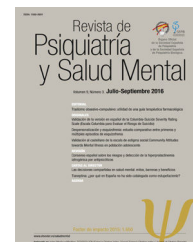




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL BREVE

Variaciones en las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo



Celso Iglesias García^{a,b,*}, Ana Iglesias Alonso^c y Julio Bobes^{a,b}

^a Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Oviedo, España

^b Hospital Valle del Nalón (SESPA), Langreo, España

^c Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 27 de enero de 2017; aceptado el 27 de junio de 2017

Disponible en Internet el 31 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Clozapina;
Norclozapina;
Concentraciones
plasmáticas;
Esquizofrenia
resistente

Resumen

Introducción: Existe mucha variabilidad en las concentraciones plasmáticas de clozapina. El objetivo de este trabajo es conocer las características de pacientes tratados con clozapina y la posible asociación entre estas y las concentraciones plasmáticas.

Material y métodos: Estudio descriptivo y transversal de todos los pacientes actualmente tratados con clozapina en un Servicio de Psiquiatría con diagnóstico de psicosis esquizofrénica o trastorno esquizoafectivo. Se valoró la situación física, psicopatología y funcionalidad, y se exploraron las asociaciones y correlaciones entre las variables clínicas y las concentraciones plasmáticas.

Resultados: Se estudiaron 39 pacientes, predominantemente hombres, con sintomatología negativa, síntomas depresivos y factores de riesgo cardiovascular (síndrome metabólico y consumo de tabaco). Se observó variabilidad importante en las dosis y mayor aún en las concentraciones plasmáticas de clozapina. A igualdad de dosis/kg de peso las concentraciones plasmáticas fueron más altas en no fumadores, y presentaron correlación positiva con el IMC y correlación negativa con la PA sistólica, conductas disruptivas y cantidad de cigarrillos consumidos.

Conclusión: La monitorización de concentraciones plasmáticas de clozapina es un instrumento importante para evitar la variabilidad de dosis y minimizar situaciones clínicas no deseadas (síndrome metabólico, sedación, síntomas negativos y deterioro funcional). Es importante controlar los efectos del consumo de tabaco para la optimización de la biodisponibilidad del fármaco.

© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: icelso@yahoo.es (C. Iglesias García).

KEYWORDS

Clozapine;
Norclozapine;
Plasma level
monitoring;
Resistant
schizophrenia

Concentrations in plasma clozapine levels in schizophrenic and schizoaffective patients**Abstract**

Introduction: There is great variability in plasma levels of clozapine. The objective of this study is to know the characteristics of patients treated with clozapine and the relationship between them and the variability of plasma levels.

Material and methods: Descriptive, cross-sectional study of all patients currently treated with clozapine in a Psychiatric Service with a diagnosis of schizophrenic psychosis or schizoaffective disorder. The present study assessed physical situation, psychopathology and functionality of the patients and explored the associations and correlations between clinical variables and plasma levels.

Results: We studied 39 patients, predominantly men, with negative and depressive symptoms and cardiovascular risk factors (metabolic syndrome and smoking). Significant variability in dose and even greater in clozapine levels were observed. The levels of clozapine at equal doses/kg of body weight were higher in non-smokers, they had positive correlation with BMI and negative correlation with systolic BP, disruptive behaviors and number of cigarettes consumed.

Conclusion: Plasma level monitoring clozapine is an important tool to avoid clozapine plasma levels monitoring and minimize undesirable clinical situations (metabolic syndrome, sedation, negative symptoms and functional impairment). It is also important to control the effects of a smoking habit for optimum drug bioavailability.

© 2017 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La clozapina es un antipsicótico con perfil farmacodinámico complejo, que ha demostrado mayor eficacia que el resto de antipsicóticos de primera y segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia resistente¹. Se metaboliza fundamentalmente a través de los enzimas microsomales hepáticos CYP1A2 y CYP3A4, y uno de sus 2 principales metabolitos, el desmetilmetabolito N-desmetil-clozapina (norclozapina), es farmacológicamente activo. Las concentraciones plasmáticas de clozapina son muy variables y dependientes de la absorción, del metabolismo hepático y de otros factores como el tabaquismo, la edad y el sexo². La determinación de concentraciones plasmáticas de clozapina y norclozapina se utiliza para evaluar el cumplimiento terapéutico, optimizar el tratamiento y minimizar el riesgo de efectos adversos³. A pesar de la importancia terapéutica del fármaco y de la gravedad de los pacientes que lo reciben, los estudios que contemplan las concentraciones plasmáticas de clozapina son escasos. Los objetivos del presente trabajo son: conocer la situación clínica de pacientes tratados con clozapina, las dosis y las concentraciones plasmáticas; y la posible asociación entre concentraciones plasmáticas y características de los pacientes.

Material y métodos

Estudio descriptivo y transversal de todos los pacientes actualmente tratados con clozapina en un Servicio de Psiquiatría con diagnóstico de psicosis esquizofrénica o trastorno esquizoafectivo. El diagnóstico fue realizado por el psiquiatra responsable del caso según criterios CIE-10. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Local y se realizó observando las normas de buena

práctica clínica. En todos los casos se cumplía la normativa específica para el uso de clozapina. Además, los pacientes con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, que estaban tomando clozapina fuera de indicación, lo hacían por prescripción del psiquiatra responsable del caso tras considerar que se habían agotado otros recursos psicofarmacológicos y cumpliendo los requisitos legales (RD 1015/2009, de 19 de junio). Previamente a la realización del estudio no se realizaba determinación de concentraciones plasmáticas de clozapina de forma sistemática.

Se estudiaron variables sociodemográficas, clínicas, medidas antropométricas, constantes vitales, hemograma y parámetros metabólicos. Se realizó determinación de concentraciones plasmáticas de clozapina y norclozapina (determinación realizada por la mañana en ayunas, sin comer durante la noche ni tomar la dosis de clozapina del desayuno). La exploración psicopatológica abarcó las siguientes áreas: sintomatología psicótica mediante la escala PANNS⁴; cognición mediante la escala SCIP⁵; funcionalidad mediante la escala PSP⁶; síntomas depresivos mediante la escala Phq-9⁷.

La descripción de las variables categóricas se realizó a través de sus frecuencias y porcentajes, mientras que en el caso de las variables continuas se utilizaron las medias y desviaciones estándar (DE). La comparación de diferencias entre grupos se realizó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en aquellos casos en los que se encontró algún grupo de tamaño inferior a 5. En el caso de variables continuas, para comparar diferencias de medias entre los grupos se empleó el test t de Student para 2 muestras independientes o el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de 3 o más grupos. Para determinar la relación entre 2 variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de significación estadística utilizado es $\leq 5\%$.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 39 sujetos. De los 49 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo tratados con clozapina en el Servicio en el momento del estudio, 10 no pudieron ser incluidos por los siguientes motivos: 5 por negativa a firmar el consentimiento informado, 4 porque su situación psicopatológica impedía la realización de los procedimientos y uno por presentar patología física grave ajena al tratamiento antipsicótico.

Los pacientes tenían entre 20 y 61 años, con una edad media de 43,8 años (DE=8,9). El 84,6% eran hombres. Treinta y tres pacientes (84,6%) tenían diagnóstico de esquizofrenia y 6 (15,4%) de trastorno esquizoafectivo. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad era de 16,8 años (DE=7,2). El 59% llevaban más de 5 años en tratamiento con clozapina y en ningún caso las dosis se habían modificado en los 6 meses previos al estudio.

Solo el 15% de los pacientes se encontraban en normopeso (IMC < 25) y 19 (48,7%) presentaban obesidad (IMC ≥ 30). Diecisiete pacientes (43,6%) cumplían criterios de síndrome metabólico⁸. El 59% eran fumadores, con un consumo medio de 20,6 cigarrillos/día (DE=10,1). En cuanto a la situación psicopatológica, se observó predominio de sintomatología negativa y síntomas depresivos entre leves y moderados en un 51% de los casos. La muestra presentó un nivel de discapacidad importante, con un 43,6% que precisaban apoyo intensivo para su funcionamiento cotidiano. En la evaluación cognitiva, 4 pacientes (10,3%) presentaban deterioro cognitivo leve y el resto puntuaciones dentro de la normalidad según los criterios de la escala SCIP.

Las dosis de clozapina prescritas variaron entre 125 y 600 mg/d y las concentraciones plasmáticas entre 37 y 1.071 ng/ml. En la [tabla 1](#) se exponen las dosis de clozapina y las concentraciones plasmáticas de clozapina y norclozapina

desagregados por sexo. Los hombres recibían dosis de clozapina significativamente mayores que las mujeres, tanto en dosis absolutas como en dosis/kg. Las concentraciones plasmáticas de clozapina y norclozapina también fueron más altas en hombres, aunque sin alcanzar la significación estadística. Las diferencias de concentraciones plasmáticas entre sexos disminuyeron al ajustarlas por dosis y por peso.

En cuanto a las variables clínicas y psicopatológicas, no se observaron asociaciones significativas entre las concentraciones plasmáticas de clozapina y las variables clínicas estudiadas, salvo en el caso de la presión arterial sistólica y de las conductas disruptivas. Ambas variables presentaron una correlación negativa significativa con las concentraciones plasmáticas.

No se encontraron diferencias en los valores promedio del cociente concentraciones plasmáticas/(dosis/kg) en función del sexo, ni correlación de los mismos con la edad. Se encontró que, a igualdad de dosis/kg, los no fumadores tenían concentraciones plasmáticas de clozapina significativamente más altas que los fumadores. También se encontró que, a igualdad de dosis/kg, las concentraciones plasmáticas de clozapina se incrementaban al aumentar el IMC y disminuían al aumentar el número de cigarrillos consumidos en fumadores ([tabla 2](#)).

Discusión

En el presente trabajo se estudiaron las características sociodemográficas y clínicas de un grupo de 39 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo tratados con clozapina y se buscaron las posibles asociaciones de estas variables con las dosis y concentraciones plasmáticas de clozapina. Entre las debilidades del trabajo cabe reseñar

Tabla 1 Dosis de clozapina y concentraciones plasmáticas de clozapina y norclozapina desagregados por sexos

	Sexo	n	Media	DE	Valor p
Dosis clozapina (mg)	Hombre	33	303,0	127,4	0,044
	Mujer	6	212,5	80,2	
	Total	39	289,1	124,9	
Dosis clozapina por kg de peso	Hombre	33	3,6	1,8	0,012
	Mujer	6	2,4	0,7	
	Total	39	3,4	1,8	
Concentraciones plasmáticas de clozapina (ng/ml)	Hombre	33	428,1	285,4	0,108
	Mujer	6	261,5	195,2	
	Total	39	402,5	278,1	
Concentraciones plasmáticas de norclozapina (ng/ml)	Hombre	33	201,0	140,7	0,089
	Mujer	6	97,5	70,8	
	Total	39	185,1	136,9	
Concentraciones plasmáticas de clozapina/dosis	Hombre	33	1,4	0,9	0,753
	Mujer	6	1,3	1,0	
	Total	39	1,4	0,9	
Concentraciones plasmáticas clozapina/(dosis/kg)	Hombre	33	133,1	94,2	0,769
	Mujer	6	120,9	86,5	
	Total	39	131,3	92,1	
Cociente clozapina/norclozapina (cociente metabólico)	Hombre	33	2,2	0,6	0,16
	Mujer	6	2,6	0,6	
	Total	39	2,2	0,6	

Tabla 2 Valores estadísticamente significativos en la comparación del promedio de concentraciones plasmáticas de clozapina/(dosis*kg) en función del sexo y consumo de tabaco, y correlación de la misma variable con variables clínicas, edad, índice de masa corporal (IMC) y cantidad de cigarrillos fumados

Comparación del promedio de concentraciones plasmáticas/(dosis*kg) con		n	Media	DE	Valor p
Sexo	Hombres	33	133,1	94,2	0,131
	Mujeres	4	173,7	36,4	
Consumo tabaco	No fumadores	16	174,4	104,1	0,028
	Fumadores	21	109,4	68,3	
Correlación entre concentraciones plasmáticas/(dosis*kg) con		Coeficiente de correlación de Pearson			
PA sistólica	−0,364				0,023
Conductas disruptivas (PSP)	−0,331				0,039
Edad	−0,08				0,961
IMC	0,362				0,024
Cantidad de cigarrillos (fumadores)	−0,428				0,050

el tamaño de la muestra y el predominio de varones en la misma.

Las características de la muestra son las esperables en función de los estudios previos con grupos de pacientes con esquizofrenia resistente: la mayoría son hombres, presentan tasas elevadas de síndrome metabólico⁹ y de consumo de tabaco¹⁰ y predomina la sintomatología negativa. Llama la atención la elevada frecuencia de síntomas depresivos, sobre todo teniendo en cuenta que el 25% de los pacientes estaban tomando antidepresivos.

Si se considera que, salvo excepciones justificadas, las concentraciones plasmáticas de clozapina deberían estar entre 250 y 350 ng/ml¹¹, solo 7 pacientes (20%) se encontraban dentro del intervalo considerado terapéutico; la mayoría (45,7%) tenían concentraciones plasmáticas superiores a 350 ng/ml.

La influencia negativa del consumo de tabaco en la biodisponibilidad de la clozapina entra dentro de lo previsible, ya que la nicotina induce la actividad del citocromo P450 (CYP) 1A2 y CYP2B6¹², enzimas que influyen en el metabolismo de la clozapina, por lo que el consumo de 7-12 cigarrillos al día podría ser suficiente para causar la inducción máxima de clozapina y hacer que la dosis de clozapina necesaria para alcanzar una determinada concentración plasmática aumentase en un 50%¹³. La situación fue contraria en el caso del IMC, que correlaciona positivamente con las concentraciones plasmáticas de clozapina¹⁴. La presencia de sobrepeso no debiera disuadir al clínico de considerar el tratamiento con clozapina¹⁵, pero debe tenerse en cuenta de cara a la dosificación.

Existen estudios previos que encuentran diferencias de sexo en el metabolismo y aclaramiento de la clozapina¹⁶, que producirían diferencias en el cociente metabólico (clozapina/norclozapina). En el presente trabajo la diferencia no alcanza la significación estadística, aunque el dato debe valorarse con cautela por el escaso número de mujeres en la muestra.

En conclusión, la variabilidad de la dosis de clozapina y la situación física, psicopatológica y funcional de los pacientes ponen de manifiesto la importancia de la monitorización de concentraciones plasmáticas para el ajuste de las dosis de clozapina, con el fin de evitar posibles efectos adversos

como la sedación, la hipotensión o el síndrome metabólico o minimizar situaciones clínicas no deseables (síntomas negativos secundarios o deterioro en la funcionalidad), ya que la situación clínica de los pacientes no parece ser un indicador válido para sospechar que los pacientes presentan concentraciones plasmáticas que están fuera del intervalo terapéutico. También se revela importante el control del efecto del consumo de tabaco y del peso para la optimización de la biodisponibilidad del fármaco.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Meltzer HY, Stockmeier CA. In vivo occupancy of dopamine receptors by antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:588-9.
2. Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: Analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:36-40.

3. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: Norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: Data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit*. 2010;32:438-47.
4. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
5. Pino O, Guílera G, Gómez J, Rojo JE, Vellejo J, Purdon SE. [A brief scale to assess cognitive impairment in psychiatric patients]. *Psicothema*. 2006;18:447-52.
6. García-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bascaran MT, Guzmán-Quilo C, Bobes J, et al. Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2011;4:9-18.
7. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: The PHQ primary care study Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 1999;282:1737-44.
8. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
9. Franch Pato CM, Molina Rodríguez V, Franch Valverde JI. Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos. Posibilidad de predicción y control. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2017;10:38-44.
10. García-Portilla MP, Bobes J. Programas de cesación tabáquica para personas con esquizofrenia: una necesidad urgente no cubierta. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2016 Oct;9:181-4.
11. Freudenreich O, McEvoy JP. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. In: UpToDate: Topic 14772 Version 140. 2017.
12. Washio I, Maeda M, Sugiura C, Shiga R, Yoshida M, Nonen S, et al. Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2011;39:1-3.
13. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:1049-53.
14. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: A predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:70-8.
15. Pons i Villanueva A, Romero A, Goti J, Fernandez-Egea E, Undurraga J, Carne X, et al. ¿Debería considerarse la obesidad un factor limitante para el tratamiento con clozapina? *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2013;6:75-9.
16. Anderson SG, Livingston M, Couchman L, Smith DJ, Connolly M, Miller J, et al. Sex differences in plasma clozapine and norclozapine concentrations in clinical practice and in relation to body mass index and plasma glucose concentrations: A retrospective survey. *Ann Gen Psychiatry*. 2015;14:39.