

Relación entre los síntomas de discontinuación y los niveles plasmáticos de clozapina

R. Berecz^{a,b}, A. de la Rubia Martínez^c, M. J. Norberto Gamero^b, J. R. Gutiérrez Casares^d, T. Glaub^a, I. Degrell^a y A. Llerena^{b,c}

^a Department of Psychiatry, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Hungary. ^b Departamento de Farmacología y Psiquiatría, Universidad de Extremadura. ^c Unidad de Investigación y Psicofarmacología Clínica, Hospital Psiquiátrico de Mérida. ^d Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Relationship between clozapine plasma levels and withdrawal symptoms

Resumen

La suspensión del tratamiento con clozapina en un intento de introducir sertindol en un paciente esquizofrénico en tratamiento en los últimos 5 años produjo un cuadro intenso de síntomas somáticos y psíquicos, que desaparecieron por readministración de clozapina. Con el fin de analizar la relación entre los niveles plasmáticos de clozapina y su metabolito principal norclozapina con el cuadro clínico, se desarrolló un método por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados demuestran que la sintomatología coincide con la desaparición de los niveles plasmáticos de clozapina y su metabolito, y la recuperación con el aumento de éstos. Las concentraciones plasmáticas de clozapina encontradas fueron inferiores a las establecidas como necesarias para la acción antipsicótica de clozapina (350 ng/ml), sin embargo con esta concentración (100 ng/ml) los síntomas tanto psíquicos como somáticos desaparecieron. El presente caso documenta la relación entre la sintomatología de discontinuación de clozapina y los niveles plasmáticos del fármaco y su metabolito principal.

Palabras clave: clozapina, farmacocinética, discontinuación.

Summary

Discontinuation of clozapine and an attempt to change his medication to sertindol has led to serious psychotic and somatic symptoms in an schizophrenic patient treated with clozapine for five years, however after readministration of clozapine these symptoms rapidly disappeared. To further analyse the case we have developed an HPLC method for the measurement of plasma levels of clozapine and its main metabolite N-desmethyl clozapine in order to monitor the plasma levels of clozapine and to correlate with the clinical symptoms. The present results confirmed that after discontinuation of clozapine no measurable amount of drug or its main metabolite were present in the plasma of the patient. The correlation between the plasma levels of clozapine and the changes in the clinical state of the patient confirmed that the patient's severe psychotic and somatic symptoms were the result of discontinuation of clozapine treatment. The clozapine plasma concentration of the patient reported here was low (100 ng/ml) compared to the generally accepted plasma levels for antipsychotic action of clozapine (350 ng/ml), however the somatic and psychotic clozapine withdrawal symptoms rapidly and completely disappeared.

Key words: clozapine, pharmacokinetics, withdrawal symptoms.

CORRESPONDENCIA:

A. Llerena.
Facultad de Medicina.
Dpto. de Farmacología y Psiquiatría.
Universidad de Extremadura.
Av. de Elvas, s/n.
06071 Badajoz.
Correo electrónico: allerena@unex.es.

Financiación: Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS01/0699), Junta de Extremadura, Consejería de Educación, Ciencia y Tecnología (IPRI00C36), Hungarian-Spanish Intergovernmental S&T Cooperation programme and from European Union (INCO-Copernicus ERBIC15CT980340).

INTRODUCCIÓN

La discontinuación brusca del tratamiento con clozapina puede dar lugar a la instauración de un cuadro clínico caracterizado por diferentes síntomas, entre los que se incluyen algunos somáticos (molestias gastrointestinales, síntomas extrapiramidales), y síntomas psicóticos tales como ansiedad, e incluso alucinaciones¹. Diferentes autores han sugerido unas concentraciones plasmáticas de clozapina entre 300-350 ng/ml para alcanzar la respuesta terapéutica óptima²⁻⁴, sin embargo se ha postulado que en algunos pacientes los síntomas psicóticos mejoran con bajas concentraciones de clozapina^{5,6}. En pacientes se ha establecido la relación entre la concentración plas-

TABLA 1. Tratamiento farmacológico (mg/día) del paciente esquizofrénico descrito en el texto y correspondiente evaluación con BPRS (*Brief Psychiatry Rating Scale*) los días 8, 16, 23, 30, y niveles plasmáticos (NP) (ng/ml) de clozapina y su metabolito principal N-desmetil clozapina los días 16, 30, 52

	Días					
	1-5	6-11	12-17	18-23	24-30	31-56
Fármacos						
Clozapina	300 → 0	—	—	—	100	100 → 175
Sertindol	—	4	8	12 → 20	20 → 0	—
BPRS		32	59	56	39	
NP clozapina			0		76	100
NP desmetil clozapina			0		56	78

mática de clozapina pero no de N-desmetil clozapina y la respuesta clínica evaluada con la *Brief Psychiatry Rating Scale* (BPRS)⁴. Por lo que sabemos, hasta la fecha no se ha documentado la relación entre los niveles plasmáticos de clozapina y la sintomatología clínica durante la discontinuación del tratamiento. El presente caso clínico tiene como objetivo analizar la relación entre los niveles plasmáticos de clozapina y su metabolito principal y los síntomas de discontinuación de clozapina.

CASO CLÍNICO

Se estudió un paciente diagnosticado de esquizofrenia paranoide ingresado en el servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de Debrecen en Hungría, de 30 años de edad, en tratamiento con clozapina durante 5 años. La suspensión de clozapina, en un intento de sustituirla por sertindol, produjo síntomas psiquiátricos (ansiedad, nerviosismo y alucinaciones auditivas) y somáticos (náuseas, diarrea e intensa sudación). El cuadro evolucionó con aparición de crisis de ansiedad graves (intenso temor a la muerte), deterioro de la capacidad para el autocuidado y

disminución de la atención, entre otros síntomas. La readministración de clozapina hizo desaparecer este cuadro sintomático⁷. El paciente fue evaluado clínicamente con la escala BPRS y *Positive and negative syndrome scale* (PANSS). Se obtuvieron muestras de plasma tras alcanzar la situación de estado de equilibrio con el fin de monitorizar los niveles plasmáticos de clozapina y evaluar su correlación con síntomas clínicos (tabla 1). La determinación de niveles plasmáticos de clozapina y su metabolito N-desmetil clozapina en plasma se realizó en la Universidad de Extremadura según la metodología desarrollada previamente por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)⁸.

Los resultados confirman que tras 11 días de discontinuación de clozapina no se encontró cantidad medible de fármaco o metabolito en el plasma del paciente, coincidiendo con un agravamiento de la sintomatología reflejado en las puntuaciones medias de la escala BPRS (tabla 1). Tras la reintroducción de 100 mg/día de clozapina el nivel plasmático fue de 76 ng/ml, que incrementó posteriormente a 100 ng/ml el día 56 cuando el paciente estaba en tratamiento con una dosis de 175 mg/día (fig. 1). La reintroducción de clozapina supuso la desaparición de los

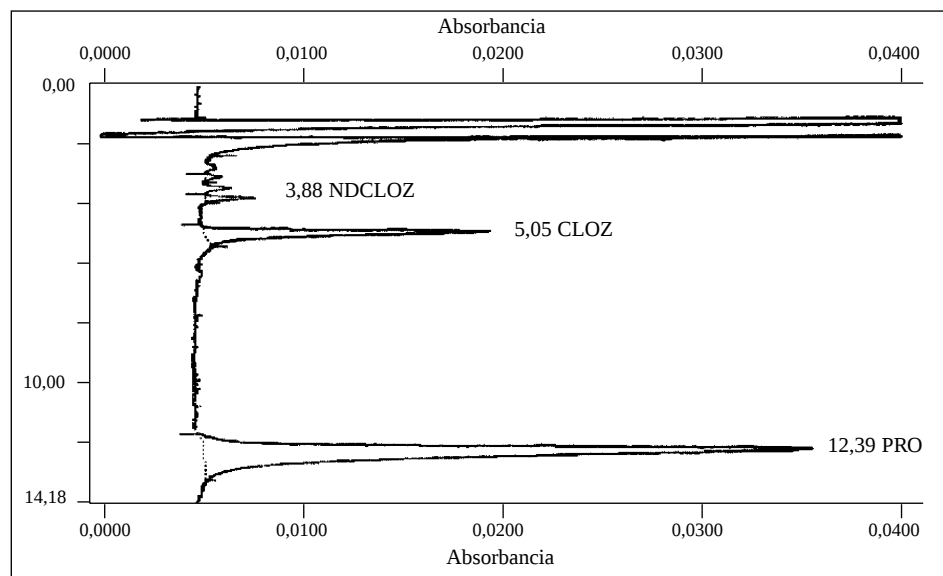


Fig. 1. Cromatograma de un paciente esquizofrénico tratado con 175 mg de clozapina al día según el método descrito³. NDCLOZ: nor-desmetilclozapina; CLOZ: clozapina; PRO: protiptilina, estándar interno.

síntomas. La correlación entre los niveles plasmáticos de clozapina y los cambios en la clínica del paciente confirma que los síntomas de discontinuación eran debidos a la interrupción del tratamiento con clozapina.

La concentración plasmática de 350 ng/ml ha sido propuesta como el nivel entre pacientes respondedores y no respondedores^{2,4}. Las concentraciones plasmáticas de este paciente eran menores a las generalmente aceptadas para valorar la acción antipsicótica de clozapina, sin embargo fueron suficientes para dar lugar a la desaparición de síntomas de discontinuación somáticos y psíquicos.

En el presente caso se ha constatado que las concentraciones plasmáticas de clozapina y su metabolito principal se relacionan con la aparición de sintomatología tras la supresión brusca del tratamiento. La monitorización de niveles plasmáticos es una herramienta útil en el manejo de estos casos, así como para valorar interacciones, respuestas anormales debidas a variabilidad farmacogenética en el metabolismo^{9,10} y el cumplimiento de la terapéutica, hechos de especial trascendencia en pacientes psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldessarini RJ, Gardner DM, Garver DL. Conversions from clozapine to other antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiat* 1995;52:1071-2.
2. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
3. Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Jann MW. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1996;18:200-7.
4. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:83-9.
5. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R, Rapaport MH. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:345-53.
6. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153:1579-84.
7. Berecz R, Glaub T, Kellermann M, de la Rubia A, Llerena A, Degrell I. Clozapine withdrawal symptoms after change to sertindole in a schizophrenic patient. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:42-4.
8. Llerena A, Berecz R, Norberto MJ, de la Rubia A. Determination of clozapine and its N-desmethyl metabolite by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;755:349-54.
9. Llerena A, Kiivet RA. Fixed combinations of neuroleptics with antidepressants: potential risks and estimation of use. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:531-2.
10. Llerena A, Herraiz AG, Cobaleda J, Johansson I, Dahl ML. Debrisoquin and mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotype in patients treated with neuroleptic and antidepressant agents. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:606-11.