

# Correlación de las concentraciones plasmáticas de clozapina con el síndrome metabólico\*

Originales  
breves

## Resumen

La clozapina ha demostrado ser el antipsicótico más efectivo para la esquizofrenia resistente, pero también está vinculada con un mayor riesgo de producir alteraciones metabólicas en los pacientes. Se realizó un estudio prospectivo de pacientes de la Policlínica del Hospital Vilardebó donde se correlacionaron las siguientes variables: dosis diaria de clozapina, concentración plasmática de clozapina y su principal metabolito norclozapina a predosis, cociente metabólico clozapina/norclozapina, sexo, edad, estatus fumador, duración del tratamiento con clozapina, marca comercial de clozapina utilizada, comedición con ácido valproico, comedición con antipsicóticos, comedición con litio y consumo de café en relación con el síndrome metabólico (definido por la Asociación Latinoamericana de Diabetes). La única covariable significativa como dependiente del síndrome metabólico fue la concentración plasmática en valle de clozapina. El modelo que se encontró para dicha explicación es el siguiente:  $P(SM) = \text{Exp}(-1.69 + 0.00358 * CZP) / ((1 + \text{Exp}(-1.69 + 0.00358 * CZP)))$ . A mayores concentraciones de clozapina el riesgo de síndrome metabólico aumenta. Esto puede tener implicancias en la clínica, ya que a pacientes con altas concentraciones de clozapina se deberían buscar estrategias para disminuir el impacto metabólico que pueda existir.

## Palabras clave

Clozapina  
Síndrome metabólico

## Summary

Clozapine (CZP) has proven to be the most effective antipsychotic for resistant schizophrenia but it is also linked to a greater risk of metabolic changes. A prospective study was carried out with outpatients at Hospital Vilardebó with a correlation between Metabolic Syndrome (as defined by ALAD with the following variables: CZP daily dose, CZP and its main metabolite norclozapine pre-dose serum levels, CZP/norCZP metabolic quotient, sex, age, smoking, length of CZP treatment, CZP brand, treatment with valproic acid, antipsychosis and lithium and caffeine use). The only significant correlation was trough CZP serum level. The following model explained the correlation:  $P(SM) = \text{Exp}(-1.69 + 0.00358 * CZP) / ((1 + \text{Exp}(-1.69 + 0.00358 * CZP)))$ . Higher levels of CZP increase the risk of metabolic syndrome. This has clinical implications, as strategies for reducing metabolic impact should be planned for patients with high CZP serum levels.

## Keywords

Clozapine  
Metabolic syndrome

## Autores

### Ismael Olmos

Químico farmacéutico. Estudiante de posgrado de Facultad de Química, Udelar. Jefe del Depto. de Farmacia del Hospital Vilardebó.

### Manuel Ibarra

Químico farmacéutico. Doctor en Química. Prof. Adj. del Departamento de Ciencias Farmacéuticas (Cienfar), Facultad de Química, Udelar.

### Adriana Dominzaín

Médica diabetóloga e internista, Hospital Vilardebó.

### Carina Ricciardi

Médica psiquiatra. Hospital Vilardebó. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar.

### Patricia Labraga

Médica psiquiatra. Hospital Vilardebó. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar.

### Marta Vázquez

Química farmacéutica. Doctora en Química. Profesora directora del Departamento de Ciencias Farmacéuticas (Cienfar), Facultad de Química, Udelar. Encargada de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas, Udelar.

Correspondencia:  
iolmos@fq.edu.uy

\* Trabajo ganador del premio de la Sociedad de Psiquiatría del Uruguay presentado en formato póster en el X Congreso de Psiquiatría.

## Introducción

La clozapina (CZP) ha demostrado ser el antipsicótico más efectivo para la esquizofrenia resistente, pero también está vinculada con un mayor riesgo de producir alteraciones metabólicas en los pacientes.<sup>1</sup> Algunos datos internacionales sitúan esta prevalencia entre 11 a 64 %.<sup>2</sup> En este estudio se intenta conocer si existe alguna correlación entre diferentes variables y el síndrome metabólico (SM).

## Objetivo

Determinar si existe una correlación entre el SM y las concentraciones plasmáticas de CZP en una población de pacientes esquizofrénicos del Hospital Vilardebó (HV).

## Método

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal de una población de pacientes esquizofrénicos de la Policlínica del HV. La población inicial fueron 98 pacientes de la Policlínica del HV, con dos cortes, uno en 2013 y el otro en 2015.

El total de datos recolectados completos fue de 138, ya que algunos pacientes presentaron mediciones con separación de dos años. Para definir el síndrome metabólico se utilizaron los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) (tabla 1).<sup>3</sup>

Se realizó un análisis poblacional para explicar la probabilidad de síndrome metabólico de acuerdo con un modelo de regresión logística mediante el software NONMEM 7.4 (ICONplc. Ltda., Estados Unidos), hallando los estimadores de máxima verosimilitud. Distintas variables fueron evaluadas como variables explicatorias para dicha probabilidad, entre ellas: dosis diaria de CZP, concentración plasmática de CZP y su principal metabolito noreclozapina (NCZP) a predosis, cociente metabólico [CZP]/[NCZP], sexo, edad, estatus fumador, duración del tratamiento con CZP, marca comercial de CZP utilizada, comedición con ácido valproico, comedición con antipsicóticos, comedición con litio y consumo de café. Como criterio para la inclusión de covariables se utilizó el análisis de la *deviance* y descriptores gráficos.

Tabla 1 | Criterios de ALAD para SM

<p><b>Perímetro de cintura <math>\geq 94</math> cm en hombres y <math>\geq 88</math> cm en mujeres y dos de los siguientes criterios:</b></p>	<p>Triglicéridos <math>&gt; 150</math> mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico)</p>	<p>PAS <math>\geq 130</math> mm Hg y/o PAD <math>\geq 85</math> mm Hg o en tratamiento antihipertensivo</p>
	<p>HDL <math>&lt; 40</math>mg/dL en hombres o <math>&lt; 50</math> mg/dl en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL)</p>	<p>Glucemia anormal Ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes</p>

Tabla 2 | Descripción de la población con algunas de las variables. Años 2013 y 2015

	SM (2013)	No SM (2013)	SM (2015)	No SM (2015)
<b>N</b>	29	35	35	39
<b>Edad</b>	39 (27-52)	39 (20-57)	39 (25-55)	40 (22-68)
<b>Sexo (M/F)</b>	23/6	26/9	31/4	27/12
<b>Dosis CZP (mg/día)*</b>	386,2 (122,4)	370,7 (89,2)	362,1 (102,3)	351,7 (109,0)
<b>[CZP] (ng/mL)*</b>	576,8 (338,9)	335,9 (182,4)	499,0 (320,5)	316,0 (186,3)
<b>[NCZP] (ng/mL)*</b>	297,7 (152,2)	311,0 (200,0)	311,6 (229,3)	228,4 (122,9)
<b>Marca clozapina</b>	Leponex®	Leponex®	Luverina®	Luverina®

\* Media y desviación estándar.

## Resultados

Según los datos poblacionales que se muestran en la tabla 2, el 46 % de los pacientes incluidos en el estudio presentó el diagnóstico de SM.

Finalmente, la única covariable significativa para explicar la probabilidad de síndrome metabólico [P(SM)] fue la concentración plasmática de CZP a predosis ([CZP],  $p < 0.001$ ), de acuerdo con el siguiente modelo:

$$P(SM) = \frac{\text{EXP}(z)}{1 + \text{EXP}(z)}$$

$$\text{Donde } z = B_0 + \beta_1 * [CZP]$$

Resultados expresados como media e intervalo de confianza 95 % (obtenido de manera no paramétrica mediante *bootstrap* con  $N=1000$ )

$$B_0 = -1.69 (-2.7 - -0.938) ; \text{RSE} = 22.2\%$$

$$\beta_1 = 0.00358 (0.00196 - 0.00601); \text{RSE} = 22.1\%$$

El modelo tiene la siguiente función (figura 1):

$$P(SM) = \frac{\text{Exp}(-1.69 + 0.00358 * [CZP])}{(1 + \text{Exp}(-1.69 + 0.00358 * [CZP]))}$$

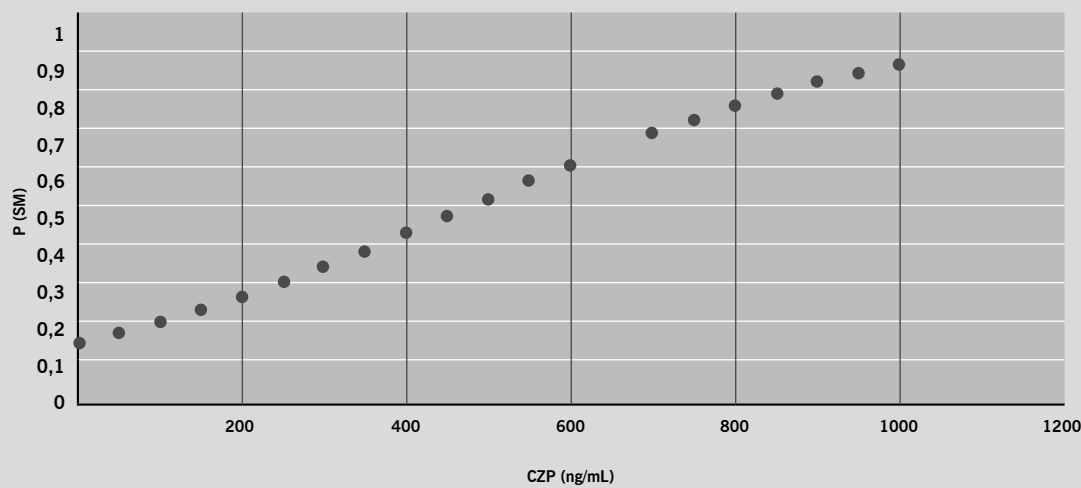
Cálculo del odds ratio:

$$\text{OR de [CZP] = 400 ng/mL relativo a CZP=0; EXP}(b_1 * 400) = 4.2$$

$$\text{OR de [CZP] = 500 ng/mL relativo a CZP=0; EXP}(b_1 * 500) = 6,0$$

$$\text{OR de [CZP] = 600 ng/mL relativo a CZP=0; EXP}(b_1 * 600) = 8.6$$

Figura 1 | P(SM) vs Concentración CZP predosis (ng/mL)



## Discusión y conclusiones

De acuerdo con el modelo desarrollado se encontró una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas de CZP evaluada a predosis con la probabilidad de desarrollar SM. Esto podría tener implicancia en la práctica, ya que altas concentraciones de CZP plasmáticas estarían aumentando el riesgo de presentar alteraciones metabólicas. Sin analizar covariables para toda esta población la probabilidad de SM es de 46 %, similar a los datos internacionales.

Nuestros datos van en concordancia con los planteados por Melkersson *et al.*, donde vinculan las concentraciones plasmáticas de CZP con problemas metabólicos (en su caso, aumento de lípidos, insulina y resistencia a insulina), pero además vinculan las altas concentraciones de CZP con variantes polimórficas de CYP1A2, \*1C y \*1D.<sup>4</sup>

Una de las posibles causantes de los problemas metabólicos de CZP puede ser su interacción con el receptor de serotonina 5HT<sub>2c</sub> y el de histamina H<sub>1</sub> (antagonismo).<sup>5</sup>

Varios autores aconsejan la asociación de metformina o aripiprazol como tratamiento de estas alteraciones metabólicas, así como las restricciones calóricas y el ejercicio físico.<sup>6</sup>

El análisis de estos datos no reveló una influencia significativa de variables previamente reportadas como explicativas de la probabilidad de desarrollar SM, como ser, sexo y tratamiento con ácido valproico.<sup>7</sup> Esta última variable fue trabajada como dicotómica (SÍ/NO), ya que no se contaba con dosificaciones plasmáticas, lo cual reduce la potencia estadística para observar el efecto.

En nuestro estudio encontramos una correlación entre las concentraciones plasmáticas de CZP y el SM. Para profundizar en esta temática sería necesario contar con un grupo control de pacientes con y sin CZP, de manera de estimar precisamente el riesgo de esta exposición. Asimismo sería interesante conocer el polimorfismo de CYP1A2 en esta población.

Consideramos fundamental el trabajo multidisciplinario para abordar este tipo de temática.

## Referencias bibliográficas

1. **Newcomer JW.** Antipsychotic medication: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(suppl 4):8-13.
2. **De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R.** Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009; 8(1):15-22.
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Vol. XVIII, n.º 1, 2010. Disponible en: <<http://www.revistaalad.com/pdfs/100125-44.pdf>>. (Consulta: set. 2017)
4. **Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML.** Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(5):697-704.
5. **Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al.** Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(6):358-363.
6. **Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, Jones PB, Fernandez-Egea E.** A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(9):1353-1365. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.010
7. **Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F.** The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia* 2010; 51(2):268-273. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02206.x