

# Monitoreo de las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes con esquizofrenia

Araceli Salazar-Pereyra<sup>1</sup>, Irma Susana Rojas Tomé<sup>1</sup>, Jesús Ramírez-Bermúdez<sup>3</sup>,  
Rafael Castro-Román<sup>4</sup>, Nelly Norma Castro-Torres<sup>1</sup>, Helgi Jung-Cook<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

**Objetivos:** determinar niveles plasmáticos de clozapina en pacientes mexicanos e investigar su relación con dosis, peso corporal, edad, género y el hábito de fumar; así como, establecer la posible interacción con valproato y fluoxetina. **Material y métodos:** se determinaron las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de clozapina en 36 pacientes, empleando un método por cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de luz ultravioleta. **Resultados:** la concentración plasmática fue en promedio de  $397 \pm 260$  ng/mL. Debido a la gran variabilidad interindividual, no fue posible correlacionar la dosis diaria de clozapina con los niveles plasmáticos. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas del fármaco con relación a edad o peso; sin embargo, se detectó ligera tendencia debido al género y el hábito de fumar. Se observó una diferencia significativa en los niveles plasmáticos en pacientes bajo monoterapia de clozapina y los tratados simultáneamente con fluoxetina, mientras que los pacientes bajo tratamiento concomitante con valproato no presentaron un incremento en los niveles plasmáticos del agente neuroléptico. Los efectos colaterales más comunes fueron sialorrea y somnolencia.

**Palabras clave:** clozapina, fluoxetina, valproato, niveles plasmáticos.

---

## Monitoring of plasma clozapine concentrations in patients with schizophrenia

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine the plasma levels of clozapine in mexican patients, and its possible relationship to dose, body weight, age, gender, smoking habits as well to establish the possible interaction with valproate and fluoxetine. **Methods:** steady state plasma concentrations of clozapine were evaluated in 36 patients under treatment with clozapine. Drug plasma concentrations were measured by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. **Results:** the mean plasma level of clozapine was  $397 \pm 260$  ng/mL. Due to a considerable interindividual variation, daily doses do not correlate with levels of clozapine. No significant differences were found in plasma levels due to age and weight; however a slight trend in plasma levels due to gender and smoking habit was observed. A significant difference on plasma levels was observed between patients under monotherapy versus patients with simultaneous treatment with fluoxetine; in contrast patients under valproate treatment did not show an increase in clozapine plasma levels. The most common side effects were sialorrhea and somnolence.

**Key words:** clozapine, fluoxetine, valproate, plasma levels.

---

**L**a clozapina es el fármaco de elección para el tratamiento de esquizofrenia refractaria y otros trastornos psicóticos crónicos, debido a que produce menos efectos adversos extrapiramidales (EPS) que los neurolépticos

convencionales<sup>1</sup>. Sin embargo, debido a que sus efectos colaterales pueden ser graves en algunos casos (agranulocitosis en el 1% de los pacientes), el uso de este fármaco está indicado únicamente en pacientes esquizofrénicos

resistentes a los neurolepticos clásicos, siendo necesario su monitoreo hematológico regular<sup>2,3</sup>.

Diversos estudios farmacocinéticos previos han demostrado que existe amplia variabilidad intra e interindividual en niveles plasmáticos de clozapina; por lo que se ha sugerido que la evaluación de las concentraciones plasmáticas de este fármaco podría ser de gran utilidad en el manejo clínico de los pacientes tratados<sup>4,5</sup>. Por otra parte, dos fármacos que se utilizan concomitantemente con la clozapina son: el antidepresivo fluoxetina, el cual se administra para tratar síndromes psicóticos afectivos, y anticonvulsivantes como el valproato se indican para evitar episodios epilépticos relacionados con la administración de dosis elevadas de clozapina<sup>6</sup>. Cabe destacar que no existe información relacionada con el monitoreo terapéutico de este fármaco en la población hispana. Objetivo: determinar niveles plasmáticos de clozapina en pacientes mexicanos y su posible relación con dosis, peso corporal, edad, género y hábito de fumar; así como, establecer la posible interacción con valproato y fluoxetina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética. Se incluyeron 36 pacientes (26 hombres y 10 mujeres) bajo tratamiento con clozapina o que recién hubieran iniciado el tratamiento con este fármaco. Todos los pacientes fueron diagnosticados con esquizofrenia o desórdenes afectivos mayores con características psicóticas, de acuerdo al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV). La edad promedio fue de  $36 \pm 10$  años, con un peso promedio de  $72 \pm 13$  kg. Diez pacientes (ocho hombres y dos mujeres) eran fumadores que consumían más de cinco cigarros al día. Todos los pacientes fueron tratados previamente con fármacos neurolepticos convencionales, sin resultados satisfactorios o con EPS indeseables. Los pacientes recibieron la dosis de clozapina de acuerdo a la indicación clínica para el tratamiento agudo o mantenimiento, dando su consentimiento informado para participar en este estudio.

La dosis de clozapina se administró por vía oral y se mantuvo constante; por lo menos durante dos semanas antes de la toma de muestra para asegurar que las concentraciones plasmáticas se encontraran en el estado estacionario. La dosis individual para cada paciente osciló entre 50 y 600 mg dependiendo de requerimientos clínicos. A 23 de los pacientes (16 hombres y 7 mujeres), sólo se les trató con clozapina, mientras que a los restantes se les administraron concomitantemente otros medicamentos (valproato de magnesio y SSRI-fluoxetina).

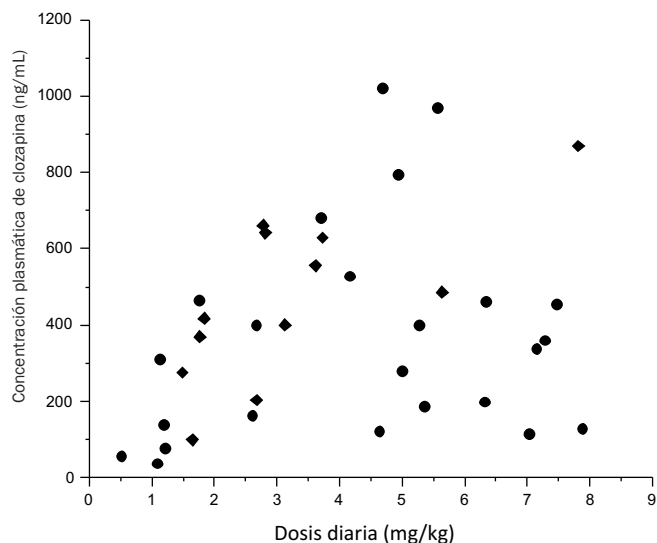
Las muestras de sangre (5 mL) se tomaron a las 12 hs ( $\pm 2$ ) después de la última dosis de clozapina. El plasma se separó y se almacenó a  $-20^\circ\text{C}$  hasta su análisis por CLAR.

Los niveles plasmáticos de clozapina fueron determinados de acuerdo al método por cromatografía de líquidos de alta resolución descrito por Chung et al<sup>7</sup>, modificando la longitud de onda para la detección a 230 nm. El método fue lineal en un intervalo de 15.6 a 1000 ng/mL. El recobro promedio fue de 90.3 % y variación intra e inter día fue de 6.7 y 7.9%, respectivamente. El límite de cuantificación fue de 16 ng/mL.

La comparación de las concentraciones de clozapina en los grupos de estudio se llevó a cabo mediante un análisis de correlación no paramétrico de Spearman ( $r_s$ ) y una prueba *t* de student, con un nivel de significancia  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

La dosis promedio diaria de clozapina administrada fue de  $270 \pm 143$  mg (intervalo 50 a 600 mg/día). Al ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal, el intervalo osciló entre 0.51 – 7.87 mg/día/kg. La figura 1 muestra los niveles en el estado estacionario de los pacientes en estudio. La concentración plasmática promedio de clozapina en el



**Figura 1.** Relación entre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de clozapina y la dosis diaria ajustada al peso en 36 pacientes.

Recibido: 13 agosto 2010. Aceptado: 23 agosto 2010.

<sup>1</sup>Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F. <sup>2</sup>Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F. <sup>3</sup>Departamento de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F. <sup>4</sup>Hospital Psiquiátrico Dr. Samuel Ramírez Moreno, México, D.F. Correspondencia: Helgi Jung-Cook. Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: helgijung@yahoo.com.mx

estado estacionario fue de  $397 \pm 260$  ng/mL (intervalo 38 – 1022 ng/mL). No se encontró una correlación lineal entre los niveles del fármaco y relación dosis/peso corporal ( $r = 0.319$ ,  $p = 0.058$ ).

Para comparar los niveles plasmáticos de clozapina con edad, peso y el género, las interacciones con otros fármacos con el hábito de fumar; los pacientes se dividieron en dos grupos por intervalo de edad (de 19 a 36 años y de 37 años en adelante) y por peso corporal (de 54 a 76 kg y de 77 a 98 kg). En la tabla 1 se muestran los resultados de los efectos de las distintas variables sobre los niveles plasmáticos y, de acuerdo al análisis estadístico, puede concluirse que no existen diferencias significativas entre los grupos, ni por edad ni por peso corporal ( $p > 0.05$ ).

**Tabla 1.** Efecto de la edad, peso corporal, género, hábito de fumar y fármacos concomitantes sobre los niveles de clozapina en pacientes mexicanos.

|                        | n (%)   | Dosis <sup>a</sup><br>(mg/day) | Clozapina <sup>a</sup><br>(ng/ml) |
|------------------------|---------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 19-36 años             | 12 (48) | 285 ± 147                      | 378 ± 198                         |
| 37-60 años             | 13 (52) | 219 ± 133                      | 327 ± 287                         |
| 54-                    | 14 (56) | 251 ± 117                      | 372 ± 262                         |
| 77-                    | 11 (44) | 250 ± 173                      | 325 ± 231                         |
| Mujeres                | 9 (36)  | 192 ± 103                      | 419 ± 193                         |
| Hombres                | 16 (64) | 284 ± 151                      | 318 ± 270                         |
| No fumadores           | 18 (72) | 226 ± 123                      | 384 ± 261                         |
| Fumadores              | 7 (28)  | 314 ± 175                      | 268 ± 188                         |
| Monoterapia            | 25 (69) | 251 ± 141                      | 352 ± 245                         |
| Politerapia-valproato  | 5 (14)  | 320 ± 130                      | 342 ± 248                         |
| Politerapia-fluoxetina | 6 (17)  | 308 ± 168                      | 633 ± 271 <sup>b</sup>            |

a. Promedio ± DE

b. Prueba t-student:  $P = 0.017$

Al analizar los niveles plasmáticos de clozapina de acuerdo al género, se encontró que las mujeres alcanzaron concentraciones mayores que los hombres (410 vs 318 ng/mL), aunque las mujeres requirieron de dosis menores (192 vs 284 mg/día). Debido a que el tamaño de la muestra de mujeres fue pequeño, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; sin embargo, fue posible observar que los niveles de clozapina en las mujeres fueron, en general 29% mayores que en el grupo de hombres.

Al estudiar las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes fumadores, con las encontradas en los no fumadores, se encontró que en los primeros fueron 30% menores que en estos últimos (268 vs 384 ng/mL), aunque los fumadores tomaron dosis mayores (314 vs 226 mg/día). Sin embargo, esta diferencia no tuvo significancia estadística.

Con relación al efecto de la politerapia, los pacientes tratados con valproato de magnesio mostraron niveles plasmáticos similares a los pacientes bajo monoterapia con clozapina (342 vs 352 ng/mL), por lo que en el presente estudio se observó que el valproato de magnesio tiene un muy pequeño impacto en los niveles de clozapina. En contraste, los pacientes bajo tratamiento con el antidepresivo fluoxetina presentaron niveles mucho más altos (cerca del

80%) que los pacientes que recibieron monoterapia con clozapina (633 vs 352 ng/mL), encontrándose significancia estadística ( $p = 0.017$ ).

No se observaron efectos hematológicos en pacientes durante el tratamiento con clozapina, pero los principales efectos adversos que se registraron fueron sialorrea (89%), somnolencia (56%), constipación (33%) y aumento de peso (28%). La presencia de estos efectos no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con el antipsicótico. Cabe mencionar que en esta investigación se encontró un mayor porcentaje de pacientes con sialorrea que el que se ha reportado en otros estudios (43 a 80%); sin embargo, los efectos adversos no estuvieron asociados significativamente con la dosis ni con los niveles plasmáticos de clozapina.

## DISCUSIÓN

En este estudio, al igual que en investigaciones previas, se encontró una gran variabilidad en los niveles plasmáticos de clozapina, lo cual podría estar relacionado con las variaciones interindividuales de la actividad de la proteína CYP1A2, que es la enzima principal que metaboliza a este fármaco. De hecho, esta variabilidad es la razón principal por la cual se determinan los niveles plasmáticos de clozapina en Europa y en Estados Unidos de Norteamérica, a fin de obtener concentraciones adecuadas que permitan una respuesta terapéutica satisfactoria.

Estudios previos relacionados con el impacto potencial de edad, género y hábito de fumar sobre la disposición de clozapina, aún son controversiales. En este estudio se encontró que la edad y el peso corporal; en apariencia no modifican la concentración de clozapina. Estos resultados son congruentes con el estudio realizado por Lane et al<sup>8</sup>. En contraste Haring et al<sup>4,9</sup>, analizando una población mayor ( $n = 148$ ), encuentra en que sí existe una correlación entre edad y peso corporal; así como, los niveles de clozapina.

Al analizar la influencia del género sobre la concentración plasmática, se encontró que en el grupo de mujeres los niveles son mayores (cerca de 29%); no obstante, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Las variaciones debidas al género podrían deberse a factores tales como balance hormonal, composición corporal y actividad de algunas enzimas. Existen informes en los que se plantea que las mujeres podrían tener una actividad baja de la enzima CYP1A2 y en consecuencia, niveles mayores de clozapina. Asimismo; se ha observado que las mujeres con esquizofrenia requieren dosis menores de neurolepticos y, por lo tanto, presentan una respuesta en un tiempo menor cuando son tratadas con medicamentos antipsicóticos<sup>10,11</sup>.

El efecto del hábito de fumar sobre los niveles plasmáticos de clozapina también es controversial. Haring et al<sup>4,9</sup> reportaron que los niveles disminuyen en pacientes

fumadores, mientras que Hasegawa et al<sup>12</sup> no encontraron diferencias en fumadores con respecto a los no fumadores. Aunque en este estudio se observó que los niveles plasmáticos de clozapina tienden a disminuir ligeramente en el grupo de fumadores, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes no fumadores.

Por último, al comparar la concentración plasmática de clozapina en pacientes tratados concomitantemente con valproato de magnesio con el grupo bajo monoterapia con clozapina, no se observaron diferencias. Sin embargo, se encontró que los pacientes tratados simultáneamente con fluoxetina presentan concentraciones mayores de clozapina. Existen numerosos estudios en que se ha establecido el efecto de la fluoxetina sobre otros fármacos, el cual se debe a que interfiere con los mecanismos oxidativos enzimáticos en hígado o con la unión a proteínas<sup>13,14</sup>. Con base en estos antecedentes, la administración conjunta de clozapina y fluoxetina, podría representar una ventaja terapéutica para pacientes, al permitir reducir la dosis y, por lo tanto, el costo del tratamiento con el agente antipsicótico.

## CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación muestran que el peso, edad y el uso concomitante del valproato tienen un impacto menor en los niveles plasmáticos de clozapina, mientras que el género, hábito de fumar y tratamiento simultáneo con fluoxetina sí modifican la concentración plasmática. En este estudio, la relación entre la concentración plasmática promedio – dosis fue de 1.40 (ng/mL) / (mg/día), la cual es mayor que los encontrados en otros estudios realizados en Estados Unidos de Norteamérica, Italia y Dinamarca (0.95, 1.25 y 1.28 (ng/mL) / (mg/día), respectivamente)<sup>15-17</sup>. Estos resultados sugieren que la velocidad para metabolizar la clozapina es menor en pacientes mexicanos. Sin embargo, es necesario llevar a cabo otros estudios poblacionales para confirmar esta hipótesis. La gran variabilidad observada en este estudio indica que el monitoreo de los niveles plasmáticos podría constituir una herramienta útil en el manejo clínico de la clozapina.

## REFERENCIAS

- Baldessarini R, Frankenburg F. Clozapine a novel antipsychotic agent. *N Eng J Med* 1991; 324:746-54.
- Robinson DS. Clozapine agranulocytosis: mechanism of drug toxicity. *Primary Psychiatry* 2006; 13:27-9.
- Aymard N, Viala A, Baldacci C, Smagghe PO, Vacheron MN, Caroli F. Pharmacoclinical strategy in neuroleptic resistant schizophrenic patients treated by clozapine: clinical evolution, concentration of plasma and red blood cell clozapine and desmethylclozapine, whole blood serotonin and tryptophan. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1999; 23:25-41.
- Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker W, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behavior, sex and age. *Psychopharmacology* 1989; 99:S38-S40.
- Freeman D, Oyewumi K. Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:93-100.
- Centorrino F, Baldessarini R, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, et al. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry* 1994; 151:123-5.
- Chung MC, Lin SK, Chang WH. Determination of clozapine and desmethylclozapine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr* 1993; 613:168-73.
- Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann M. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:36-40.
- Haring C, Fleischhacker W, Schett P. Influence of patient-related variables on clozapine levels. *Am J Psychiatry* 1990;147:1471-75.
- Szymansky S, Lieberman J, Pollack S, Kane JM, Safferman A, Munne R, et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1996;39:249-54.
- Fabrazzo M, Esposito G, Fusco R, Maj M. Effect of duration on plasma levels of clozapine and N-desmethylclozapine in men and women. *Psychopharmacology* 1996, 124:197-200.
- Hasegawa M, Gutierrez R, Way L, Meltzer H. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:383-90.
- Ciraulo D, Shader R. Fluoxetine drug-drug interactions: I: Antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:48-50.
- Goff D, Baldessarini R. Drug interactions with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:57-67.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Flood JG. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical finding during treatment of chronically psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:119-25.
- Olesen O, Thomsen K, Jensen P, Rosenberg R, Wulff, CH, Rasmussen NA, et al. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology* 1995; 117:371-8.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E. Relationship between plasma concentrations of clozapine and nortoclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 2000; 148:83-9.