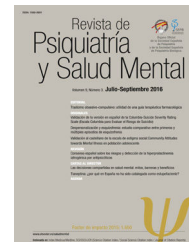




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL BREVE

Variación intraindividual en los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina en la práctica clínica



Maria Concepcion Turrion^a, Jesus Perez^{a,b,c}, Miguel Bernardo^{d,e,f,g}
y Emilio Fernandez-Egea^{a,b,h,*}

^a Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido

^b Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

^c Norwich Medical School, University of East Anglia (UEA), Norwich, Reino Unido

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España

^e Unidad Esquizofrenia Barcelona Clinic, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, España

^f Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^g University of Barcelona, España

^h Behavioural and Clinical Neuroscience Institute, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

Recibido el 7 de febrero de 2018; aceptado el 11 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 21 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Seguimiento terapéutico de fármacos;
Clozapina;
Niveles plasmáticos;
Norclozapina

Resumen

Introducción: Los niveles plasmáticos de clozapina son útiles para monitorizar el cumplimiento farmacológico, pero también para evaluar y prevenir los efectos secundarios. Recientemente, se ha propuesto realizar controles plasmáticos a todos los pacientes para prevenir recaídas. A pesar de ello, también se ha documentado una alta variabilidad intraindividual, aunque los estudios tienen algunas limitaciones.

Métodos: Aquí analizamos las diferencias entre 2 determinaciones de niveles plasmáticos con al menos un año de diferencias en un subgrupo de 28 pacientes (82% hombres, media de edad = 47,9 años) con diagnósticos de psicosis no afectiva y en remisión clínica con dosis de clozapina y niveles de tabaquismo estable.

Resultados: Encontramos un incremento no significativo de los niveles de clozapina (0,30 mg/l [DE = 0,14] vs. 0,32 [DE = 0,17]; $t = -0,858$, $p = 0,40$) y un descenso significativo de la norclozapina (0,27 [DE = 0,11] vs. 0,22 [DE = 0,10]; $t = 3,27$; $p = 0,003$). Calculamos el coeficiente de variación absoluto (CV) entre la primera y segunda determinación. El CV del 20% en los niveles de clozapina y norclozapina se encontró en el 46 y el 57% de los casos, respectivamente, mientras que el CV 50% se obtuvo en el 20,7 y el 13,8%. Discutimos las causas potenciales de CV tan altos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ef280@cam.ac.uk (E. Fernandez-Egea).

KEYWORDS

Therapeutic drug monitoring;
Clozapine;
Plasma levels;
Norclozapine

Conclusiones: Nuestro estudio encontró una alta variación intraindividual incluso en un subgrupo de pacientes especialmente estables, lo que sugiere que la monitorización rutinaria sería adecuada para detectar cambios significativos de los niveles. Creemos que los clínicos deberían ser cautos a la hora de asumir pobre cumplimiento terapéutico a la hora de explicar cambios de los niveles plasmáticos no acompañados de cambios clínicos.

© 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intra-individual variation of clozapine and norclozapine plasma levels in clinical practice

Abstract

Introduction: Clozapine plasma levels are useful to monitor drug compliance, and also to assess and to prevent some side effects. Recently, routine monitoring to all clozapine-treated patients has been proposed to prevent relapses. However, high intra-individual variability in plasma levels has been reported too, although these studies have some limitations.

Methods: We analysed differences between 2 clozapine plasma levels separated by at least one year in a subgroup of 28 outpatients (82% male, mean age 47.9 years-old) with diagnosis of non-affective psychosis in clinical remission whose clozapine doses and smoking habits remained unchanged.

Results: We found a non-significant increase in clozapine plasma levels [.30 mg/L (SD = .14) vs. .32 (SD = .17); $t = -.858$, $p = .40$] and a significant decrease in norclozapine plasma levels [.27 (SD = .11) vs. .22 (SD = .10); $t = 3.27$; $p = .003$]. Absolute coefficient of variation (CV) between first and second assessment were calculated. Forty-six and fifty-seven percent of cases had CV 20% in clozapine and norclozapine, respectively. CV of 50% was seen in 20.7% and 13.8% of clozapine and norclozapine test respectively. We discussed potential causes of such high CV.

Conclusions: Our study suggest high intra-individual variation even in a subgroup of very stable patients, which suggest that routine monitoring of these levels may be indicated in order to detect significant plasma variations. We think that clinicians should act with caution in case of a sudden decrease in plasma level. In the absence of obvious symptom severity variation, sources of intra-individual fluctuations might be considered first, before assuming poor compliance.

© 2019 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La clozapina es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente¹. Su metabolismo está influido por la edad, el sexo, el hábito de fumar y la interacción farmacológica con otros medicamentos. Su eficacia se ha establecido por encima de 0,35 mg/ml² y el control de los niveles plasmáticos se ha recomendado exclusivamente para evaluar el cumplimiento^{1,3}. En la práctica, también se solicita para prevenir efectos secundarios graves dependientes de la dosis, como estreñimiento, sedación o incluso convulsiones epilépticas, o para ajustar la dosis después de los cambios en los hábitos de fumar^{2,4}. Recientemente, se ha propuesto la monitorización rutinaria a todos los pacientes tratados con clozapina⁵, ya que las reducciones del 20% en los niveles plasmáticos de clozapina podrían predecir la recaída⁶ y la hospitalización⁷. Varios estudios encontraron que la variabilidad intraindividual en los niveles plasmáticos de clozapina puede oscilar entre el 10 y el 70%⁸⁻¹¹. Sin embargo, estos estudios no consideraron las principales variables que podrían haber afectado a estos niveles, como los cambios en el hábito de fumar o la adherencia.

A continuación, intentamos comprender si los niveles plasmáticos cambian en el grupo de pacientes estables. Analizamos las diferencias intraindividuales entre los niveles plasmáticos de clozapina separados por al menos un año en pacientes con diagnóstico de psicosis no afectiva en remisión clínica a largo plazo, cuyas dosis de clozapina y los hábitos de fumar permanecieron sin cambios utilizando una gran cohorte de pacientes tratados con clozapina. Planteamos la hipótesis de que, en esta población clínica específica, los niveles plasmáticos de clozapina intraindividuales no diferirían significativamente entre ambas evaluaciones.

Sujetos y métodos**Diseño del estudio**

Este es un estudio retrospectivo de un solo centro, de una cohorte de pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina en Cambridgeshire y Peterborough NHS Foundation Trust, la entidad responsable en esta zona del Reino Unido. El estudio utilizó los registros clínicos electrónicos de 233 casos desde septiembre del 2012 hasta diciembre del 2017,

que están incorporados en una base de datos éticamente aprobada con fines de investigación y clínicos (13/EE/0121).

Evaluaciones clínicas y escalas incluidas en los registros electrónicos

Todos los casos fueron revisados por el mismo psiquiatra (EFE) al menos una vez al año e incluyeron un historial psiquiátrico completo, un examen del estado mental, una lista de medicamentos psiquiátricos y no psiquiátricos, hábito de fumar (número de cigarrillos o equivalente por día), hábitos de utilización de fármacos ilegales, una evaluación exhaustiva de los efectos secundarios relacionados con la clozapina y la salud física en general, entre otros. Las evaluaciones clínicas de rutina utilizan una batería de cuestionarios¹² que incluyen la Clinical Global Impression para la Esquizofrenia (CGI-S)¹³, que mide la gravedad de los dominios de síntomas cognitivos positivos, negativos, depresivos, así como una puntuación general, todos ellos desde 1 (sin síntomas) a 7 (extremadamente severo).

Criterios de inclusión y exclusión para la muestra de estudio

Incluimos a pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: 1) en clozapina desde al menos 2010; 2) al menos 2 evaluaciones de niveles plasmáticos separadas durante al menos un año; si estaban disponibles más de 2 niveles plasmáticos, se incluyeron el más antiguo y el más reciente; 3) no más de ± 25 mg de cambio en la dosis de clozapina prescrita entre ambas evaluaciones; 4) ausencia de síntomas psicóticos agudos durante el seguimiento según la CGI-S para los síntomas positivos (puntuación < 3), y 5) ningún cambio en los hábitos de fumar, basado en el número de cigarrillos reportados por el paciente por día.

Niveles plasmáticos de clozapina

Según el protocolo interno en nuestra clínica de la clozapina, los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina se han evaluado de forma rutinaria al menos cada 3 años, a menos que sea clínicamente necesario. Los niveles de plasma (mg/l) se midieron en el Departamento de Toxicología del King's College Hospital, Londres, Reino Unido.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS v25.0 (IBM Corp) para Mac, con un nivel de significación de 0,05 de 2 colas. Se evaluaron 2 variables principales: los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina. Como se describe en la sección de resultados, exploramos los cambios a nivel de grupo usando la prueba t pareada, pero también los cambios a nivel individual.

Para este último, calculamos el coeficiente de variación (CV) de la clozapina y la norclozapina entre la línea de base (t1) y la última evaluación (t2). Se describió la prevalencia de casos con variaciones absolutas por encima del 20% (CV20), el 30% (CV30) y el 50% (CV50). Comparamos el grado de cambio de las 3 variables de resultado entre t1 y

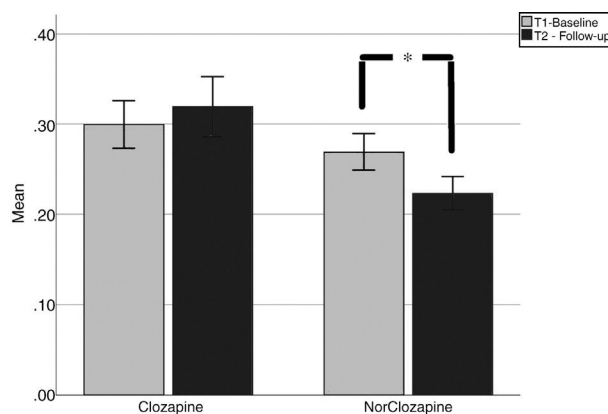


Figura 1 Niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina (mg/l) comparando antes (en gris) y después (en negro). Se muestran medias y error estándar.

t2, utilizando la prueba pareada o de la chi al cuadrado cuando sea necesario, como se describe a continuación. Finalmente, también exploramos si los niveles de t2 podrían predecirse con los niveles de t1 utilizando el análisis de regresión múltiple, usando t2.clozapina como variable independiente y género, edad (en años), diferencia de tiempo entre t1-t2 (en días), hábito de fumar, t1.clozapina y dosis como predictores. Los mismos modelos fueron desarrollados para norclozapina.

Resultados

Solo 28 de los 233 casos (12%) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Todos tenían un diagnóstico primario de psicosis no afectiva. Veintitrés eran varones (82,1%), con una edad media de 47,9 (DE = 12,2). La dosis media de tratamiento fue de 305,4 mg/día (SD = 143) y 8 (el 29%) era fumadores. El tiempo promedio entre t1 y t2 fue de 1.092 días (DE = 363; rango 476-1.854).

Análisis de grupo

Como se ve en la [figura 1](#), en comparación con la línea de base, encontramos un aumento no significativo en los niveles plasmáticos de clozapina (0,30 [DE = 0,14] frente a 0,32 [DE = 0,17]; $t = -0,858$, $p = 0,40$) y una disminución significativa en los niveles plasmáticos de norclozapina (0,27 [DE = 0,11] vs. 0,22 [DE = 0,10]; $t = 3,27$; $p = 0,003$).

Análisis individuales

La [tabla 1](#) muestra el porcentaje de sujetos con CV20, CV30 y CV50 en las 2 medidas de los niveles de clozapina y norclozapina. El 52% de los pacientes experimentó al menos un 20% de variación en los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina entre ambas pruebas. Hubo un número significativamente mayor de pacientes con CV50 en clozapina que con norclozapina, mientras que no se observaron diferencias significativas en aquellos con menor variación (CV20 y CV30). La diferencia de tiempo entre las pruebas no se correlacionó con el cambio neto en clozapina ($r = -0,23$; $p = 0,27$) o norclozapina ($r = 0,08$; $p = 0,71$).

Tabla 1 Comparación de los porcentajes de sujetos con variaciones de los coeficientes de clozapina y clozapina superiores al 20, el 30 y el 50%

	Clozapina	Norclozapina	Estadístico ^a	Significación
Variación >20%	46,4%	57,1%	$\chi^2 = 0,108$	0,743
Variación >30%	25,0%	39,3%	$\chi^2 = 1,248$	0,264
Variación >50%	17,9%	14,3%	$\chi^2 = 10,388$	0,001

^a Chi al cuadrado de Pearson con significación a ambos lados.

El modelo de regresión para predecir el nivel de T2_clozapina fue significativo ($R^2 = 0,64$; $F = 7,7$; $p < 0,001$) mostrando solo el nivel de t1_clozapina como predictor significativo ($p < 0,001$), pero no para el sexo, la edad, el hábito de fumar o t1-t2.tiempo transcurrido (todas $p > 0,25$). Para el nivel t2_norclozapina, el modelo fue significativo ($R^2 = 0,60$; $F = 6,7$; $p = 0,001$). Solo la T1_norclozapina fue un predictor significativo ($p < 0,001$), pero no para el sexo, la edad, el hábito de fumar o la brecha de tiempo t1-t2 (todas $p > 0,32$).

Todos los análisis se volvieron a hacer, excluyendo los 6 casos con un cambio de medicación de 25 mg (que se consideró clínicamente insignificante) e informaron exactamente los mismos resultados. Los análisis se pueden encontrar en el material complementario

Discusión

Contrariamente a nuestra hipótesis, encontramos una disminución significativa en los niveles plasmáticos de norclozapina y una alta variabilidad intraindividual. La mitad de los pacientes presentaron al menos un 20% de variación entre las pruebas separadas por un año o más. Estos hallazgos no pueden atribuirse a los cambios en las dosis, los hábitos de fumar o la adherencia a los medicamentos. La disminución en el nivel de norclozapina es particularmente significativa ya que este metabolito tiene una vida media de 22,5 h, aproximadamente 8 h más que la de clozapina¹⁴, y, por lo tanto, su concentración plasmática puede verse menos afectada que la de clozapina por las diferencias en los tiempos de extracción de sangre o las omisiones de dosis anecdóticas. El valor medio de la clozapina fue inferior a la recomendación del umbral terapéutico, pero esto es común en pacientes altamente estables, como en nuestra muestra.

Nuestros resultados de alta variación intraindividual replican el trabajo anterior^{7,9-11}, con la diferencia de que nuestra muestra fue clínicamente estable y sin cambios en el hábito de fumar. La alta variación intraindividual encontrada en los niveles de clozapina puede deberse a una amplia variedad de razones, ya que varias sustancias son los inductores CYP1A2 y CYP2C19, la vía metabólica del hígado para la clozapina. La lista incluye medicamentos psiquiátricos (p. ej., antidepresivos, anticonvulsivos) y medicamentos no psiquiátricos (p. ej., antibióticos), pero también se usan sustancias no médicas de uso común, como la cafeína, el tabaquismo o incluso el pomelo⁵. Además, los niveles plasmáticos de clozapina también pueden verse afectados por el tabaquismo pasivo¹⁵ durante infecciones menores¹⁰ por la carga farmacológica total o incluso la acción a largo plazo

de la clozapina y la inhibición sobre CYP2D6. Es importante destacar que en la práctica clínica es probable que el especialista que prescribe ignore la mayoría de estos factores, ya que pueden ocurrir fuera de la consulta y fuera del control del médico. Dicho esto, ninguno de los pacientes incluidos en nuestra muestra estuvo expuesto a inhibidores de la clozapina clínicamente relevantes como la fluvoxamina, el ciprofloxacino (y los antibióticos relacionados), los anticonceptivos orales, ni a los inductores principales de la clozapina, como la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina o la rifampicina.

La falta de evidencias y la rentabilidad poco clara son los principales argumentos que impiden la monitorización rutinaria de los niveles de clozapina en la práctica clínica. Sin embargo, nuestro estudio y otros¹¹ muestran que las variaciones en el nivel de plasma a lo largo del tiempo pueden ser notables y estar sujetas a variables muy difíciles de controlar. Cabe destacar que nuestro análisis solo incluyó el subgrupo de pacientes con mayor estabilidad (~ 12% del total de casos), por lo que la implicación es que ~ 88% de los casos han experimentado cambios significativos en la dosis, el hábito de fumar o el estado mental, por no mencionar la concomitante medicación concurrente. Es razonable suponer que si se encuentra una variación significativa en los pacientes más estables, se encontrará una variación aún mayor en el resto de los pacientes. De acuerdo con las recomendaciones recientes⁵, nuestros datos sugieren que la monitorización de rutina de estos niveles, al menos una vez al año y probablemente con mayor frecuencia, puede estar indicado para detectar variaciones significativas en el plasma. Aunque adicionalmente también se debe recomendar la concienciación y la psicoeducación adicionales sobre los factores que pueden afectar los niveles plasmáticos, la lista de interacciones y los factores potenciales es tan vasta que la opción más factible es la monitorización regular.

Nuestros resultados deben entenderse a la luz de las siguientes limitaciones. Primero, no pudimos determinar la adherencia a la medicación. Sin embargo, nuestra muestra estaba en remisión psicótica por un largo periodo, por lo tanto, se podría argumentar que cumplían con la medicación según lo prescrito. En segundo lugar, el uso de otros medicamentos no era un criterio de exclusión, ya que nuestro objetivo era imitar la práctica clínica habitual. En cualquier caso, los potentes inductores de citocromo son bien conocidos, pero también existe una amplia gama de inductores/inhibidores moderados y débiles, que son muy difíciles de controlar en la práctica. En tercer lugar, podría argumentarse que la inclusión de pacientes cuya dosis de clozapina varió mínimamente (± 25 mg) aún podría haber afectado nuestros resultados. Sin embargo, solo 6 pacientes

tuvieron el cambio de dosis dentro de ese rango y un subanálisis que excluyó a este grupo proporcionó resultados similares (consulte el material complementario).

Finalmente, en nuestro estudio, excluimos los casos con cambios en el estado mental, por lo que no podemos descartar un umbral para predecir la recaída como lo proponen otros^{5,7}. Sin embargo, nuestros hallazgos sugieren que las fluctuaciones en el nivel plasmático intraindividual pueden no estar siempre relacionadas con la adherencia al tratamiento, pero es probable que sean causadas por los interminables factores que afectan el metabolismo de la clozapina en la práctica clínica. Por lo tanto, estos niveles deben medirse de manera rutinaria, ya que las variaciones repentinas pueden provocar recaídas o problemas de tolerabilidad y seguridad.

Financiación

El Dr. Fernández-Egea recibió el apoyo del premio NARSAD Joven investigador 2009 y la financiación interna de CPFT / NIHR-CRN que respaldó la base de datos. El profesor Bernardo es financiado por el Ministerio de Ciencia y Educación, el Ministerio de Economía y Competitividad de España, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), del Gobierno de Cataluña, la Secretaría de Universidades y el Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441), de la Fundación Grupo Europeo para la Investigación en Esquizofrenia (EGRIS), y del 7.º Programa Marco de la Unión Europea.

Conflicto de intereses

La Sra. Turrion no tiene ningún conflicto de interés para revelar. El profesor Pérez ha recibido honorarios por presentaciones académicas de Eli Lilly, Janssen-Cilag, AstraZeneca, Lundbeck, Otsuka y Bristol-Myers Squibb. También ha participado en paneles asesores para Eli Lilly, Lundbeck, Otsuka y Roche. El profesor Bernardo ha recibido honorarios para consultores y becas de investigación de ABBiotics, Adamed, Ferrer, Forum Pharmaceuticals, Gedeon, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier. El Dr. Fernández-Egea ha recibido honorarios de consultores de Recordati y Angelini.

Agradecimientos

A los pacientes y a Tomas Fernández-Bruna, por su ayuda en la preparación de la [figura 1](#).

Bibliografía

- NICE guidelines: Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management (CG178). 2014:1-55.
- Iglesias García C, Iglesias Alonso A, Bobes J. Concentrations in plasma clozapine levels in schizophrenic and schizoaffective patients. *Rev Psiquiatr Salud.* 2017;10:192-6.
 - Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association Press. 2nd ed. 2010:1-562004.
 - Couchman L, Bowskill SVJ, Handley S, Patel MX, Flanagan RJ. Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged < 18 years: Data from a therapeutic drug monitoring service, 1994-2010. *Early Interv Psychia.* 2012;7:122-30.
 - Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:1-02, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1600991>, e1.
 - Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: A five-year prospective study. *J Clin Psychopharm.* 2001;21:305-10.
 - Stieffenhöfer V, Saglam H, Schmidtman I, Silver H, Hiemke C, Konrad A. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry.* 2011;44:55-9.
 - Cooper TB. Clozapine plasma level monitoring: Current status. *Psychiat Quart.* 1996;67:297-311.
 - Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW. Long-term pharmacokinetics of clozapine. *Brit J Psychiat.* 1998;173:341-4.
 - Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophr Res.* 2005;72(2-3):131-5.
 - Lee J, Bies R, Takeuchi H, Fervaha G, Bhaloo A, Powell V, et al. Quantifying intraindividual variations in plasma clozapine levels: A population pharmacokinetic approach. *J Clin Psychiat.* 2016;77:681-7.
 - Fernandez-Egea E, Worbe Y, Bernardo M, Robbins TW. Distinct risk factors for obsessions and compulsions in chronic schizophrenia. *Psychol Medicine.* 2018.
 - Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003:16-23.
 - 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 Psychiat.* 1999;60:36-40.
 - Grubisha M, Wilson J, Gopalan P, Azzam P. Suspected secondhand smoke and clozapine toxicity. *Psychosomatics.* 2015;56:707-9.