W, Wang S-B, Rao W-W, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020;50:583–94. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>.
 - 11. Yang C-C, Wang X-Y, Chou P-H, Lin C-H. Valproate-related neutropenia and lithium-related leukocytosis in patients treated with clozapine: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2023;23:170. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04659-2>.
 - 12. Balda M V, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:109–14. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000060>.
 - 13. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jónsdóttir H, Sigurdsson E. Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry* 2016;16:441. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1167-0>.
 - 14. Legge SE, Walters JT. Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. *Pharmacogenomics* 2019;20:279–90. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0188>.
 - 15. Islam F, Hain D, Lewis D, Law R, Brown LC, Tanner J-A, et al. Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2022;22:230–40. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00281-9>.
 - 16. van der Weide K, Loovers H, Pondman K, Bogers J, van der Straaten T, Langemeijer E, et al. Genetic risk factors for clozapine-induced neutropenia and agranulocytosis in a Dutch psychiatric population. *Pharmacogenomics J* 2017;17:471–8. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.32>.
 - 17. 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;11:343. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01470-z>.
 - 18. Toledo M, Olmos I, Ricciardi C. ¡Paradoja! La clozapina y su uso marginal. *Revista de Psiquiatría Del Uruguay* 2018;82:84–7.
 - 19. Cetin M. Clozaphobia: Fear of Prescribers of Clozapine for Treatment of Schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2014;24:295–301. <https://doi.org/10.5455/bcp.20141223052008>.
 - 20. Ministerio de Salud Pública. Ordenanza Ministerial N.o 435/2016 . <https://www.gubuy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-435015-incorporacion-principios-activos-sistema-2016>.
 - 21. Olmos I. Presentación del protocolo de utilización de clozapina en el Hospital Vilardebó - ASSE. 2018.
 - 22. Oloyede E, Dzahini O, Abolou Z, Gee S, Whiskey E, Malhotra D, et al. Clinical impact of reducing the frequency of clozapine monitoring: controlled mirror-image cohort study. *Br J Psychiatry* 2023;223:382–8. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.44>.
 - 23. Johannsen C-F, Petersen TS, Nielsen J, Jørgensen A, Jimenez-Solem E, Fink-Jensen A. Clozapine- and non-clozapine-associated neutropenia in patients with schizophrenia: a retrospective cohort study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2022;12:20451253211072341. <https://doi.org/10.1177/20451253211072341>.
 - 24. Tirupati S, Gordon T. Continuation of Treatment With Clozapine After an Episode of Neutropenia. *J Clin Psychopharmacol* 2021;41:320–2. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001371>.
 - 25. Prokopez CR, Armesto AR, Gil Aguer MF, Balda M V., Papale RM, Bignone IM, et al. Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Leucopenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:377–80. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000512>.
 - 26. Lau KL, Yim PHW. Neutropenia and Agranulocytosis in Chinese Patients Prescribed Clozapine. *East Asian Arch Psychiatry* 2015;25:164–7.
 - 27. Lucca JM, Al-Turaifi FM, Safyah A-M, Hamad Al-Awad FA. A Comprehensive Monitoring of Clozapine and Related Components in Clinical Practices. Saudi Arabian Scenario. *Psychopharmacol Bull* 2021;51:40–50.
 - 28. Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych Bull* 2019;43:8–16. <https://doi.org/10.1192/bjb.2018.67>.
 - 29. Kelly DL, Freudenreich O, Sayer MA, Love RC. Addressing Barriers to Clozapine Underutilization: A National Effort. *Psychiatric Services* 2018;69:224–7. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700162>.
 - 30. Molden E. Therapeutic drug monitoring of clozapine in adults with schizophrenia: a review of challenges and strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:1211–21. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1974400>.
 - 31. Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, Bachmann C, Dzahini O, Shergill S, et al. Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022;31:e83. <https://doi.org/10.1017/S204579602200066X>.

Farm. Mariano José ScolariFarmacéutico.
Especialista en Farmacia Hospitalaria.Fecha de recepción: 26 de febrero de 2025
Fecha de aceptación: 8 de abril de 2025

Modificaciones farmacocinéticas de psicofármacos en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica

Resumen

A menudo la obesidad se acompaña de múltiples comorbilidades entre las que se encuentran las enfermedades psiquiátricas. Se ha descrito que la depresión muestra un comportamiento recíproco en pacientes con obesidad mórbida. Por ello, es habitual que este grupo de pacientes consuma psicofármacos y otros medicamentos de manera prolongada. La cirugía bariátrica está indicada en pacientes obesos con comorbilidades asociadas o bien, obesidad mórbida ($IMC > 42 \text{ kg/m}^2$). Aunque el descenso de peso provocado por dicha intervención es visible (alrededor del 30%) en la mayoría de los casos, el uso de medicamentos asociados a patologías crónicas, rara vez disminuye o desaparece. Esta realidad sumada a los cambios anatómicos causados por la cirugía y las alteraciones farmacocinéticas que acompañan a estos supone un desafío en el manejo farmacoterapéutico de los pacientes. Además, se han descrito modificaciones de procesos farmacocinéticos en la obesidad que no necesariamente mejoran una vez intervenido el paciente o se modifican considerablemente. Todo lo cual podría redundar en fallo terapéutico y recaída de la signo sintomatología o bien, en toxicidad. En la presente reseña, se desarrollan los cambios en la farmacocinética antes y después de la cirugía y se proveen sugerencias de seguimiento de pacientes tratados con psicofármacos basadas en bibliografía.

Palabras clave

Obesidad – Psicofármacos – Cirugía bariátrica – Farmacocinética – Ajuste de dosis.

Scolari MJ. "Modificaciones farmacocinéticas de psicofármacos en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica". Psicofarmacología 2025;138:21-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Psicofarmacología en sciens.com.ar**Introducción**

La obesidad es, sin lugar a duda, un problema creciente de salud pública y hoy se la reconoce como una epidemia. La Organización Mundial de la Salud, la define como un exceso del cúmulo de grasa en el organismo con afectación de la salud (1). Es considerada una entidad multisistémica, con

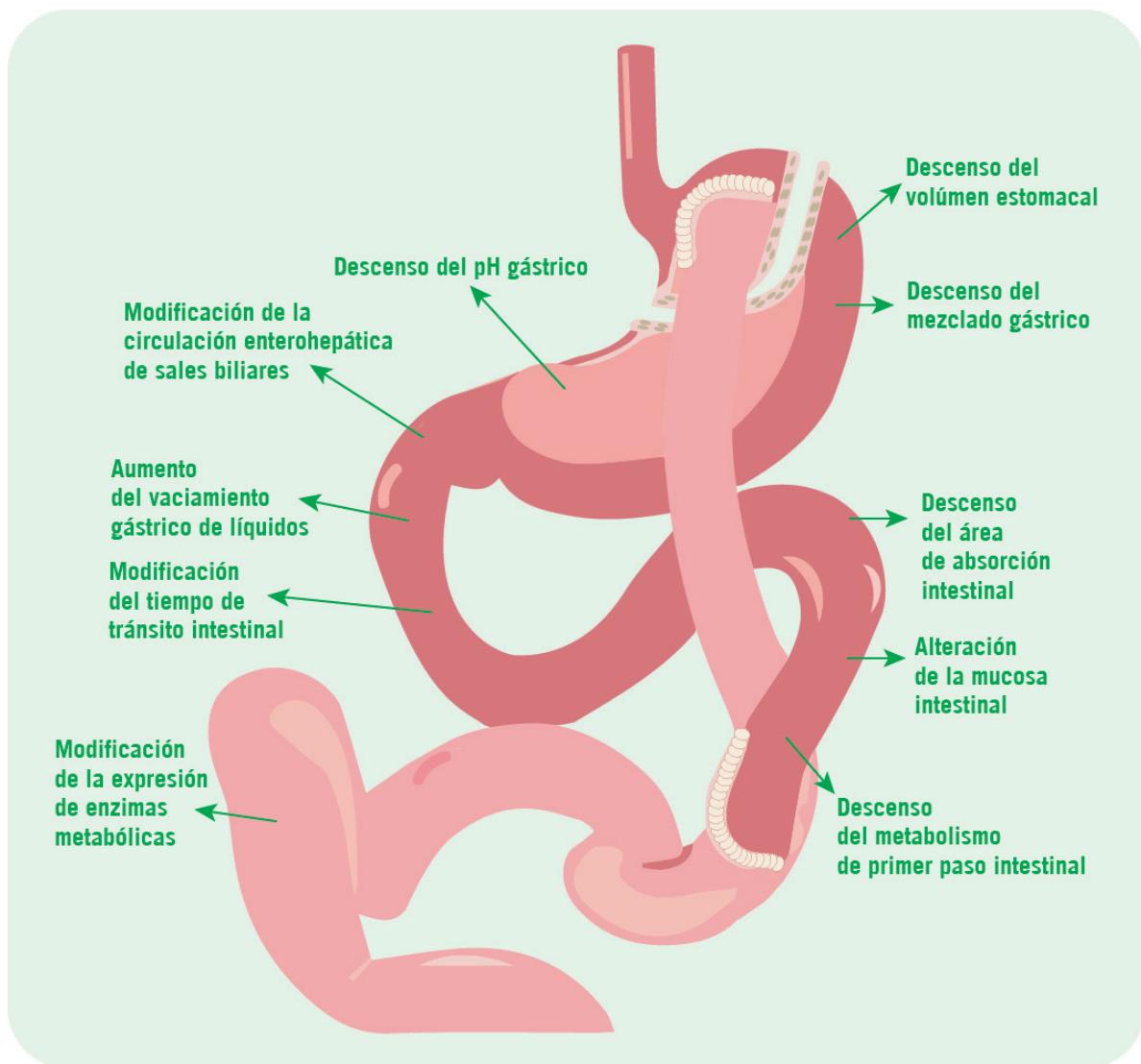
problemas asociados no solo al peso del paciente, sino también psicológicos, motores, económicos y sociales. En 2016, casi 2 billones de personas adultas tenían sobrepeso, de los cuales 650 millones eran obesos (1). Ya en 2020, 39 millones de niños menores de 5 años poseían sobrepeso u obesidad (1). Desde un punto de vista biométrico, la obesidad se define como un valor del Índice de Masa Corporal (IMC)

igual o superior a 30kg/m^2 . El abordaje inicial de la obesidad consta de modificaciones del estilo de vida, como cambios en la dieta y la cantidad de ejercicio realizada por el paciente. Sin embargo, suele asociarse con múltiples comorbilidades la cuales requieren el uso de medicamentos. Entre ellas se encuentran, hipertensión, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedades psiquiátricas, entre otras (2). Esta realidad, hace que el paciente obeso deba ser tratado de manera multidisciplinaria. De hecho, el aumento de la proporción de grasa puede representar un desafío para el ajuste de dosis de fármacos lipofílicos (benzodiacepinas, hor-

monas tiroideas, vitaminas, algunos antibióticos, etc.). Más aún, la coexistencia de comorbilidades hace que el paciente obeso sea un caso típico de polifarmacia, lo cual predispone a interacciones medicamentosas. Yska y colaboradores (3) reportaron la siguiente proporción de uso de medicamentos en pacientes obesos: 26% para fármacos cardiovasculares y antidiabéticos, 25% para los que afectan las vías respiratorias, 21% para antidepresivos, 12% para antitiroideos y 10% para antiinflamatorios no esteroides. Sin embargo, cuando el IMC supera los 40 kg/m^2 o alcanza los 35 kg/m^2 asociados a comorbilidades (diabetes, hipertensión, apnea del sueño o hi-

Figura 1

Cambios anatómicos y farmacocinéticos asociados al *bypass gástrico Roux en Y*.



Adaptado de Konstantinidou y colaboradores (13).

pertensión intracranal benigna), la indicación de tratamiento es la cirugía bariátrica (CB) la cual implica la modificación del tracto digestivo del paciente (4). La CB es la medida más efectiva para la reducción del peso a largo plazo con alrededor de 32% de disminución a los 2 años postintervención. Además, se asocia a menor incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cáncer y diabetes, así como a la reducción de la mortalidad (5, 6, 7). Los cambios anatómicos producidos por la CB se clasifican como restrictivos, malabsortivos o combinación de ambos (8). Los restrictivos buscan limitar la cantidad de alimentos ingeridos, en tanto que los malabsortivos reducen la superficie disponible para la absorción de nutrientes (8). Si bien existe una variedad de técnicas para realizar la CB, las más utilizadas son la gastrectomía en manga (GM) y el bypass gástrico Roux en Y (BGRY) (9). La GM es un procedimiento restrictivo en el cual se realiza una resección para formar una estructura "tipo manga" a lo largo de la curvatura menor del estómago. De esta manera, no solo se limita la cantidad de comida ingerida, sino también las calorías, promoviendo sensación de saciedad (10). Por otro lado, en la BGRY se realiza una resección en el estómago, creando un pequeño saco para limitar la ingesta de alimentos. Este saco se une y anastomosa al yeyuno para disminuir la absorción de nutrientes (11). Por lo tanto, la BGRY es una técnica que combina cambios restrictivos con malabsortivos. Dicho esto, si bien la cirugía bariátrica produce mejoras ostensibles en el paciente, los cambios anatómicos que requiere generar alteraciones diversas en el tubo digestivo que pueden afectar la farmacocinética de los medicamentos ingeridos. Entre ellos podemos mencionar, cambios de pH, de la motilidad, en la absorción y distribución de los fármacos, entre otros. En la figura 1, se observan las modificaciones anatómicas y farmacocinéticas producidas por la BGRY. Tales alteraciones, suponen un desafío en los ajustes de dosis que pueden ser necesarios tras la cirugía y en la predicción de los efectos clínicos observados en los pacientes.

En la presente obra se describirá el impacto de la CB en los parámetros farmacocinéticos de psicofármacos administrados por vía oral (VO) y se realizarán sugerencias para el ajuste de sus dosis en pacientes obesos sometidos a CB.

Farmacocinética de medicamentos administrados por vía oral

La VO es la más costo efectiva de las vías disponibles para administrar medicamentos. Posee múltiples ventajas entre las que destacan el ser indolora y poder administrarse en domicilio sin la necesidad de personal entrenado. Sin embargo, la llegada al torrente sanguíneo o al sitio de acción de los medicamentos administrados por VO, depende de una serie de pasos que pueden ser afectados por diversos factores, entre ellos, la CB.

Las formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas) deben ser ingeridas con cantidad suficiente de líquido, para favorecer su pasaje a través del esófago y llegar al estómago. Una vez allí, el comprimido o la cápsula que alberga el medicamento debe desintegrarse para dar paso a la liberación del principio activo (PA) y su disolución. Esta serie de pasos depende de las características farmacotécnicas de la forma farmacéutica, así como de la droga. Entre las primeras se encuentra la dureza del preparado. Cuanto más duro sea un comprimido, más tiempo requerirá para desintegrarse en el estómago. Por lo que un comprimido excesivamente duro no se desintegrará apropiadamente y la motilidad gástrica hará que llegue con cierta integridad al intestino delgado con menores posibilidades de absorción. La presencia de cubierta en las formas farmacéuticas sólidas también afectará a la desintegración de un modo similar. Sin embargo, existen cubiertas específicamente diseñadas para soportar el entorno ácido del estómago, para proteger la mucosa o al medicamento. En estos casos, la absorción no se vería afectada por su presencia. Los movimientos del estómago favorecen la desintegración de las formas farmacéuticas y la disolución del PA. No obstante, ésta dependerá, también, de su solubilidad en medio acuoso y su capacidad de ionizarse, por lo tanto, del pH del medio. Una vez disuelto, el vaciamiento gástrico favorecerá el tránsito tanto del PA como de los excipientes al intestino delgado, donde será absorbido. El mecanismo por el cual ocurrirá la absorción dependerá del PA y de su grado de disolución. Habitualmente, las moléculas solubilizadas en el medio acuoso del tubo digestivo son absorbidas por proteínas transportadoras, en tanto que las partículas lipofílicas lo harán por difusión pasiva o bien por emulsificación con las sales biliares (12). Una vez atravesada la pared intestinal, las moléculas acceden a la circulación portal, donde pasarán por el hígado donde podrán o no ser metabolizadas en lo que se conoce como efecto del primer paso hepático, un limitante clásico de la biodisponibilidad. A este paso por el hígado le sigue la fase de distribución, proceso por el cual el PA llegará a su sitio de acción. La mayoría de los medicamentos, como el lorazepam o la fluoxetina, viajan por el torrente sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas, con escasa fracción libre (13). La variable característica de la fase de distribución es el volumen de distribución (Vd), el cual depende de las propiedades del medicamento. Según la lipofilicidad del fármaco, puede pasar al tejido adiposo o bien atravesar la barrera hematoencefálica y acceder al cerebro. En estos casos, el Vd suele superar el volumen plasmático, ya que el PA virtualmente "desaparece" del plasma. Inevitablemente, el medicamento llegará al hígado donde será o no metabolizado, pudiendo generar metabolitos con actividad farmacológica o bien inactivos. Si bien el metabolismo de fármacos no es exclusivo del hígado (de hecho, será muy importante recordar que ocurre, también, en el intestino para comprender más adelante que ocurre luego de la CB), allí es donde ocurrirá en mayor extensión. Existen dos grupos de enzimas que llevan a cabo el metabolismo de fármacos: los citocromos, también conocidos como CYP450

(se han identificado múltiples isoenzimas) y las enzimas de conjugación (12). Los primeros producen modificación química por mecanismos de óxido-reducción y las segundas lo hacen asociando moléculas hidrofílicas al PA. A su vez, ciertos fármacos (carbamezepina, diazepam, otros), pueden volver al intestino delgado a través de las sales biliares y ser reabsorbidos (circulación enterohepática) o bien excretados por heces. El paso farmacocinético final es la excreción. Al llegar al riñón los medicamentos o metabolitos de ellos de carácter hidrofílico serán excretados por orina, o en ciertos casos reabsorbidos en los túbulos renales. A través de los fenómenos de metabolismo y excreción, la concentración del PAse reduce progresivamente con una cinética determinada, en gran medida, por la naturaleza del mismo. A medida que la concentración plasmática del PA disminuye el equilibrio químico hace que salga de los "compartimentos profundos" (segunda fase de distribución) para que pueda ser metabolizado y excretado. Es importante aclarar que los pasos farmacocinéticos ocurren de manera simultánea una vez que el PA alcanzó la circulación sistémica.

En la figura 2 se muestran los procesos farmacocinéticos de manera secuencial.

Efectos de la obesidad en los procesos farmacocinéticos

El incremento de tejido adiposo y la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad pueden producir cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de los me-

dicamentos. En primer lugar, es esperable que el Vd de drogas de alta lipofilia (por ejemplo, diazepam o metadona), aumente ya que tienen tendencia a acumularse en el tejido graso (14). En estos casos una revisión de las dosis indicadas puede ser necesaria para evitar fallos terapéuticos o recaída de síntomas. En el caso de drogas hidrofílicas, el Vd se mantiene prácticamente inalterado. Sin embargo, puede esperarse un aumento de la concentración plasmática por disminución del espacio tisular para penetración de la droga (14). Por otro lado, la inflamación crónica en la obesidad produce secreción anormal de citoquinas, quimioquinas y adipocinas, que alterarían la cantidad y actividad de los citocromos (12). Además, los cambios fisiopatológicos de la obesidad producen hígado graso de origen no alcohólico y esteatohepatitis alcohólica, que pueden alterar, también, la función metabólica (12). Estas observaciones, dejan en claro que los pasos de distribución y metabolismo podrían estar afectados en pacientes obesos y ponen de manifiesto la necesidad de controlar de cerca a los mismos, particularmente a aquellos con obesidad mórbida, para detectar tempranamente cambios clínicos derivados de alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que consumen. En cuanto al paso de absorción de fármacos administrados por VO, no debería esperarse cambios clínicamente significativos en pacientes obesos en comparación con pacientes de IMC normal (13). Finalmente, se ha descrito hiperfiltración renal en pacientes con obesidad, la cual revertiría luego de una dieta hipocalórica, que podría afectar el nivel de excreción particularmente de moléculas hidrofílicas (15), sin embargo, el impacto clínico de esta alteración no ha sido estudiado en profundidad.

Figura 2

Procesos farmacocinéticos y órganos principales involucrados.



En la figura 3 se observa una curva de concentración plasmática en función del tiempo de un PA administrado por VO y la influencia de la obesidad en los procesos farmacocinéticos.

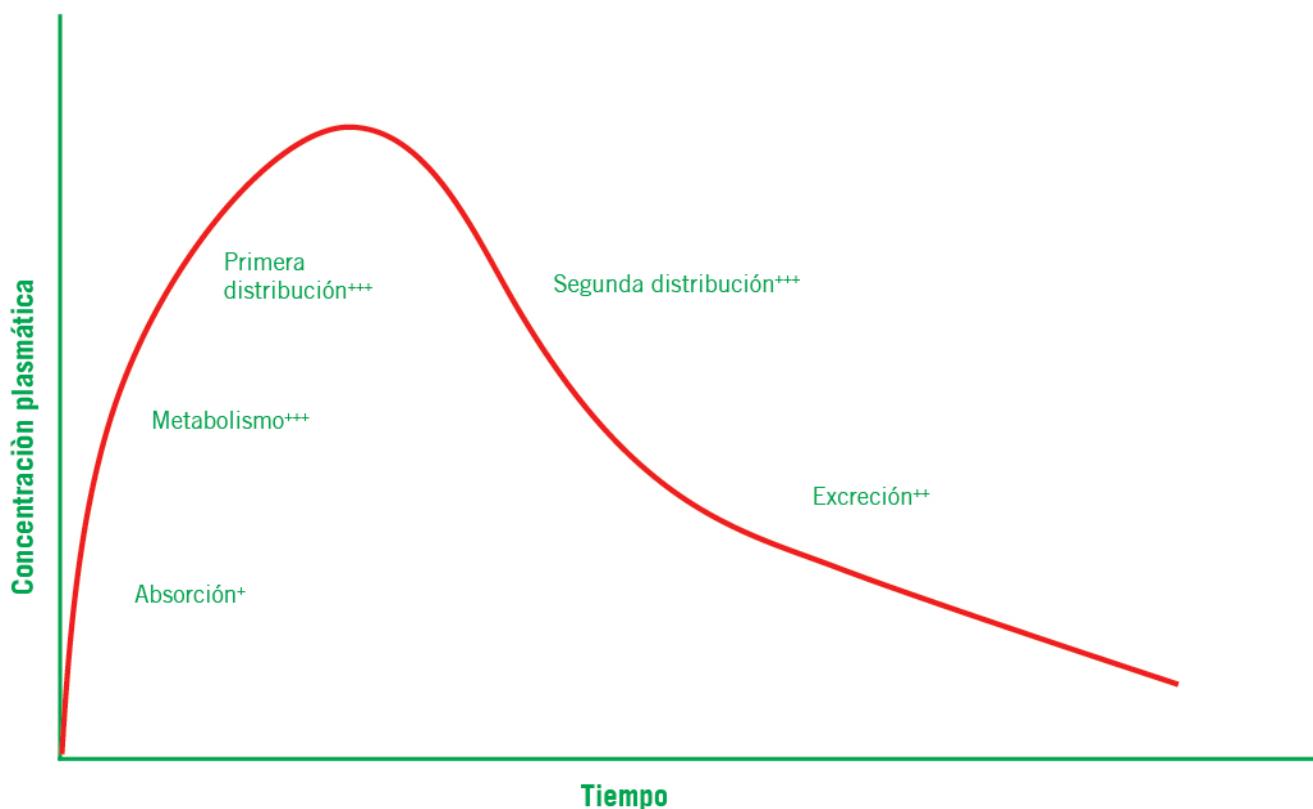
Efectos de la cirugía bariátrica en los procesos farmacocinéticos

Los cambios farmacocinéticos luego de la CB y la pérdida de peso dependerán, en gran medida del tipo de cirugía realizada, el grado de reducción en el IMC y las propiedades del medicamento. Existe evidencia que indica que la absorción de fármacos podría disminuir luego de la cirugía. Este cambio podría explicarse por la restricción gástrica causada por la disminución de la superficie estomacal, con la consecuente

reducción de la secreción ácida y el aumento del pH. Esto afectaría la desintegración de los comprimidos o cápsulas con medicamentos y la disolución de PA solubles en medio ácido (16, 17). Además, se ha observado que la motilidad gástrica estaría disminuida, con el consecuente impacto en la desintegración de las formas farmacéuticas (18). Por este motivo, las formulaciones líquidas son preferidas en este tipo de pacientes. Sin embargo, esta estrategia presenta al menos 2 desventajas: Primero, gran cantidad de medicamentos consumidos por pacientes adultos no están disponibles en esta forma, lo cual requeriría de una formulación magistral. Segundo, con frecuencia, las formulaciones líquidas (como jarabes y suspensiones) contienen azúcares para mejorar sus características organolépticas que, en grandes cantidades, pueden generar un entorno hiperosmolar en el intestino causando

Figura 3

Curva concentración versus tiempo, procesos farmacocinéticos y su impacto en los mismos.



+: poco impacto

++: impacto moderado

+++: impacto significativo

molestares como distensión, náuseas y diarrea en lo que se conoce como *dumping syndrome* (síndrome del vaciamiento gástrico rápido). Este es una complicación de la CB por ausencia de píloro o disminución de su tono (19). Así mismo, los procedimientos que reseccionan o hacen *bypass* (BGRY) de porciones del duodeno o yeyuno proximal reducen significativamente la superficie de absorción intestinal con impacto en la biodisponibilidad. Esto ocurre ya que al disminuir la superficie de absorción también lo hace el número de moléculas transportadoras de PA alojadas en la luz intestinal. Queda claro que los procedimientos malabsortivos (como BGRY y otros) modifican la longitud del tubo digestivo y esto tendría un impacto notable en la biodisponibilidad de PA administrados como formas farmacéuticas de liberación sostenida, extendida o programada. Estas formulaciones están diseñadas para viajar distancias definidas para lograr su máxima disolución y absorción, por lo que un tubo digestivo acortado podría disminuir la biodisponibilidad (20). Tras la CB y la consecuente disminución del IMC, el tamaño del hígado y la cantidad de grasa en su interior disminuyen. Estos fenómenos, sumados al descenso de la inflamación crónica de bajo grado, favorecen la actividad de los citocromos hepáticos e intestinales. Sin embargo, se debe recordar que los procedimientos que reseccionan el intestino (como la BGRY) disminuyen de manera permanente los citocromos del intestino delgado. Por lo tanto, los efectos en el metabolismo dependerán, también, del procedimiento empleado. Casi el 50% de los fármacos son metabolizados por el CYP3A4, el cual se haya en el hígado y el intestino delgado (12). En el caso de este citocromo, el aumento de actividad hepática evidenciada cuando la cirugía

comienza a dar frutos debería compensar la pérdida de este cuando la anatomía del intestino se altera como consecuencia de esta. En cambio, en el caso del CYP2C19, su presencia es mucho mayor en el hígado que en el intestino. Por lo tanto, la recuperación de la función hepática podría demandar ajustes en los fármacos que son sustrato de dicho citocromo (citalopram, diazepam) (21). Finalmente, dado que en ciertos casos la obesidad puede dañar el riñón y disminuir su tasa de filtrado, al mejorar el IMC del paciente tras la cirugía, parte de la función renal perdida se recuperaría aumentando la tasa de excreción de fármacos hidrofílicos (22). Sin embargo, la implicancia clínica de estos cambios aún no ha sido estudiada en profundidad.

La tabla 1 compara la afectación de los procesos farmacocinéticos por la obesidad y la CB.

Psicofármacos y cirugía bariátrica

La comorbilidad psiquiátrica es frecuente en pacientes obesos (fundamentalmente mujeres) candidatos a realizarse una CB (23, 24). Por ejemplo, se ha descrito que la obesidad y la depresión muestran reciprocidad. Si bien algunos pacientes mejoran sus síntomas depresivos luego de la intervención, existen estudios que han reportado aumento de los suicidios incluso post cirugía (25). Además, ha sido señalado que la prevalencia de depresión disminuye durante los primeros 6 meses luego de la CB, momento donde la pérdida de peso es más evidente, y aumenta cuando dicho descenso aminora o

Tabla 1

Influencia de la obesidad y la cirugía bariátrica sobre los procesos farmacocinéticos.

	Desintegración*	Absorción	Distribución	Metabolismo	Excreción
Obesidad	-	+	+++	+++	++
Cirugía	++	+++	++	+++	+

*Aplica solamente para formas farmacéuticas sólidas

-: ningún efecto

+: efecto leve

++: efecto moderado

+++: efecto significativo

existe ganancia de peso de rebote (26). De hecho, la mayoría de los pacientes en tratamiento con psicofármacos, los mantienen luego de la cirugía (27). Esto plantea un doble desafío ya que gran parte de los psicofármacos empleados para tratar la depresión, la ansiedad y otros síntomas son afectados por las modificaciones farmacocinéticas antes mencionadas y porque el impacto clínico de las mismas no es rápidamente evidenciable mediante estudios como puede ocurrir con otro tipo de medicamentos (antihipertensivos, hipolipemiantes, etc.). De manera tal que el paciente que ha atravesado una CB que se encuentra bajo tratamiento psicofarmacológico, debe ser estrictamente monitoreado para detectar cualquier necesidad de ajuste de dosis de manera precoz.

En esta sección se resumirá la evidencia disponible acerca de los efectos de la CB sobre los niveles plasmáticos de psicofármacos y las recomendaciones sugeridas para cada uno de ellos.

Estudios recientes

Wallerstedt y colaboradores (15), exploraron los efectos antes y hasta un año después de la CB sobre las concentraciones séricas de antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos. Incluyeron 85 pacientes en el estudio (86% mujeres, con edad media de 45 años e IMC medio de 42 kg/m²). Observaron una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas post procedimiento de sertralina (51%), mirtazapina (41%), duloxetina (35%) y citalopram (19%). En tanto que las de venlafaxina, pregabalina y fluoxetina, no variaron. Los autores incluyeron otras sustancias en el estudio, aunque no pudieron extraer conclusiones debido a la falta de representatividad del número de pacientes que las consumían. Entre ellas podemos mencionar: olanzapina, quetiapina, gabapentina, lamotrigina, ácido valproico, topiramato, amitriptilina, clomipramina entre

Tabla 2

Cambios en la psicofarmacoterapia de pacientes que mostraron desmejora anímica luego de la cirugía bariátrica.

Procedimiento	Psicofármaco	Dosis previa (mg)	Nivel previo (nmol/L)	Día postcirugía	Dosis postcirugía (mg)	Nivel postcirugía (nmol/L)
BGRY	Citalopram	10	137	+252 +374	10 20	69 158
BGRY	Citalopram	10	89	+178 +386	10 20	42 90
BGRY	Mirtazapina Sertralina	15 200	96 130	+68 +368 +68 +368	15 30 200 200	30 203 66 78
GM	Mirtazapina	30	140	+213 +393	30 45	87 119

BGRY: By Pass Gástrico Roux en Y

GM: Gastrectomía en Manga

Adaptado de Wallerstedt y colaboradores (15).

otros. Notablemente, el estudio reportó el caso de 4 pacientes que advirtieron empeoramiento de sus síntomas psiquiátricos con requerimiento de ajustes en las dosis de sus medicamentos. Tres de ellos habían realizado *bypass* gástrico y el restante GM. En la tabla 2 se muestran los cambios reportados en la farmacoterapia de estos pacientes.

Garin y colaboradores (28) evaluaron el impacto de la BGRY en las concentraciones plasmáticas de antidepresivos antes y después de la misma. Incluyeron 13 pacientes (12 mujeres, edad media de 44 años e IMC medio de 41,3 Kg/m²). Observaron un descenso significativo de los niveles plasmáticos de escitalopram (43%), duloxetina (33%), trazodona (16%) y de fluoxetina (9%). Notablemente, para el caso del escitalopram, una dosis del doble de la indicada antes de la cirugía no fue suficiente para lograr los niveles plasmáticos previos. Los autores señalaron a este medicamento como el de mayor necesidad de monitoreo terapéutico (MT).

Un hecho notable es que ha sido reportado una recuperación de los niveles plasmáticos o áreas bajo la curva habituales de antidepresivos luego de 6 meses o más una vez realizada la CB (29). Sin embargo, aún existe inconsistencia en la bibliografía en este punto y se debe seguir estudiando. En términos generales, se entiende que el *t_{max}* (tiempo que se tarda en alcanzar la concentración plasmática máxima) se acortaría y la concentración máxima aumentaría cuando se administran fármacos por VO luego de la intervención. No obstante, el efecto sobre el área bajo la curva es menos claro pudiendo aumentar, disminuir o no alterarse (26, 30, 31).

Finalmente, un estudio *in vitro* reportó un aumento en la disolución estomacal, luego de la BGRY, de sales de litio y bupropion, advirtiendo sobre el riesgo de aumento de la toxicidad del primero (32).

Pautas de seguimiento de pacientes candidatos a cirugía bariátrica bajo tratamiento con psicofármacos

Por lo descripto hasta aquí, queda claro que realizar sugerencias o recomendaciones sobre el manejo del tratamiento farmacoterapéutico del paciente obeso no es tarea sencilla. En el campo de los psicofármacos la tarea es aún más compleja por diferentes razones. En primer lugar, la mayoría de los medicamentos de uso común en psiquiatría, no son monitoreados en sangre de manera habitual. El litio es, claramente una excepción por tratarse de un fármaco de estrecho margen terapéutico. En segundo lugar, el impacto clínico de las alteraciones farmacocinéticas no siempre es fácil de detectar. Un caso particular es el de los antidepresivos. El deterioro anímico devenido de una dosificación insuficiente, no se evidencia si no hasta después de un período en donde la red neuronal se deteriora significativamente. A su vez, la mejoría

luego del ajuste de dosis puede mostrar latencia en aparecer. El contexto del paciente sometido a la intervención bariátrica donde existen dolor, cambios metabólicos y emocionales, puede complejizar la evaluación integral del estado de ánimo. En tercer lugar, la gran mayoría de los psicofármacos se presentan en formulaciones orales sólidas y, en algunos casos, de liberación programada.

Respecto de las formas farmacéuticas, la bibliografía indica que las formulaciones líquidas serían preferibles a los comprimidos y a las cápsulas. Debe considerarse el contenido de azúcares para prevenir la ocurrencia del efecto *dumping*. Las formulaciones de liberación programada, de ser posible, deberían evitarse dado que sus características farmacotécnicas las hacen especialmente sensibles a los cambios causados por la cirugía. Si fuera necesaria su indicación se debe aumentar la rigurosidad del monitoreo. En el entorno hospitalario, la posibilidad de abordar al paciente por vías parenterales, especialmente endovenosa, puede facilitar la tarea inicial con la problemática de que gran parte de los psicofármacos, particularmente los antidepresivos, no poseen una formulación adecuada.

Las recomendaciones enfocadas en fármacos específicos están basadas en estudios con pocos pacientes, por lo cual deben tomarse con precaución. Lau y colaboradores (33) realizaron una revisión de 56 artículos que involucraron pacientes sometidos a CB y evaluaron el impacto sobre parámetros farmacocinéticos de diferentes fármacos.

Sales de Litio

Si bien el litio (en Argentina disponemos de él como carbonato), es un reconocido fármaco de estrecho margen terapéutico, su determinación en plasma es una práctica habitual. En principio se debe considerar una reducción de dosis de entre 30-70% y titular la dosis óptima mediante MT con una frecuencia semanal. Si bien, los autores sugieren considerar las formas de liberación programada, lo recomendable sea manejar las formulaciones a las que el paciente esté habituado. Si fuera a realizarse un cambio de forma farmacéutica, se sugiere incrementar el MT hasta lograr estado estacionario y luego separar las determinaciones.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios que han evaluado sales de litio hacen foco en su toxicidad luego de la cirugía. Por lo tanto, se deben observar signos de esta particularmente a nivel neurológico, considerando que su aparición no es temprana. Los síntomas incluyen: letargo, ataxia, agitación y excitación neuromuscular. Esta última, se manifiesta como temblores, fasciculaciones y/o calambres. Se debe considerar que a dosis terapéuticas de litio puede observarse un temblor, conocido como “temblor terapéutico”. El mismo es de características simétricas, se limita mayormente a los brazos y no es de carácter progresivo. Los signos de toxicidad severa por sales de litio incluyen convulsiones, status

epiléptico no convulsivo y encefalopatía (34).

Antidepresivos

Los antidepresivos están entre los medicamentos mayormente evaluados en el contexto de la CB. Esto debe a la prevalencia de la depresión en este grupo de pacientes y a que los tratamientos suelen ser de al menos 6 meses. La dificultad reside en que los síntomas debido a concentraciones insuficientes se instauran de manera paulatina. Los antidepresivos con mayor descenso reportado son citalopram, escitalopram, sertralina y duloxetina (28). La recomendación general es realizar MT (de ser posible), considerar los períodos de latencia, no realizar cambios de medicamento y/o forma farmacéutica. Se debe recordar, que se ha reportado una recuperación de los niveles plasmáticos o áreas bajo la curva habituales de antidepresivos luego de 6 meses o más una vez realizada la cirugía bariátrica (29), por lo que el seguimiento del paciente debe ser estricto durante el primer año. En el trabajo de Wallesterdt (15) los pacientes reportaron desmejora en su estado de ánimo con: citalopram, sertralina y mirtazapina.

Ansiolíticos

Aunque la evidencia sigue siendo escasa, el medicamento mejor estudiado de este grupo es el midazolam. Brill y colaboradores (35), realizaron dos estudios sobre los efectos del midazolam, después de la CB. El primer estudio mostró que después de BGRY y GM, el metabolismo hepático aumentó 1,7 veces, por recuperación de la actividad hepática de CYP3A4, pero su biodisponibilidad oral no cambió. En el segundo, mostró que a los 3 y 12 meses post cirugía se incrementó la tasa de absorción oral, con reducción del *t_{max}* (36). Aparentemente la biodisponibilidad permaneció inalterada. Es posible que se evidencie un inicio de efecto precoz, por lo que se sugiere titular la dosis, empleando la menor posible.

Otros psicofármacos

Fuera de los psicofármacos ya mencionados, los medicamentos de los que se cuenta mejor evidencia son los antiepilépticos. Lau y colaboradores (33) hacen recomendaciones similares para la pregabalina, lamotrigina, carbamazepina y ácido valpróico. En todos los casos diferencian aquellos pacientes que son epilépticos de aquellos que usan estas drogas para el manejo del dolor neuropático. Esto se debería a que habitualmente las dosis empleadas en uno u otro escenario son diferentes (en epilepsia suelen ser mayores). Para el grupo de pacientes epilépticos se sugiere realizar MT lo antes posible luego de la cirugía, manteniendo las formas farma-

ceuticas. En el caso de otro tipo de pacientes, se sugiere el monitoreo clínico del paciente con base en la eficacia y los efectos adversos observados.

Discusión

La obesidad sigue siendo un problema de salud pública creciente. Las comorbilidades asociadas a ella hacen que en gran cantidad de pacientes obesos sean necesarios medicamentos de uso prolongado. Hecho que se enfatiza por el incremento de la expectativa de vida. Dentro de las patologías observadas en pacientes obesos, destacan las psiquiátricas como la depresión y la ansiedad (23, 24). Se ha observado, especialmente en mujeres, una asociación entre obesidad y depresión, la cual en ciertos casos puede mejorar luego de la cirugía bariátrica o bien, empeorar cuando el descenso de peso se hace menos evidente. Los procedimientos quirúrgicos mejor estudiados son la GM y BGRY. El primero restringe la ingesta calórica en tanto que el segundo añade disminución en la superficie disponible para absorber nutrientes (9, 10). Más allá de eso, ambos generan cambios anatómicos persistentes que tienen la capacidad de alterar los procesos farmacocinéticos, fundamentalmente la absorción y el metabolismo. El desafío que esto plantea en el manejo del paciente con obesidad es mayor de lo que parece a primera vista. Por un lado, la calidad de la evidencia disponible en el manejo de la farmacoterapia general de este tipo de pacientes es, más bien, pobre. La mayoría de los estudios incluyen pocos pacientes y medicamentos evaluados. Además, los resultados obtenidos no siempre son del todo concluyentes. Sin embargo, las revisiones realizadas en relación con los psicofármacos en este contexto, permite hacer recomendación basadas mayormente en el MT y el estricto seguimiento del paciente. Los medicamentos con mayor cantidad de estudios son los antidepresivos inhibidores de la recaptación de monoaminas. Algunos estudios reportan cambios significativos en los niveles plasmáticos de: escitalopram, citalopram, duloxetina, sertralina y otros (15, 28, 29). Notablemente, se ha observado recuperación de los niveles plasmáticos luego del año postcirugía. Esto resalta la complejidad del caso y la necesidad de seguir de cerca al paciente por un tiempo prolongado. Si bien, en esta reseña se han revisado gran cantidad de estudios, a la fecha no existen guías claras ni mucho menos definitivas para el manejo psicofarmacológico de los pacientes sometidos a CB, por lo que se necesitan estudios de calidad con la mayor cantidad de pacientes y moléculas estudiadas posible.

Referencias bibliográficas

- 1. World Health Organization. Obesity and overweight: World Health Organization. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Consultado en marzo de 2025.
- 2. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98–107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- 3. Yska JP, Van Der Meer DH, Dreijer AR, et al. Influence of bariatric surgery on the use of medication. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2): 203-209. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1971-3>
- 4. le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric surgery for obesity. *Med Clin North*

- Am. 2018;102(1):165–82. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.011>
- 5. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3):219–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
 - 6. Zenténius E, Andersson-Assarsson JC, Carlsson LMS, Svensson PA, Larsson I. Self-reported weight-loss methods and weight change: ten-year analysis in the Swedish Obese Subjects Study control group. *Obesity.* 2018;26(7):1137–1143. <https://doi.org/10.1002/oby.22200>
 - 7. Reges O, Greenland P, Dicker D. Association of bariatric surgery using laparoscopic banding, Roux-en-Y gastric bypass, or laparoscopic sleeve gastrectomy vs usual care obesity management with all-cause mortality. *JAMA.* 2018;319(3):279–290. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20513>
 - 8. Geraldo M, Feder D, Affonso Fonseca FL, de Fatima Veiga Gouveia MR. The use of drugs in patients who have undergone bariatric surgery. *Int J Gen Med.* 2014;7:219–224
 - 9. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. *Obes Surg.* 2018;28(12):3783–94. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3450-2>.
 - 10. Rosenthal RJ. International sleeve gastrectomy expert panel consensus statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):8–19.
 - 11. Higa KD. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg.* 2000;135(9):1029–1033.
 - 12. Angeles PC, Robertsen I, Seeberg LT, Krogstad V, Skattebu J, Sandbu R, et al. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: a systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(9):1299–311. <https://doi.org/10.1111/obr.12869>
 - 13. Konstantinidou SK, Argyrakopoulou G, Dalamaga M, Kokkinos A. The Effects of Bariatric Surgery on Pharmacokinetics of Drugs: a Review of Current Evidence. *Curr Nutr Rep.* 2023 Dec;12(4):695–708. doi: 10.1007/s13668-023-00498-5. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37857987; PMCID: PMC10766679.
 - 14. De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Struys MMRF. Pharmacokinetics in obese patients. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2004;4(5):152–5. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh042>.
 - 15. Wallerstedt SM, Nylén K, Axelsson MAB. Serum concentrations of antidepressants, antipsychotics, and antiepileptics over the bariatric surgery procedure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Dec;77(12):1875–1885. doi: 10.1007/s00228-021-03182-1.
 - 16. Padwal R, Brocks D, Sharma A. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obesity.* 2010;11(1):41–5
 - 17. Azran C, Wolk O, Zur M, et al. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obes Rev.* 2016;17(11):1050–1066.
 - 18. Van Prooyen AM, Hicks JL, Lin E, et al. Evaluation of an inpatient pharmacy consult on discharge medications in bariatric surgery patients. *J Pharm Pract.* 2021.
 - 19. Goday Arno A, Farré M, Rodríguez-Morató J, et al. Pharmacokinetics in morbid obesity: influence of two bariatric surgery techniques on paracetamol and caffeine metabolism. *Obes Surg.* 2017;27(12): 3194–3201.
 - 20. Miller AD. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. *Am J Heal Pharm.* 2006;63(19):1852–1857.
 - 21. Mitrov-Winkelmoen L, van Buul-Gast MC, Swank DJ, Overdijk HW, van Schaik RH, Touw DJ. The effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese patients on pharmacokinetics of (acetyl) salicylic acid and omeprazole: the ERY-PAO study. *Obes Surg.* 2016;26(9):2051–8. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2065-8>.
 - 22. Porat D, Dahan A. Medication management after bariatric surgery: providing optimal patient care. *J Clin Med.* 2020;17:9(5):1511. <https://doi.org/10.3390/jcm9051511>
 - 23. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: a review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017;63(3):182–90. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_712_16.
 - 24. Sarwer DB, Cohn NI, Gibbons LM, Magee L, Crerand CE, Raper SE, Rosato EF, Williams NN, Wadden TA (2004) Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. *Obes Surg* 14(9):1148–1156. <https://doi.org/10.1381/0960892042386922>
 - 25. Tindle HA, Omalu B, Courcoulas A. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med.* 2010;123(11):1036–42
 - 26. Courcoulas AP, King WC, Belle SH. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018;153(5):427–34.
 - 27. Hawkins M, Leung SE, Lee A, Wnuk S, Cassin S, Hawa R, Sockalingam S. Psychiatric medication use and weight outcomes one year after bariatric surgery. *Psychosomatics.* 2020;61 (1): 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.10.009>
 - 28. Garin P, Favre L, Vionnet N, Frantz J, Eap CB, Vandenberghe F. The Influence of a Roux-en-Y Gastric Bypass on Plasma Concentrations of Antidepressants. *Obes Surg.* 2023 May;33(5):1422–1430. doi: 10.1007/s11695-023-06526-1.
 - 29. Roerig JL, Steffen KJ, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. A comparison of duloxetine plasma levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical control subjects. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):479–84. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182905ffb>
 - 30. Directives pour le traitement chirurgical de l’obésité: Swiss Society for the Study of Morbid Obesity and Metabolic Disorders; 2021 [updated 01.07.2021. Disponible en: <https://www.smob.ch/fr/directives/medicales>. Consultado marzo 2025.
 - 31. Azran C, Wolk O, Zur M. Oral drug therapy following bariatric surgery: an overview of fundamentals, literature and clinical recommendations. *Obes Rev.* 2016;17(11):1050–66
 - 32. Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, Schindler L. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-En-Y gastric bypass model. *Psychosomatics.* 2005;46(3):250–3. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.3.250>.
 - 33. Lau C, van Kesteren C, Smeenk R, Huitema A, Knibbe CAJ. Impact of Bariatric Surgery in the Short and Long Term: A Need for Time-Dependent Dosing of Drugs. *Obes Surg.* 2023 Oct;33(10):3266–3302. doi: 10.1007/s11695-023-06770-5.
 - 34. Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001 Dec;35(6):833–40. doi: 10.1046/j.1440-1614.2001.00963.x.
 - 35. Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, van Ramshorst B, Hazebroek EJ, Darwich AS, Rostami-Hodjegan A, Knibbe CA. The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and One Year After Bariatric Surgery. *Pharm Res.* 2015 Dec;32(12):3927–36. doi: 10.1007/s11095-015-1752-9.
 - 36. Brill MJ, van Rongen A, van Dongen EP, van Ramshorst B, Hazebroek EJ, Darwich AS, et al.. The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and One Year After Bariatric Surgery. *Pharm Res.* 2015 Dec;32(12):3927–36. doi: 10.1007/s11095-015-1752-9.