

Informe final publicable de proyecto

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE CLOZAPINA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Código de proyecto ANII: FMV_3_2020_1_162251

02/01/2024

OLMOS MALET, Ismael Raúl (Responsable Técnico - Científico)

ACUÑA ALEMÁN, Sabrina Muriel (Investigador)

BADANO CABALLERO, José Luis (Investigador)

CÁRDENAS RODRIGUEZ, Magdalena (Investigador)

GUEVARA TRIMBLE, Natalia (Investigador)

MALDONADO CORBO, Cecilia (Investigador)

MATO BONILLA, Mauricio Gustavo (Investigador)

RICCIARDI, Carina (Investigador)

SPANGENBERG, Maria Lucia (Investigador)

TOLEDO NUNEZ, Mauricio Federico (Investigador)

VÁZQUEZ MESA, Marta (Investigador)

ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO (Institución Proponente) \\
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE QUÍMICA \\
CENTRO LATINOAMERICANO DE ECONOMÍA HUMANA. FACULTAD DE MEDICINA \\
INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO

Resumen del proyecto

Clozapina es el fármaco recomendado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente. La respuesta al tratamiento podría verse afectada por numerosos factores: edad, sexo, índice de masa corporal, comedición, consumo de bebidas con xantinas y fumar, presencia de polimorfismos en las enzimas involucradas en su metabolismo (CYP1A2, CYP3A4 y en menor medida CYP2C19 y CYP2D6). Objetivo: Evaluar las diferentes variables que pueden incidir en las concentraciones plasmáticas de clozapina y que puedan estar repercutiendo en el tratamiento de los pacientes.

Metodología: Se recopilaron datos demográficos que incluyen sexo, edad, peso corporal, hábito de fumar, medicación concomitante, consumo de xantinas, resultados de pruebas bioquímicas, hematológicas y de concentraciones de clozapina y norclozapina.

Resultados: 108 pacientes fueron incluidos en el estudio y 50 de ellos fueron elegidos para determinar las variantes genéticas. Sólo fumar y la obesidad tuvieron un impacto significativo sobre la exposición a clozapina. Todos los fumadores presentaron la variante CYP1A2*1F, que se asocia con mayor inducibilidad de dicha enzima.

Conclusiones: Este tipo de estudios brindan al clínico herramientas para optimizar el ensayo terapéutico con clozapina, procurando usar la dosis mínima eficaz, atenuando la carga de efectos adversos dosis dependientes y buscando personalizar los tratamientos.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Clínica / Psiquiatría / Psicofarmacología

Palabras clave: Farmacogenética / Clozapina / Esquizofrenia /

Introducción

La esquizofrenia es una psicosis crónica heterogénea, se estima que afecta al 1% de la población y es una de las 10 principales causas de discapacidad a nivel mundial (1,2). Los dominios sintomáticos se caracterizan por síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes y pensamiento desorganizado); síntomas negativos (abulia, alogia) y síntomas cognitivos (disfunción ejecutiva, déficit de memoria)(3). Si bien no tenemos datos de prevalencia de esquizofrenia en Uruguay, dada la prevalencia de esquizofrenia a nivel mundial podemos estimar que hay más de 30.000 personas que padecen esta enfermedad en nuestro país. Los antipsicóticos han demostrado eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia (4) Sin embargo, un 30 % de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento antipsicótico, es decir son resistentes al tratamiento (esquizofrenia resistente al tratamiento - ERT)(5). Clozapina (CZP) es el antipsicótico de elección para tratamiento de la ERT(6). La respuesta clínica y el perfil de seguridad es variable entre los individuos en tratamiento con CZP. La evidencia disponible indica que es más eficaz que los demás antipsicóticos en reducir la agresividad, hostilidad y violencia (7) y ha demostrado tener un efecto específico anti-suicida (8). En el estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) CZP demostró mayor efectividad que olanzapina, quetiapina y risperidona en la discontinuación del tratamiento y en los parámetros de la escala PANSS (Escala de síntomas positivos y negativos)(9).

Se destaca desde el punto de vista farmacocinético aspectos metabólicos que pueden incidir en la biodisponibilidad de CLZ. La fase de metabolización hepática es clínicamente relevante y las isoenzimas involucradas son CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2, dando lugar a un metabolito activo que es N-desmetilclozapina (norclozapina) (10). Un aspecto relevante de su metabolización radica en que diversos estudios farmacogenéticos han encontrado asociaciones significativas entre la respuesta al tratamiento con CZP y las variantes genéticas en los genes CYP1A2, CYP2D6 y CYP2C19 (18). Eap y col sugirieron que el genotipo CYP1A2*1F/*1F puede estar asociado a niveles plasmáticos bajos y falta de respuesta a la CZP (19).

En Uruguay los tratamientos con CZP y su dosificación se ajustan de manera empírica en función de la respuesta de los pacientes. Para el caso de CZP el uso de herramientas que apoyen a los clínicos como el monitoreo terapéutico no está desarrollado en su totalidad.

El Hospital Vilardebó (HV) es el centro hospitalario psiquiátrico que recibe pacientes de todo el país referencia de agudos de nuestro país (existiendo también pisos de atención psiquiátrica en otros hospitales del país), dependiente de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) e integrado a la red asistencial como centro de referencia nacional para el tercer nivel de atención en salud mental. Presta asistencia sanitaria a los usuarios de ASSE mayores de 15 años, en policlínica, emergencia, hospitalización y rehabilitación psicosocial.

Objetivo general: Determinar las diferentes variables que pueden influir en las concentraciones plasmáticas de CZP y que

puedan estar repercutiendo en los tratamientos de los sujetos.

Objetivos específicos:

Determinar correlaciones entre las variables sexo y hábitos alimenticios con los patrones de metabolización de la CZP.

Analizar el rango terapéutico de CZP en comparación con los resultados de la metabolización de CZP.

Metodología/diseño del estudio

El diseño del estudio requirió cuatro fases, una primera fase donde se hizo la selección de los pacientes, una segunda fase donde se realiza la analítica farmacocinética (PK 108 individuos), una tercera fase con la selección de 50 sujetos a quienes se realizó polimorfismo genético CYP450 y una fase final donde se realiza la integración y análisis de los resultados obtenidos.

1) Selección de los pacientes: Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con CZP por más de 6 meses, sin ingresos hospitalarios en los últimos 6 meses.

Para cada paciente se recolectaron en una planilla las siguientes variables: edad, sexo, peso e información respecto a hábitos como fumar (cantidad de cigarrillos), consumo de café, y mate (en mL). Se registró el consumo de plantas medicinales y comedicación (fármaco y dosis/día). Se tomaron los datos de talla, peso y cintura, se calculó el índice de masa corporal (IMC) diferenciando en obeso (IMC \geq 30) y no obeso (IMC $<$ 30). Sobre la sialorrea (hipersalivación) se encuestó a los pacientes por parte del clínico, se diferenció en 3 categorías: ausente, leve o significativa. Para determinar la constipación se utilizó una medida indirecta mediante el registro de los pacientes que estaban en tratamiento para paliar esa situación.

2) Determinación de las concentraciones de CZP y NCZP en plasma. Para cada paciente seleccionado se extrajo una muestra de sangre a predosis para la cuantificación mediante HPLC con una técnica previamente validada de CZP y NCZP. Se utilizó un equipo HPLC Ultimate 3000. La fase estacionaria utilizada fue una columna C18 de 5 μ m y 150 x 4.6 mm y como fase móvil se utilizó buffer fosfato 50 mM pH=2.5 y metanol en una proporción 50:50 con un flujo de 1.0 mL/min.

3) Determinación de las variantes genéticas de los genes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C19 en el grupo de pacientes seleccionados. Se seleccionaron 50 pacientes para determinar su perfil genético. Para la selección se consideró el cociente [CZP]/Dosis y se los clasificó en 4 grupos según el siguiente criterio: cociente [CZP]/Dosis $<$ 0,5 metabolizadores ultra-rápidos, cociente 0,5-0,99 metabolizadores rápidos, cociente 1-1,5 metabolizadores normales y cociente $>$ 1,5 metabolizadores lentos.

El análisis genético se realizó a partir de ADN extraído de sangre periférica por medio del kit QIAamp DNA Blood Mini Kit de Qiagen siguiendo las instrucciones del fabricante. Las variantes genéticas se determinaron a través de la secuenciación por NGS (Next generation sequencing) utilizando la tecnología de secuenciado de Illumina y un panel de sondas de ADN. Las regiones genómicas correspondientes a los genes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C19 fueron amplificadas por hibridación con sondas específicamente diseñadas y adquiridas para este proyecto, a través del programa Agilent SureDesign. Para el diseño de las sondas se consideraron las posiciones de las principales variantes reportadas que afectan la metabolización de CZP.

Para cada paciente se preparó una librería de ADN siguiendo un protocolo previamente establecido por el Laboratorio de Genómica Funcional del Instituto Pasteur de Montevideo y la Unidad de Medicina Genómica del Hospital de Clínicas. El mismo permite producir librerías de ADN conteniendo fragmentos de 500 pb los cuales están asociados a una secuencia específica conocida como barcode. Utilizando diez barcodes diferentes, este protocolo permite secuenciar en un único chip de secuenciación (MiSeq v2 Reagent Kit de Illumina) hasta diez librerías diferentes agrupadas. Esta estrategia reduce enormemente los costos de secuenciación permitiendo el análisis de un mayor número de pacientes.

4) Análisis de la relación de las variantes genéticas de CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C19 con el patrón de metabolización de CZP y NCZP. Se realizó un análisis de covariables evaluando la influencia de los polimorfismos obtenidos, así como otros factores no genéticos sobre los parámetros farmacocinéticos y las implicancias clínicas de esta relación.

Resultados, análisis y discusión

El total de los pacientes ingresados al estudio fue de 108, 70 sexo masculino (64,8%), edad media 44,4 años. La dosis media de CZP fue 316,9 mg/día (\pm 113,6mg/día, máx 650mg/día, mín 50mg/día). La media de [CZP] fue de 436,9 \pm 342,7 ng/mL y

de [NCZP] $234,3 \pm 178,2$ ng/mL. 53,7% (58 pacientes) se encontraron por debajo del rango terapéutico poblacional definido para CZP (350-600 ng/mL) y 23,2% (25 pacientes) por encima del rango.

Análisis de las diferentes variables:

Fumar fue una variable significativa que influyó en las concentraciones plasmáticas de CZP. El resto de las variables de los hábitos alimenticios analizadas no tuvieron una influencia en las concentraciones de CZP. La presencia de obesidad fue una variable significativa que también influyó en las concentraciones plasmáticas de CZP. Para el análisis del resto de los fármacos (ácido valproico, omeprazol) no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de CZP entre los pacientes en tratamiento y sin tratamiento.

Para el caso de la sialorrea se constató que los pacientes con sialorrea (independiente de la dosis) tenían concentraciones mayores de CZP. Como variable indirecta de la constipación se tomaron a los pacientes en tratamiento con vaselina o lactulosa, los pacientes en tratamiento con estos fármacos tuvieron mayores concentraciones plasmáticas de CZP.

Para los 108 pacientes, se representa el tipo de metabolización según el cociente [CZP]/Dosis, 35,1% de los pacientes tuvieron una metabolización lenta y 13,1% de los pacientes una metabolización rápida. Según estos criterios se hizo una selección de pacientes para realizar los estudios genéticos.

Análisis con los 50 pacientes seleccionados: De los 50 pacientes seleccionados, 9 (18,0%) fueron con una metabolización ultrarápida, 17 (34,0%) con una metabolización rápida, 5 pacientes (10%) con una metabolización normal y 19 pacientes (38%) con una metabolización lenta.

Análisis genético: Se identificaron un total de 424 variantes o SNPs en los genes analizados. Las variantes genéticas encontradas más frecuentes fueron: para CYP1A2, CYP1A2*1F en un 92% de los pacientes (36% en heterocigosis y 56% en homocigosis del total de los pacientes, frecuencia del alelo 0.74).

Se destaca en este estudio que fumar y la obesidad tienen impacto significativo en las concentraciones plasmáticas de CZP. Sin embargo, otras covariables como sexo y fármacos concomitantes, no mostraron influencia relevante. Hay evidencia disponible en la literatura respecto a fumar y su correlación con las concentraciones plasmáticas de CZP. Un estudio previo en el HV donde se comparan la biodisponibilidad de CZP en paciente esquizofrénicos de dos marcas comerciales concluyó que fumar fue una variable que aumentaba la eliminación de CZP en un 32% (11). Este hallazgo tiene implicancias importantes en la práctica clínica, ya que los médicos deben considerar cuidadosamente el hábito de fumar al ajustar las dosis de CZP.

La obesidad es otra variable que demostró influir en las concentraciones plasmáticas de CZP en los sujetos del estudio. Teóricamente la obesidad podría estar relacionada con un mecanismo similar a la inflamación que es conocida como inflamación crónica de bajo grado o inflamación metabólica (12,13) dado por tejido adiposo metabólicamente activo. Este tejido secreta una serie de citoquinas y adipocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina-6 (IL-6), entre otras (14).

Respecto a las reacciones adversas (RAMs), una vez que se inicia CZP se requiere un monitoreo sistemático de las RAMs, ya que inciden en el 17% del abandono del tratamiento con CZP (15). En este estudio se observa una relación entre la presencia de sialorrea y las concentraciones plasmáticas elevadas de CZP. Aunque la relación exacta entre sialorrea y las concentraciones plasmáticas de CZP no se comprende completamente, una hipótesis señala que CZP, al igual que otros antipsicóticos atípicos, tiene propiedades anticolinérgicas. Es decir, es antagonista del receptor muscarínico tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico. La acetilcolina es un neurotransmisor que desempeña un papel relevante en la regulación de las glándulas salivales (16). El bloqueo de los receptores muscarínicos por la CZP puede aumentar la producción de saliva mediante la disminución del tono colinérgico (17). A su vez, CZP puede interactuar a nivel de los receptores H1 de histamina (18). Esta interacción puede aumentar la producción de saliva, ya que la histamina es conocida por tener efectos estimulantes sobre las glándulas salivales (19).

El uso de CZP puede provocar hipomotilidad gastrointestinal en cualquier parte del tracto. Se estima que la prevalencia combinada de estreñimiento asociado con CZP es del 30% aproximadamente (20). La constipación puede influir en la absorción gastrointestinal de los medicamentos, incluida la CZP. La disminución del tránsito intestinal y la absorción más lenta pueden resultar en concentraciones plasmáticas más altas de CZP, ya que el medicamento permanece en el tracto gastrointestinal durante más tiempo y se absorbe de manera más gradual (21,22).

El rango terapéutico de 350-600 ng/mL se ha utilizado históricamente como referencia en el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de CZP (23). El hecho de que un 58% de sus pacientes estables en tratamiento, estuvieran por debajo del rango terapéutico sugiere que es importante considerar la posibilidad de modificar este rango para garantizar una óptima eficacia terapéutica y minimizar los riesgos asociados a concentraciones mayores de CZP. Creemos que un rango terapéutico más amplio, como por ejemplo de 200-600 ng/mL podría permitir una mayor flexibilidad en la dosificación de CZP, lo que podría beneficiar a pacientes que experimentan efectos adversos significativos a dosis más altas. Un rango más amplio podría adaptarse mejor a la variabilidad individual en la farmacocinética de la CZP, lo que

podría resultar en una terapia más efectiva y mejor tolerada. En nuestro caso, todos los pacientes se mantuvieron compensados y muchos de ellos en concentraciones menores a 350 ng/mL. Establecer un rango inferior de 350 ng/mL podría reflejar mejor las necesidades individuales de estos pacientes y permitir un tratamiento más personalizado disminuyendo el riesgo de los problemas vinculados a concentraciones plasmáticas mayores de CZP. Recientemente un consenso de expertos, destaca que en la población (caucásica) son necesarias dosis menores que las planteadas en los prospectos de las diferentes presentaciones comerciales de CZP (24).

Según los datos obtenidos la variante CYP1A2*1F ya sea en homocigosis o heterocigosis es sumamente frecuente (92%) en estos pacientes. CYP1A2*1F por fenocversión es una enzima que puede ser inducida en el metabolismo por el humo de fumar (25). Lo extendido de esta variante de CYP1A2 explica la gran influencia de fumar en el aumento de la eliminación de CZP. Nuestros resultados, como otros publicados resaltan la importancia de variables como la obesidad y fumar que influyen en la eliminación de CZP pero la utilidad adicional de los datos genotípicos de las variantes CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 es aún limitada (26).

La investigación en salud mental, especialmente cuando se abordan temas complejos como las variables que influyen en las concentraciones plasmáticas de CZP, es de crucial importancia para la mejora de la atención y la calidad de vida de personas con trastornos mentales severos. En este contexto, este trabajo se destaca por un enfoque interdisciplinario e interinstitucional que aborda los desafíos que presenta la esquizofrenia y el tratamiento con CZP. Investigaciones que identifiquen las variables que influyen en las concentraciones plasmáticas pueden conducir a una dosificación más precisa y, por lo tanto, a una mayor eficacia terapéutica. Nuestro enfoque de investigación interdisciplinario puede ser un ejemplo de cómo se puede ayudar a identificar estrategias para mejorar los tratamientos farmacológicos utilizados habitualmente. Esto es trascendente para mejorar la calidad de vida de los pacientes y aumentar la adherencia al tratamiento. La colaboración entre instituciones de investigación, hospitales, y universidades, como la de nuestro trabajo, es esencial para llevar a cabo investigaciones de alta calidad en salud mental. Este tipo de estudios brindan al clínico herramientas para optimizar el ensayo terapéutico con CZP, procurando usar la dosis mínima efectiva, atenuando la carga de efectos adversos dosis dependientes.

Conclusiones y recomendaciones

En nuestro estudio las variables que afectaron en mayor medida las concentraciones plasmáticas de CZP fueron fumar y la obesidad. La variable genética CYP1A2*1F está sumamente extendida en esta población, y es susceptible, por variables como fumar y la obesidad, de inducir el metabolismo de CZP. Algunos efectos adversos que pueden influir en la adherencia al tratamiento como la sialorrea o la constipación tienen una relación directa con mayores concentraciones plasmáticas de CZP. El rango terapéutico planteado en consensos internacionales debería ser revisado, proponiendo este grupo de investigación el rango de 200ng/mL a 600ng/mL. Este tipo de estudios brindan al clínico herramientas para optimizar el ensayo terapéutico con CZP, procurando usar la dosis mínima eficaz, atenuando la carga de efectos adversos dosis dependientes. Como resultado de este estudio se hizo una jornada con los pacientes para contarles los resultados obtenidos, haciendo énfasis en la comunicación a su médico de los hábitos que puedan estar influenciando en su terapia farmacológica.

Es importante continuar estudiando cuales son las variables que afectan la respuesta a los tratamientos con CZP.

Referencias bibliográficas

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2020;77(2):201-10.
2. Owen MJ, Legge SE. The nature of schizophrenia: As broad as it is long. *Schizophr Res*. abril de 2022;242:109-12.
3. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 31 de octubre de 2019;381(18):1753-61.
4. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 2014;348.
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. *AJP*. marzo de 2017;174(3):216-29.
6. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 5 de marzo de 2019;80(2):18com12123.
7. Stahl SM. Nuevas guías para el uso de la polifarmacia antipsicótica. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2013;6(3):97-100.
8. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2012;6(3):134-44.
9. Lieberman JA. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators; Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
10. Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *British journal of clinical pharmacology*. 1997;44(5):439-46.
11. Dean L, Kane M. Clozapine Therapy and CYP Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. *Medical Genetics Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367795/>
12. Olmos I, Ibarra M, Vázquez M, Maldonado C, Fagiolino P, Giachetto G. Population Pharmacokinetics of Clozapine and Norclozapine and Switchability Assessment between Brands in Uruguayan Patients with Schizophrenia. *BioMed Research International*. 2019;2019.
13. Wang Q, Wang Y, Xu D. The roles of T cells in obese adipose tissue inflammation. *Adipocyte*. diciembre de 2021;10(1):435-45.
14. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond - PMC [Internet]. [citado 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6653202/>
15. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. marzo de 2006;17(1):4-12.
16. Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, de Bartolomeis A, Fagiolini A, Seppälä N, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*. julio de 2022;36(7):659-79.
17. Yoshikawa M, Kawaguchi M. In Vivo Monitoring of Acetylcholine Release from Nerve Endings in Salivary Gland. *Biology (Basel)*. 21 de abril de 2021;10(5):351.
18. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology*. 1 de abril de 2006;185(3):265-73.
19. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine- induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(5):759-68.
20. Laurencin-Dalicioux S, Souche B, Cousty S. Drug-Induced Salivary Gland Disturbances. Springer; 2021. p. 81-9.
21. Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, et al. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2 de junio de 2016;17(6):863.
22. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry*. enero de 2011;26(1):34-44.
23. Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional

Study. EBioMedicine. 15 de febrero de 2016;5:125-34.

23. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. enero de 2018;51(1-02):9-62.

24. e Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, Molden E, Solismaa A, Seppälä N, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*. 15 de diciembre de 2021

25. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. septiembre de 2020;9(9):2890.

26. 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*. abril de 2020;20(2):192-201.

Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)