



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA  
MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
(INNN) "DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

## MONITOREO DE LA CLOZAPINA Y SU RELACIÓN CON EL EFECTO TERAPÉUTICO

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
**PSIQUIATRÍA**  
PRESENTA:  
**DRA. LILIANA T. GARCÍA MARTÍNEZ**

**ASESORES:**

**Dr. Carlos Campillo Serrano.**

**Dra. Ana Luisa Sosa.**

México, D.F. Septiembre de 2004





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA  
MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
(INNN) "DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"

## MONITOREO DE LA CLOZAPINA Y SU RELACIÓN CON EL EFECTO TERAPÉUTICO

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
**PSIQUIATRÍA**  
PRESENTA:  
**DRA. LILIANA T. GARCÍA MARTÍNEZ**

**ASESORES:**

**Dr. Carlos Campillo Serrano.**

**Dra. Ana Luisa Sosa.**

México, D.F. Septiembre de 2004



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA  
MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA (INNN) "DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"**



**DRA. TERESA CORONA**

Directora de Enseñanza  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIRUGÍA  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**DR. RICARDO COLIN**

Subdirector de Enseñanza  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

**DR. CARLOS CAMPILLO SERRANO**

Subdirector de Psiquiatría  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

**DRA. ANA LUISA SOSA**

Depto. de Conducta y Cognición  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

**DRA. LILIANA T. GARCIA MARTÍNEZ**

Residente de cuarto año de Psiquiatría  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
"Dr. Manuel Velasco Suárez"

## CONTENIDO

---

Resumen .....	Pág. 1
Abstract .....	Pág. 2
Introducción .....	Pág. 3
Antecedentes Científicos .....	Pág. 5
Justificación .....	Pág. 10
Objetivos .....	Pág. 11
Hipótesis .....	Pág. 12
Consideraciones Éticas .....	Pág. 13
Material y Métodos .....	Pág. 14
Resultados .....	Pág. 16
Discusión .....	Pág. 20
Conclusiones .....	Pág. 24
Referencias Bibliográficas .....	Pág. 25
Anexos .....	Pág. 29

## RESUMEN:

### **Título: Monitoreo de la Clozapina y su Relación con el Efecto Terapéutico.**

**Antecedentes:** La clozapina (CZ) fármaco antipsicótico atípico, es ampliamente utilizada para tratar pacientes con esquizofrenia resistente. Tiene una baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, pero puede causar agranulocitosis y crisis convulsivas. El monitoreo es importante. No existe información alguna acerca de los niveles plasmáticos de CZ en población mexicana, ni de la relación niveles plasmáticos–eficacia.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente tratados con CZ, monitorizados por el servicio de psiquiatría del INNN, que dieron consentimiento informado por escrito. Se determinó la cuenta leucocitaria semanalmente el primer mes y cada mes durante el estudio. Se valoraron los efectos terapéuticos (PANSS y BPRS) y secundarios con bases clínicas. Se determinaron los niveles plasmáticos tomando muestras sanguíneas (10-12 hrs. posterior a la última dosis de CZ). La concentración plasmática se correlacionó con género, hábitos de fumar, fármacos concomitantes (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina – ISRS- y valproato –AVP-), eventos adversos y dosis.

**Resultados:** Se incluyeron 33 sujetos, 9 mujeres y 24 hombres, con media de edad de 36 años. La dosis promedio de CZ fue 290 mg/día (rango 50 a 600 mg/día). El promedio de niveles plasmáticos fue 417 ng/ml, 12 sujetos usaban terapia combinada: 5 recibían AVP y 7 ISRS, 8 eran fumadores, 9 pacientes se consideraron que respondieron. Se encontró diferencia entre los niveles plasmáticos de los fumadores y los no-fumadores (278 vs. 461 respectivamente); entre los pacientes que usaban solo CZ y aquellos que usaban un potenciador (355 vs. 525 respectivamente); fueron superiores en pacientes con ISRS (654 +/-308 vs. 355 +/- 261, p =.019). No hubo diferencia en niveles plasmáticos entre los pacientes que tomaban solo CZ (355 +/- 261) y los que usaban además AVP (344 +/- 244). Se encontró diferencia en niveles plasmáticos de pacientes que obtuvieron respuesta (472 +/- 364) y aquellos que no (396 +/- 262). Los pacientes con niveles séricos >500 presentaron una diferencia mayor entre el BPRS basal y final (40%). No se presentaron efectos adversos severos.

**Conclusiones:** Para obtener una respuesta terapéutica efectiva con clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente en la población mexicana se requirieron niveles plasmáticos >500 ng/ml, mismos que fueron bien tolerados.

**Los pacientes en tratamiento coadyuvante con ISRS obtuvieron niveles plasmáticos de clozapina mayores que los pacientes que recibieron monoterapia con clozapina.**

Palabras clave: Clozapina, niveles plasmáticos, monitoreo, efecto terapéutico.

## **ABSTRACT:**

### **Title: Monitoring of Clozapine and it's Relation with Therapeutic effect.**

**Background:** Clozapine (CZ) an atypical antipsychotic drug is widely used to treat patients with resistant schizophrenia. It has a low incidence of extrapyramidal side effects but may cause agranulocytosis and seizures. Monitoring is important. There is no information about plasma levels of CZ in mexican population, neither of the relation plasma levels–efficacy.

**Methods:** We recruited patients with resistant schizophrenia treated with CZ, being monitored by psychiatry service at the INNN, who gave written informed consent. White cell counts were determined weekly the first month and monthly during the study period. Clinical response was assessed using PANSS and BPRS and side effects on clinical bases. The plasma levels were measured by blood samples (taken 10-12 hrs. posterior to the last dose of CZ). Plasma concentration correlated with gender, smoking, concomitant therapy (selective serotonin reuptake inhibitors –SSRIs- and valproic acid -VPA), side effects and dosage.

**Results:** We included 33 subjects, 9 female and 24 male, with a mean age of 36 years. Mean dosage of CZ was 290 mg/día (range 50 to 600 mg/día). Mean plasma levels was 417 ng/ml, 12 subjects used concomitant therapy: 5 received VPA and 7 SSRIs, 8 were smokers, 9 patients were considered as responders. We found difference among smokers and non-smokers plasma levels (278 vs. 461 respectively); among patients who used only CZ and those who used a promotor (355 vs. 525 respectively); plasma levels were higher in patients who received SSRIs comparing with those who did not (654 +/-308 vs. 355 +/- 261, p = .019). There was no difference on plasma levels among patients who received CZ only (355 +/- 261) and those who used additionally VPA (344 +/- 244). We found difference on plasma levels between patients considered responders (472 +/- 364) and those who did not respond (396 +/-262). Patientes with plasma levels >500 presented with a higher difference among base line and final BPRS score (40%). There were no severe side effects.

**Conclusions:** In order to obtain an effective therapeutic response with clozapine in mexican population with resistant schizophrenia plasma levels >500 ng/ml were required, those levels though were well tolerated.

**The patients who received SSRIs as concomitant therapy got higher clozapine plasma levels than those patients who received clozapine alone.**

Key words: Clozapine, plasma levels, monitoring, therapeutic effect.

# **MONITOREO DE LA CLOZAPINA Y SU RELACIÓN CON EL EFECTO TERAPÉUTICO.**

## **Introducción.**

La esquizofrenia es un padecimiento crónico del pensamiento, caracterizado por un deterioro en la capacidad de la persona para reconocer la realidad, afecta sus respuestas emocionales, su juicio y capacidad de comunicación, donde los síntomas como las alucinaciones y las ideas delirantes son comunes (1,2,4,28,38).

La experiencia clínica ha mostrado que entre un 10 y un 30% de los pacientes con esquizofrenia no responden a los fármacos antipsicóticos típicos como la clorpromacina y el haloperidol y que éstos fármacos provocan con frecuencia efectos secundarios extrapiramidales no deseados como parkinsonismo, distonía y acatisia. Cifras no oficiales calcularon que para 1988 existían aproximadamente un millón de pacientes con esquizofrenia, de ellos 100 000 a 300 000 no presentaron respuesta a antipsicóticos típicos y que entre 20 000 y 90 000 presentaron efectos secundarios extrapiramidales severos que ameritaron cambio del esquema terapéutico. Ambos tipos de pacientes contribuyen al importante grupo de pacientes con esquizofrenia denominados resistentes a tratamiento (1,2,8,9,16).

La clozapina, fármaco sintetizado en el año de 1960, es un fármaco antipsicótico atípico con un bajo riesgo de efectos secundarios extrapiramidales; las acciones farmacológicas significativas de la clozapina se deben no solo a su antagonismo de los receptores dopaminérgicos, sino también de los receptores serotoninérgicos tipo 2A (5-HT<sub>2A</sub>), por lo que sus efectos sobre los sistemas mediados por dopamina difieren de aquellos que presentan los fármacos antipsicóticos clásicos. Ésta evidencia indica que la clozapina es más activa a nivel de receptores límbicos que sobre los estriatales, lo cual explica la ausencia de los efectos extrapiramidales de éste fármaco (1,2,3,4,5).

La clozapina tiene capacidad para reducir los síntomas negativos de los trastornos psicóticos (retramiento, afecto aplanado, anhedonia, catatonia), así como los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, agitación), hecho

demostrado hace dos décadas por Kane y colaboradores (16) y Meltzer y colaboradores (40), y más recientemente por diversos autores (14,27,28,32).

Recientemente se ha reportado incluso mejoría en el desempeño cognitivo de los pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina (31), lo cual ha hecho que se utilice en una gama más amplia de pacientes (desordenes del humor, desorden de personalidad y desorden por abuso de sustancias), incluidos aquellos que no responden a los antipsicóticos típicos -definida la **"resistencia a tratamiento" cuando se han obtenido escasos beneficios de dos agentes antipsicóticos previos a dosis adecuadas por tiempo adecuado** – se considera adecuada una dosis de 50 a 150 mg de clorpromacina o su equivalente de otro antipsicótico y un período de tratamiento de 5 a 6 semanas (1,4,5,27,28,38,42).

Por otro lado, existen reportes del efecto a largo plazo que demuestran superioridad de la clozapina, comparada a los antipsicóticos típicos en pacientes sometidos a manejos prolongados –más de 10 años- (18,25,39).

De los tratamientos farmacológicos para la esquizofrenia y con base en resultados de diferentes estudios se ha sugerido que **la clozapina es el tratamiento de elección para los pacientes con esquizofrenia resistente a neurolépticos** (1,9,10,16,20,21,23,25,26,27,37,38).

Los principales inconvenientes de la clozapina son los efectos tóxicos característicos que se presentan con su uso y que incluyen leucopenia y agranulocitosis -y la necesidad de controlar exhaustivamente su posible aparición- al igual que un riesgo relativamente alto de convulsiones -aparentemente dependiente de la dosis- (18,19,39) y la presencia de hipotensión ortostática.

Otro inconveniente adicional es el costo, cuando se compara con los antipsicóticos típicos.

## **Antecedentes Científicos.**

A pesar de que existen reportes indicando que el tratamiento con clozapina mejora el estado del paciente y reduce la readmisión hospitalaria de aquellos pacientes con resistencia al tratamiento con otros antipsicóticos tradicionales (1,19,20,25,26,27,41), a la fecha no se han establecido la dosis ni los niveles plasmáticos óptimos para el tratamiento de ésta enfermedad y hasta hace poco tiempo se tenía el problema de que su uso se basaba exclusivamente en la respuesta clínica, es decir, no existía ningún método para la determinación de los niveles plasmáticos. Recientemente se han descrito técnicas bien elaboradas para la determinación de los niveles plasmáticos de clozapina (3,7,8,10,12).

La importancia clínica de la clozapina, derivada del éxito obtenido en el manejo de los pacientes con esquizofrenia resistente a neurolepticos ha ampliado su campo de acción para incluir pacientes con depresión, manía, abuso de sustancias y ha estimulado la investigación farmacocinética in vitro e in vivo, la cual al momento es limitada. Se sabe que éste fármaco se absorbe completamente a través del tracto gastrointestinal y que se metaboliza extensamente, por lo que su biodisponibilidad absoluta es de un 50 a 60%. Su principal vía metabólica es por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y probablemente también por el CYP3A4 de la mucosa gástrica. Después de una dosis única, la vida media es más corta -8 horas- que en dosis múltiple -14 a 17 horas- (1,2,3,4,5).

Diferentes estudios han mostrado que existe una gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos (4,8,10). Jerling y col. encontraron que las concentraciones de clozapina variaron en un 300% en pacientes bajo tratamiento de dosis de 12.5 a 800 mg. En dosis fijas de 400 mg/día, los niveles variaron de 84 a 1088 ng/ml, aunque esta variabilidad disminuye si tomamos en cuenta el ajuste de la dosis de acuerdo con

mg/kg/dosis (8,9,10). La gran variabilidad interindividual se debe a su extenso metabolismo. Debido a esta gran variabilidad, la vida media de eliminación varía de 6 a 33 horas con una media de 12 horas. La depuración varía de 6 a 30 ml/kg (2,5,10).

Posterior a la aplicación de la determinación de los niveles séricos algunos estudios sugieren que los niveles efectivos son mayores a 350 ng/ml, mientras que los efectos adversos se presentan cuando las concentraciones se encuentran por arriba de 1000 ng/ml, sin embargo ésta información es aun controversial (1,2,6,8,9,10,16,17,21,22,23, 23,24,39,40) (ver Tabla 1).

Referencia (autores, año)	No. Sujetos	Criterios (escala BPRS, PANSS, CGI)	Dosis (mg/d)	Niveles (ng/ml)	% buena respuesta
Kane et al. 1985	256	Reducción de 20% o más en BPRS.  CGI de 3 o menor.  BPRS menor de 35 al final	600	<b>320</b>	30%
Polvsen et al 1985	216	Reducción de 20 % o más en BPRS	300	<b>420</b>	51%
Kuha et al 1986	108	Reducción de 20% o más en BPRS	300-600	<b>320</b>	33%
Meltzer et al 1989	51	Reducción de 20% o más en BPRS	300-600	<b>350</b>	60%
Owen et al 1989	ND	Reducción de 20% o más en BPRS	200-400	<b>350</b>	50%
Perry et al 1991	29	Reducción de 20% o más en BPRS	400	<b>&lt;350</b> <b>&gt;350</b>	37% 64%
Naber et al 1992	480	Reducción de 20% o más en BPRS	200-600	<b>280</b>	57%
Picar et al 1992	21	Reducción de 20% o más en BPRS	520	<b>439</b>	38%
Potkin et al	58	Reducción de 20% o más	400	<b>420</b>	60%

1994		en BPRS			
Miller et al 1994	29	Reducción de 20% o más en BPRS	532	>350	38%
Lieberman et al 1994	ND	Reducción de 20% o más en BPRS	400	>450	50%
Ciapparelli et al 2000	91	Reducción de 50% en BPRS	240	>420	57%

ND = no disponible.

**Tabla 1.** Registro de la literatura encontrada en relación con niveles plasmáticos-eficacia de clozapina.

Así mismo, la gran variabilidad interindividual en los niveles séricos con dosis fijas, crea la necesidad de emplear el monitoreo terapéutico del fármaco con el fin de ajustar la dosis.

Alrededor de la mitad de los pacientes responden al tratamiento con clozapina y muestran mejoría de su condición psicopatológica en un período de 4 a 12 semanas, la otra mitad de los pacientes que responden no lo hacen sino hasta después de 6 o hasta 12 meses por lo que no debe suspenderse de manera temprana el fármaco, sino existen efectos secundarios importantes que así lo requieran (1,5,9,22).

La aplicación amplia de la clozapina y los inconvenientes que ésta implica requieren de:

- 1.- El uso óptimo en los pacientes a los que se les administra.
- 2.- En ocasiones la utilización de otros agentes neurotrópicos con la clozapina, que incluyen antidepresivos y anticonvulsivos.

El uso de más de un agente psicotrópico no es solo difícil de evitar sino que frecuentemente es el camino más efectivo para tratar desordenes psiquiátricos crónicos resistentes (15). La necesidad de utilizar múltiples agentes en los pacientes es particularmente evidente en los pacientes con esquizofrenia resistente a neurolépticos, por lo tanto la importancia de las interacciones fármaco-fármaco en éste tipo de

pacientes es tal, que en las últimas décadas se han dedicado a su estudio numerosos trabajos (10,11,12,13,14,15,32,33).

Dos de los agentes usados con clozapina son fluoxetina y ácido valproico (valproato), el primero como un antidepresivo generalmente bien tolerado y el segundo como anticonvulsivo o estabilizador del humor (10). Se ha determinado que el uso adyuvante de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) mejora los síntomas positivos y negativos en los pacientes con esquizofrenia crónica, por lo que la estrategia de usar de manera conjunta un ISRS y clozapina puede ser efectiva, aunque al agregar fluoxetina a la clozapina los niveles de clozapina se incrementan, observando que las posibilidades de presentar niveles séricos mayores de 1000 ng/ml se incrementan dos a diez veces, por lo que dicha asociación debe ser usada con precaución y monitorizando los niveles plasmáticos de clozapina (10,11,12,13,14,15,27,32,33,34,35). La clozapina interactúa con otros agentes en los humanos; disminución de las concentraciones circulantes está asociada al tabaquismo -aunque esto parece ser cierto solo para los hombres- (9) o tratamiento con fenitoina (1,2,9,10) e incrementos están asociados con la cimetidina, **fluoxetina**, y fluvoxamina (1,2,8,9,10,13), mientras que el **valproato** parece tener menores efectos (8,9,10,11,13). Centorrino y colaboradores encontraron que había un incremento sustancial en los niveles séricos de clozapina durante el cotratamiento con fluoxetina (60 a 76% mayor que los sujetos control), al igual que un efecto similar pero más pequeño (6%) del valproato. Este efecto de la fluoxetina ocurre con algunos fármacos e involucra interferencia con mecanismos oxidativos enzimáticos en el hígado y quizás algún desplazamiento de la unión a proteínas. Incrementos en los niveles de clozapina por el valproato fueron menores; similares incrementos en niveles de anticonvulsivos se han observado durante la coadministración de valproato (10,11,12,13,14,15,32,33,34,35).

El género parece mostrar influencia en las concentraciones plasmáticas de la clozapina, se ha reportado que las mujeres tienen concentraciones plasmáticas de clozapina mayores que los hombres (9), igualmente los hábitos hacia el tabaco parecen afectar el metabolismo de la misma, encontrando menores niveles plasmáticos en los pacientes con tabaquismo (9,10).

La supresión del tratamiento con clozapina, o el cambio por otro antipsicótico atípico no ha demostrado beneficios adicionales, e incluso se ha notado que los pacientes presentan recaídas, con síntomas severos y de difícil control que en ocasiones requieren dosis mayores a las previamente utilizadas (27,26,29,30).

### **JUSTIFICACIÓN:**

**En nuestro país no se había desarrollado la técnica adecuada para la determinación de los niveles séricos de la clozapina, por lo que a la fecha, no existe información alguna acerca de los niveles séricos de clozapina en población mexicana (ya sea en su uso aislado o cuando se asocia a otros fármacos como fluoxetina o valproato), ni de la relación niveles plasmáticos–eficacia.**

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo general:**

**Implementar en el INNN el monitoreo terapéutico de clozapina en pacientes con esquizofrenia refractarios a fármacos clásicos.**

### **Objetivos específicos:**

- Determinar los niveles plasmáticos de clozapina en la población mexicana de pacientes sometidos a ésta terapia monitorizados en el INNN y su comparación con los resultados obtenidos en otras poblaciones (otros países).
- **Establecer la relación entre la dosis administrada, los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica.**
- Comparar los resultados del intervalo terapéutico (rangos de niveles plasmáticos reportados en pacientes con respuesta) reportados en la literatura con los obtenidos en el presente estudio.
- Determinar si la terapia adyuvante con valproato o ISRS afectan los niveles plasmáticos de la clozapina y la respuesta terapéutica.

- Desarrollar un modelo para el ajuste de regímenes de dosificación de este fármaco antipsicótico atípico.

**Hipótesis:**

El monitoreo de la clozapina permite mejorar la respuesta terapéutica de pacientes con esquizofrenia refractaria a fármacos convencionales, así como disminuir la posibilidad de efectos adversos severos.

La administración concomitante de clozapina e ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, etc) o valproato afecta de manera positiva los síntomas negativos de la esquizofrenia e incrementa los niveles plasmáticos de la clozapina y disminuye la dosis requerida de clozapina para obtener su efecto terapéutico.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

El diseño del presente estudio se desarrollo de acuerdo con los **Principios Básicos Científicos** aceptados en las **Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos**, de **Helsinki II en 1975**, reafirmadas en **Venecia en 1983**, **Hong Kong en 1989**, **Sudáfrica en 1996** y **Edimburgo en el 2000**, que señalan textualmente **“el protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”**, en lo cual se basará la aprobación, **en cuyo caso debe informar trimestralmente del avance del estudio.**

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de esquizofrenia –en cualquiera de sus subtipos- que presentaron resistencia a los fármacos clásicos (los pacientes se consideraron resistentes a tratamiento después de que no presentaron respuesta al menos a 2 antipsicóticos previos utilizados a dosis y por tiempo adecuados –50 a 150 mg de clorpromazina o su equivalente durante un período de al menos 6 semanas- (26,38), que recibían clozapina como tratamiento para tal condición.

Se les practicó una entrevista inicial para confirmar el diagnóstico (de acuerdo con los criterios del DSM IV) y evaluar la severidad de los síntomas, usando para éste fin las escalas de PANSS (escala de síntomas positivos y negativos) y el BPRS (escala breve de apreciación psiquiátrica).

A los pacientes se les administró clozapina de manera gradual hasta llegar a una dosis promedio de 300 mg/día y fueron monitorizados por el servicio de psiquiatría del INNN, todos dieron consentimiento informado por escrito previo al ingreso al estudio.

Se determinó la cuenta leucocitaria para cada uno de los pacientes una vez a la semana, durante el primer mes y una vez al mes durante todo el período del estudio. Así mismo se registraron los efectos secundarios. Usando las escalas de PANSS y el BPRS se valoró el efecto terapéutico ( ver anexos 2, 3 y 4).

Después de -al menos- 4 semanas de tratamiento, a los pacientes se les tomó una muestra sanguínea de 5 ml (de 10 a 12 horas después de la administración de la última dosis de clozapina), se separó el plasma por centrifugación y se congeló hasta el momento de su análisis, posteriormente la muestra biológica se sometió a un tratamiento por extracción líquido-líquido con n-hexano:alcohol isoamílico (98:0.5, v/v) para cuantificar los niveles de clozapina utilizando para ello un método por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) y detección ultravioleta (UV) a 230 nm previamente validado (7).

Una vez obtenidos los datos de concentración plasmática, estos se correlacionaron con las siguientes variables: género, hábitos de fumar, fármacos concomitantes (ISRS y valproato), eventos adversos y dosis de clozapina.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS (las pruebas estadísticas utilizadas fueron t de student, coeficiente de correlación de Spearman, prueba de Mann-Whitney, prueba exacta de Fisher).

## **RESULTADOS:**

### **I. Características generales de la muestra.**

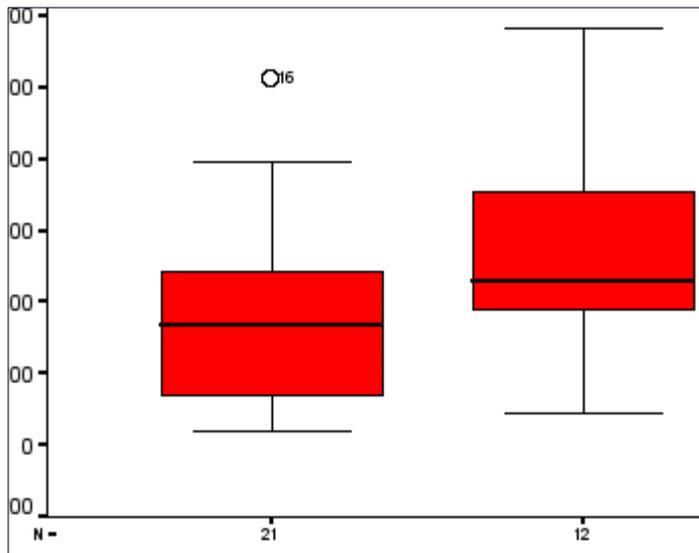
Se obtuvo una muestra de 33 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia resistente, de los cuales 9 eran mujeres (27%) y 24 eran hombres (72%). La media de edad fue de 36 +/- 10 años. Todos los pacientes usaban como tratamiento principal clozapina, con una dosis promedio de 290 mg/día (media de 300, con un rango entre 50 y 600 mg/día). De manera general, se encontró un promedio en los niveles plasmáticos de clozapina de 417 +/- 289 ng/ml. Los niveles plasmáticos promedio en las mujeres fueron de 420 +/- 235 y en los hombres fueron de 370

+/- 275. El tiempo promedio de uso de la clozapina fue de 2.9 años +/- 1.6. De la población total, 21 sujetos (64%) tomaban la clozapina como monoterapia. En 12 sujetos (36%) se utilizó la combinación con fármacos que fueron indicados como potenciadores de la respuesta antipsicótica: 5 sujetos recibían ácido valproico (15%) y 7 sujetos recibían ISRS (21%). De la población total 8 de los sujetos eran fumadores (24%). De la población total 9 pacientes (27%) se consideraron que respondieron al tratamiento, **la respuesta significativa fue definida como una reducción del 40% en la escala del BPRS.**

## II. Relación entre dosis ponderal y niveles plasmáticos de clozapina.

No se encontró una correlación significativa entre la dosis ponderal y los niveles plasmáticos de clozapina (Coeficiente de correlación de Spearman de .170,  $p = .345$ ). Se consideró que esto podía estar influido por dos fenómenos:

1. Efecto del ser o no fumador: se encontró una diferencia (sin significancia estadística, aunque con una clara tendencia) entre los niveles plasmáticos de clozapina de los pacientes fumadores y los no fumadores (278 vs. 461). Ahora bien, después de excluir a los pacientes fumadores del análisis, con el propósito de controlar ésta variable, aún así no se encontró una correlación significativa entre dosis ponderal y niveles plasmáticos de clozapina ( $n = 25$ , Coeficiente de correlación de Spearman de .101,  $p = .632$ ).
2. Efecto de los potenciadores (AVP y ISRS): se encontró una diferencia (sin significancia estadística, aunque con una clara tendencia) entre los pacientes que usan clozapina como monoterapia (355 ng/ml) y aquellos que usan de manera adicional un potenciador (525 ng/ml,  $p = .106$ ), tal y como puede observarse en la gráfica 1.



**Gráfica 1.** Niveles plasmáticos en pacientes con Clozapina vs. Clozapina con terapia adyuvante con ácido valproico y/o ISRS.

a) Efecto de los ISRS. Se observaron niveles plasmáticos de clozapina superiores en los pacientes que utilizaban ISRS como potenciadores ( $n = 7, 654 \pm 308$ ) en comparación con aquellos que no utilizaban ningún potenciador ( $n = 21, 355 \pm 261$ ). Esta diferencia se consideró estadísticamente significativa ( $p = .019$ , prueba de t). Estos resultados no pueden explicarse por el efecto de ser o no ser fumador, ya que no hubo diferencias en la frecuencia de fumadores entre ambos grupos (clozapina sola vs. clozapina más potenciador;  $p = .574$ , prueba exacta de Fisher). Aún excluyendo a los pacientes fumadores del análisis se obtiene una diferencia significativa ( $p = .029$ , prueba de Mann Whitney).

b) Efecto del ácido valproico. No se observaron niveles plasmáticos significativamente diferentes ( $p = .934$ , prueba de t) entre el grupo de pacientes que tomaban solamente clozapina ( $n = 21, 355 \pm 261$ ) y aquellos que usaban clozapina y ácido valproico ( $n = 7, 344 \pm 244$ ). Estos resultados no pueden explicarse por el efecto de ser o no ser

fumador, ya que no hubo diferencias en la frecuencia de fumadores entre ambos grupos (clozapina vs. clozapina más potenciador;  $p = .574$ , prueba exacta de Fisher).

### III. RELACIÓN ENTRE NIVELES PLASMÁTICOS Y RESPUESTA TERAPÉUTICA.

1. No se encontró una correlación significativa entre niveles plasmáticos y el puntaje total final del BPRS ( $r = -.151$ ,  $p = .389$ , prueba de Spearman), y tampoco entre los niveles plasmáticos y la diferencia de puntajes entre el BPRS basal y el final ( $r = .110$ ,  $p = .542$ , prueba de Spearman).

2. Se encontró una diferencia (sin significancia estadística pero con una tendencia) en los niveles plasmáticos de los pacientes que obtuvieron respuesta terapéutica ( $n = 9$ ,  $472 \pm 364$ ) y aquellos que no la obtuvieron ( $n = 24$ ,  $396 \pm 262$ ).

3. Se buscaron diferentes puntos de corte para los niveles plasmáticos de acuerdo con lo reportado en la literatura (200, 350, 420 ng/ml), para establecer una relación con una buena respuesta, sin éxito.

4. Se intentó construir una curva de dosis-respuesta para la relación entre niveles séricos y respuesta terapéutica, mediante la construcción de 3 grupos de acuerdo con la distribución de la variable niveles séricos (con el uso de una gráfica de tallo y hojas):  $>200$ , 200-499, y  $>500$ ; pero no se observó un fenómeno de dosis respuesta. Sin embargo, se observó una tendencia a una mejor respuesta en el último grupo, por lo cual esto se analizó con mayor detalle.

5. Los pacientes con niveles séricos mayores de 500 presentaron una mayor diferencia entre BPRS basal y final (diferencia del 40%), en comparación con aquellos que tenían niveles menores a 500 (diferencia del 29%), con una clara tendencia positiva desde el punto de vista estadístico ( $p = .067$ , prueba de t).

### IV. RELACIÓN ENTRE NIVELES PLASMÁTICOS Y EFECTOS ADEVERSOS.

En la población estudiada la tolerabilidad fue adecuada, dado que no se requirió en ningún caso de la suspensión del medicamento, no se presentaron leucopenia ni agranulocitosis, tampoco crisis convulsivas. Los efectos adversos fueron en orden decreciente: sialorrea (32 pacientes), somnolencia (19 pacientes), constipación (11), aumento de peso (10), visión borrosa, náusea, hipertermia e hipotensión (todos con una mención) que requirieron ajustes a la dosis y que disminuyeron con el paso del tiempo, por lo que no observamos relación significativa entre los niveles plasmáticos y los efectos adversos, sin embargo debe ser muy

tomado en cuenta lo reportado previamente en la literatura y monitorizar de manera estrecha a los pacientes cuando se encuentren niveles plasmáticos elevados.

#### DISCUSIÓN:

La clozapina es el fármaco de elección para el manejo psicofarmacológico de la esquizofrenia resistente a neurolépticos, ya que se asocia con una menor frecuencia de efectos adversos extrapiramidales y tiene capacidad para reducir los síntomas positivos y negativos de los trastornos psicóticos, pero para el uso óptimo de la clozapina debemos tomar en cuenta su farmacocinética y farmacodinamia y la gran variabilidad que existe en su metabolismo, así como sus interacciones medicamentosas y su tolerabilidad.

Así mismo, el monitoreo de los niveles plasmáticos de la clozapina es útil para optimizar la eficacia clínica y disminuir los efectos adversos potenciales graves. Obtener niveles plasmáticos una vez que se ha obtenido la respuesta clínica o cuando se han logrado niveles estables, que regularmente sucede después de cuatro semanas, es una estrategia adecuada para optimizar la eficacia clínica en pacientes con esquizofrenia resistente a neurolépticos.

Debemos tomar en cuenta que los efectos del fármaco no son inmediatos y que por lo tanto no debe de suspenderse en las primeras semanas si no se ha conseguido el efecto deseado, existen estudios a largo plazo que han determinado la eficacia y seguridad del mismo, a

menos que exista una indicación médica para ello (efectos adversos importantes), ya que se ha observado una recaída de los síntomas psicóticos en proporción alta cuando se suspende (26,27,30).

Múltiples estudios, en diferentes países se han realizado, con objeto de determinar el nivel óptimo de clozapina, los cuales han sugerido que los niveles mínimos terapéuticos se encuentran entre 350 a 420 ng/ml. A diferencia de lo anterior, y por los resultados obtenidos en el presente estudio, consideramos que en la población mexicana se requiere alcanzar niveles mayores (> 500 ng/ml), y aunque dichos niveles fueron bien tolerados (no se presentaron leucopenia, agranulocitosis ni crisis convulsivas) destaca la importancia del monitoreo.

Paciente	BPRS basal	BPRS final	% Disminución del BPRS
1	31	11	<b>64</b>
2	33	20	39
3	18	12	33
4	29	22	24
5	31	25	19
6	30	23	23
7	29	22	24
8	13	7	<b>46</b>
9	28	22	21
10	22	15	31
11	31	15	<b>51</b>
12	33	20	39
13	27	22	18
14	19	6	<b>68</b>
15	29	12	<b>58</b>

16	13	9	30
17	22	11	<b>50</b>
18	30	22	26
19	29	23	20
20	28	22	21
21	29	23	20
22	30	17	<b>43</b>
23	26	20	23
24	29	22	24
25	28	22	21
26	30	16	<b>46</b>
27	30	22	26
28	17	11	35
29	32	22	31
30	22	12	<b>45</b>
31	32	27	15
32	30	24	20
33	28	22	21

Tabla 2. Comparación BPRS basal y final obtenidos en el presente estudio.

Referencia (autores, año)	No. Sujetos	Criterios (escala BPRS, PANSS, CGI)	Dosis (mg/d)	Niveles (ng/ml)	% buena respuesta
<b>García-Martínez et al 2004</b>	<b>33</b>	<b>Reducción de 40% en BPRS</b>	<b>290</b>	<b>&gt;500</b>	<b>29%</b>

Tabla 3. Niveles plasmáticos-eficacia obtenidos en la población mexicana.

En el presente estudio la mejoría obtenida es discretamente menor a lo reportado en la literatura, pero esto se explica ya que la “buena respuesta” fue definida como una reducción del BPRS final en un 40%, contra el 20% que utilizaron la gran mayoría de estudios previos, si

tomáramos el 20% como nivel de respuesta nuestro porcentaje de la misma se incrementaría.

Además algunos estudios recientes han incluido en el tratamiento con clozapina pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, o por abuso de sustancias y no solo pacientes con esquizofrenia resistentes a tratamiento, que fueron el objeto de nuestro estudio.

La relación entre la respuesta clínica y los niveles plasmáticos obtenidos en la población estudiada no permiten determinar un nivel "óptimo" debido al pequeño número de pacientes que participaron en éste estudio, por lo que consideramos continuar con el mismo para incrementar el número de pacientes que nos den una mayor confiabilidad en los resultados obtenidos en la población mexicana, aunque si permite observar una clara tendencia a una mejor respuesta determinada por una reducción mayor del BPRS final en aquellos pacientes con niveles plasmáticos mayores a 500 ng/ml.

En caso de utilizar ISRS de manera concomitante las precauciones deben extremarse, por un mayor riesgo de alcanzar niveles plasmáticos elevados, en la literatura se reporta un incremento de hasta 10 veces en las posibilidades de obtener niveles séricos mayores a 1000 ng/ml, es decir en un estudio que comparó 40 pacientes que tomaban clozapina como monoterapia solo un paciente tenía niveles mayores a 1000 ng/ml (2.5%) contra y 10 de 40 (25%) pacientes que tomaban clozapina + ISRS (32). Nosotros encontramos los siguientes niveles plasmáticos promedio en los pacientes con clozapina (378 ng/ml), clozapina + ISRS (654 ng/ml) y clozapina + AVP (248 ng/ml), pero no encontramos ese incremento (de 10 veces) en las posibilidades de alcanzar niveles mayores a 1000, ya que en el grupo de clozapina como monoterapia encontramos un paciente con niveles mayores de 1000 e igualmente en el grupo que tomaba clozapina + ISRS encontramos un caso de niveles mayores a 1000, pero de lo publicado en la literatura y de los resultados de nuestro estudio

es evidente que cuando se asocia clozapina con un ISRS se alcanzan niveles plasmáticos superiores.

Por último hay que comentar que no todos los pacientes responden al manejo con clozapina, pero para aquellos que lo hacen el efecto es muy positivo.

Existe una posibilidad de que los pacientes con niveles séricos menores no cumplan con la dosis indicada por lo que un apego estricto a las indicaciones del médico tratante es promovida activamente en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES:

❖ Para obtener una respuesta terapéutica efectiva con el tratamiento con clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente en la población mexicana se requirieron niveles plasmáticos >500 ng/ml, los cuales fueron bien tolerados.

❖ Los pacientes en tratamiento coadyuvante con ISRS obtienen niveles plasmáticos de clozapina mayores en comparación a los pacientes que reciben monoterapia con clozapina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

**1.- Kaplan, Harold I; & Sadock, Benjamin J. Sinopsis de Psiquiatría. Ed. Panamericana. 8va. Edición. México. 2000.**

**2.- Hardman, J.G; Limbird, L; Molinoff, P; Ruddon, R; Goodman; Gilman, A. Godman & Gilman-Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. I. Ed. Mc Graw-Hill; México, 1996, p-p 423-439.**

**3.- Prior, T.I; Chue, P.S; Tibbo, P. & Baker, G. European Neuropsychopharmacology, 9 (1999) 301-309.**

**4.- Schatzberg , Alan Et al. Manual of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing. Fourth Edition.**

5.-Birgitte, B.R & Kim Brosen. European Neuropsychopharmacology. 9 (1999) 453 – 459.

**6.- Llorca, P.M. Et al. Revue de psychiatrie & de neuroscience. 27 (2002) 30-37.**

**7.- Akerman, K.K. Journal Chromatography, 696 (1997) 253-259.**

**8.- Centorrino, Franca y cols. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. J Clin Psychopharmacol, Vol. 14/No.2 Abril. 1994.**

**9.- Hasegawa, Mitsuru y cols. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. J Clin Psychopharmacol, Vol. 13/No.6 Dic. 1993.**

**10.- Centorrino, Franca y cols. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. Am J Psychiatry, 151:1, Ene. 1994.**

**11.- Buchanan, Robert y cols. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry, 153:12, Dic. 1996.**

**12.- Hiemke, Christoph y cols. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol, Vol. 14/No. 4. Ago. 1994.**

**13.- Lu, M.L y cols. Adjunctive fluvoxamine with clozapine. J Clin Psychiatry 55:10, Oct. 1994.**

**14.- Fabrazo, Michele y cols. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapina and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. J Clin Psychopharmacol, Vol. 20/No. 6. Dic. 2000.**

**15.- Callahan, Ann y cols. Drug Interactions in psychopharmacology. Psychiatric Clinics of North America, Vol. 16, No. 3. Sep. 1993.**

**16.- Kane, John y cols. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. Arch Gen Psychiatry. Vol. 45, Sep. 1988.**

**17.- Perry, Paul y cols. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 148:231-235. 1991.**

**18.- Safferman, Allan y cols. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. Schizophrenia bulletin. Vol. 17, No. 2, 1991.**

**19.- Naber, D. Y cols. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. British Journal of psychiatry. 160 (sup. 17), 54-69, 1992.**

**20.- Pickar, David y cols. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. Vol. 49, May. 1992.**

**21.- Pickar, David y cols. Predictors of clozapine response in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 55(9, sup. B):129-132. 1994.**

**22.- Lieberman, Jeffrey y cols. Predictors of response to clozapine. J Clin Psychiatry. 55(9, sup. B):126-128. 1994.**

**23.- Potkin, Steven y cols. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. J Clin Psychiatry. 55(9, sup. B):133-136. 1994.**

**24.- Miller, Del y cols. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study. J Clin Psychiatry. 55(9, sup. B):117-121. 1994.**

**25.- Rosenheck, Robert y cols. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. N Engl J Med. Vol. 337, No. 12, 809-15. 1997.**

**26.- Conley, Robert. Optimizing treatment with clozapine. J Clin Psychiatry. 59(9, sup. 3):44-48. 1998.**

**27.- Williams, Lisa y cols. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. British Journal of psychiatry. 181, 184-187, 2002.**

**28.- Ciapparelli, Antonio y cols. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. J Clin Psychiatry. 61:5, May. 2000.**

**29.- Berez, R; De la Rubia, A y cols. Relación entre los síntomas de discontinuación y los niveles plasmáticos de clozapina. Actas Esp Psiquiatr. 30 (6):397-399, 2002.**

**30.- Gaertner, Ines y cols. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. J Clin Psychopharmacol. Vol. 21/No. 3, Jun. 2001.**

**31.- Weickert, Thomas y cols. Comparison of cognitive performances during a placebo period and an atypical antipsychotic treatment period in**

**schizophrenia: critical examination of confounds. Neuropsychopharmacology. 28, 1491-1500. 2003.**

**32.- Centorrino, Franca y cols. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Psychiatry. 153:820-822. Jun. 1996.**

**33.- Goff, Donald y cols. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment-resistant schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 147:492-494. Abril. 1990.**

**34.- Cassady, Shawn y cols. Addition of fluoxetine to clozapine. Am J Psychiatry. 149:1274. Sep.1992.**

**35.- Bacher, Norman y cols. Addition of fluoxetine to treatment of schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 148:274-275. Feb. 1991.**

**36.- Dain, Jeremy y cols. Biotransformation of clozapine in humans. Drug metabolism and disposition. Vol. 25, No. 5. Feb. 1997.**

**37.- Kane, John y cols. Clozapine, negative symptoms, and extrapyramidal side effects. J Clin Psychiatry. 55(9, Sup. B):74-77. 1994.**

**38.- American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 154 (4, sup.):1-62. 1997.**

**39.- Povlsen, U.J y cols. Tolerability and therapeutic effect of clozapine: A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to twelve years. Acta Psychiatrica Scandinavica, 71:176-185, 1985.**

**40.- Meltzer, H y cols. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. Am J Psychiatry, 136:1550-1555, 1989.**

**41.- Essock SM y cols. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. Psychopharmacol Bull. 32:683-697. 1996.**

**42.- Kinon BJ y cols. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. Psychopharmacol Bull. 29:309-314. 1993.**

**Anexo 1.- Consentimiento Informado**  
**Autorización para participar en un proyecto de investigación**

**Título del Estudio: MONITOREO DE LA CLOZAPINA Y SU RELACIÓN CON EL EFECTO TERAPEUTICO.**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Laboratorio de Psicofarmacología

Unidad de Neuropsiquiatría: Emil Kraepelin

**1.- Naturaleza y objetivo de este estudio**

Se me ha pedido que participe en un estudio donde se incluirán 30 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en cualquiera de sus subtipos (y que se considere resistente a tratamiento) para aplicar tratamiento con clozapina. Este estudio se realiza con el fin de determinar los niveles séricos de la clozapina en sangre y correlacionarlos con su efecto terapéutico para en un futuro brindar una mejor atención a los pacientes en tratamiento con clozapina mediante la determinación de sus niveles séricos.

La esquizofrenia es un padecimiento crónico del pensamiento caracterizado por un deterioro en la capacidad de la persona para reconocer la realidad, sus respuestas emocionales, su juicio y capacidad de comunicación, donde los síntomas como las alucinaciones y las ideas delirantes son comunes. Debido a que se me ha diagnosticado con dicho padecimiento es necesario que lleve tratamiento con un medicamento antipsicótico, siendo la clozapina uno de dichos medicamentos.

El medicamento clozapina ha sido aprobado para el manejo de los pacientes esquizofrénicos que no han respondido al tratamiento con cuando menos dos antipsicóticos previos.

## **2.- Explicación de procedimientos a seguir**

Se realizará una entrevista inicial para confirmar mi diagnóstico y determinar la severidad de mis síntomas y posteriormente cada semana para valorar mi respuesta al medicamento clozapina.

A las cuatro semanas de tratamiento con clozapina se me tomará una muestra sanguínea de 5 ml, para la determinación en laboratorio de sus niveles en mi sangre, se me ha notificado que tales estudios de laboratorio no implicarán un costo para mi persona.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si decido no participar se me dará otro tratamiento de acuerdo a la decisión de mi médico.

## **3.- Riesgos y malestares previsibles**

En base a los estudios previos se sabe que pueden ocurrir algunos efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los más comunes son mareo al levantarse bruscamente de una silla o una cama, somnolencia, visión borrosa, palpitaciones, estreñimiento, salivación, elevación de la temperatura y aumento de peso.

Una complicación rara del medicamento es la disminución de las células blancas, quienes son las encargadas en mi sangre de defenderme de las infecciones y los agentes microbianos del exterior, una condición que puede exponerme a infecciones graves de no ser tratada, es por esta razón que se me realizarán muestras de sangre cada semana para determinar mi cantidad de células blancas y en caso de encontrar cualquier alteración que sugiera su disminución se suspenderá dicho medicamento y se me proporcionará el tratamiento adecuado.

#### **4.- Beneficios posibles del estudio**

El medicamento clozapina se proporcionará sin costo, así mismo, las evaluaciones para determinar la severidad de mi enfermedad y el estudio en sangre tampoco tendrán costo.

La clozapina no causa síndrome neuroléptico maligno (una condición grave en que puede perderse la vida), ni movimientos involuntarios permanentes como lo hacen los demás antipsicóticos, así mismo es en ocasiones efectiva en contra de los síntomas resistentes a otros medicamentos así como en el tratamiento de los síntomas de falta de voluntad, aislamiento y pérdida de la producción de lenguaje.

Finalmente, puedo responder favorablemente al tratamiento y otros pacientes pueden beneficiarse de los resultados observados en este estudio.

#### **5.- Suspensión del estudio**

El investigador a cargo puede retirarme del estudio basándose en su criterio para mejorar la atención médica que recibo, o sino tomo el medicamento clozapina como se me indique.

#### **6.- Derecho a retirarse del estudio**

Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento sin que esto afecte mi atención médica futura en ésta Institución. Si deseo retirarme debo notificarlo a los doctores Dra. Liliana Teresa García Martínez, Dr. Carlos Campillo o a la Dra. Helgi Jung.

#### **7.- Confidencialidad**

La información obtenida se mantendrá confidencial. Los resultados de mi tratamiento, incluidos exámenes de laboratorio y electrocardiograma pueden publicarse para fines científicos, siempre y cuando no se divulgue mi identidad.

### **Consentimiento**

He leído la información anterior, se me ha ofrecido amplia oportunidad de formular preguntas y las respuestas recibidas son satisfactorias. Por la presente acepto participar en este estudio.

**Paciente o familiar responsable**

**Firma de autorización**

Fecha

**Investigador**

**Firma de Investigador**

Fecha

**Nombre del Testigo**

**Firma del Testigo**

**Dirección**

**Teléfono**

**Fecha**

**Parentesco con el voluntario**

**Nombre del Testigo**

**Firma del Testigo**

**Dirección**

**Teléfono**

Fecha

Parentesco con el voluntario

## ANEXO 2.- ESCALA BREVE DE APRECIACION PSIQUIATRICA (BPRS)

Paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Cama \_\_\_\_\_

Evaluador \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_



Debe evaluarse la presencia y severidad de cada síntoma durante la entrevista, excepto los reactivos 2, 10, 12, 15 y 16 que califican en base al estado del paciente durante las últimas 72 horas. Cuando existan dudas, solicitar información al personal de enfermería o familiares del paciente. La entrevista tiene que tener una duración de 15 a 30 minutos. La severidad se califica del "0 al 4"; el 0 implica normalidad, y el 4 máxima severidad.

1. Preocupaciones somáticas; hipocondriasis delirante (p.e. ausencia de órganos internos).	0	1	2	3	4
*2. Ansiedad psíquica (irritabilidad, inseguridad, aprehensión, temor, terror o pánico). No incluye signos físicos).	0	1	2	3	4
3. Aislamiento emocional (falta de contacto con el entrevistador durante la entrevista).	0	1	2	3	4
4. Desorganización conceptual (trastornos formales del pensamiento: vaguedad, lógica propia, bloqueos, neologismos, incoherencia).	0	1	2	3	4
5. Autodepreciación y sentimientos de culpa (sentimientos de minusvalía e ideas de culpa, culpa delirante).	0	1	2	3	4
6. Ansiedad somática (concomitantes fisiológicos de la ansiedad: malestar abdominal, temblor, sudoración, etc.).	0	1	2	3	4
7. Trastornos motores específicos (conductas bizarras, posturas excéntricas, manierismos, agitación catatónica).	0	1	2	3	4
8. Autoestima exagerada (presunción, autocomplacencia, ideas delirantes de grandeza).	0	1	2	3	4
9. Animo deprimido (desaliento, tristeza, depresión, desesperanza, desamparo).	0	1	2	3	4

*10. Hostilidad (sentimientos o acciones en contra de la gente fuera de la entrevista, violencia física).	0	1	2	3	4
*11. Suspicious (desconfianza, ideas de referencia, ideas de persecución).	0	1	2	3	4
*12. Alucinaciones (percepciones sin objeto).	0	1	2	3	4
13. Retardo psicomotor (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
14. Falta de cooperación (actitud del paciente hacia la entrevista y observador).	0	1	2	3	4
*15. Contenido extra, o del pensamiento (ideas de control, influencia, celos, religiosas, sexuales, expansivas, etc. No incluye: grandeza, persecución o culpa).	0	1	2	3	4
*16. Afecto aplanado o inapropiado (reducción en la intensidad de las emociones o incongruencias con la situación o contenido del pensamiento).	0	1	2	3	4
17. Agitación psicomotora (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
18. Desorientación (obnubilación, confusión o desorientación en persona, lugar y tiempo).	0	1	2	3	4

\*Evaluar estado en las últimas 72 horas.

Puntaje total \_\_\_\_

30 o más = intensidad severa y de 15 a 30 = intensidad leve.



### ANEXO 3.- ESCALA DE SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS (PANSS)

Paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_

Evaluador \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

Marque con un círculo la evaluación apropiada para cada reactivo de la entrevista clínica.

**1= AUSENTE, 2= MINIMO, 3= LEVE, 4= MODERADO, 5= MODERADAMENTE SEVERO, 6= SEVERO, 7= EXTREMO**

#### 1) SUBESCALA POSITIVA

P1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
P2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
P3	Conducta alucinatoria	1	2	3	4	5	6	7
P4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
P5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7

P6	Susplicacia/Persecución	1	2	3	4	5	6	7
P7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7

## 2) SUBESCALA NEGATIVA

N1	Aplanamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
N2	Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
N3	Empatía limitada	1	2	3	4	5	6	7
N4	Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
N5	Dificultad para el pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
N6	Dificultad para la conversación fluida	1	2	3	4	5	6	7
N7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

## 3) SUBESCALA DE PSICOPATOLOGIA GENERAL

G1	Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
G2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
G3	Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4	Tensión	1	2	3	4	5	6	7
G5	Manerismos y actitud postural	1	2	3	4	5	6	7
G6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7
G7	Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
G8	Falta de cooperación	1	2	3	4	5	6	7
G9	Contenidos de pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
G10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
G11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
G12	Falta de juicio	1	2	3	4	5	6	7
G13	Alteración de la voluntad	1	2	3	4	5	6	7
G14	Pobre control de impulsos	1	2	3	4	5	6	7
G15	Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
G16	Evitación social	1	2	3	4	5	6	7

ESCALA

TOTAL

PERCENTIL

RANGO

Positiva \_\_\_\_\_

Negativa \_\_\_\_\_

Compuesta \_\_\_\_\_

Psicopatología general \_\_\_\_\_

Número de síntomas de la escala positiva con calificación <3 \_\_\_\_\_ Negativa \_\_\_\_\_

Calificación sindromática \_\_\_\_\_

**ANEXO 4.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEURORCÍRUGIA**  
**"MANUEL VELASCO SUÁREZ"**  
**DEPTO. DE PSIQUIATRÍA**

**Laboratorio de Neuropsicofarmacología.** Edificio de investigaciones Cerebrales.

Al paciente se le deberá tomar una muestra sanguínea antes de la administración de clozapina. Por favor anotar la siguiente información:

Nombre del paciente:

Registro:

Edad: \_\_\_\_\_ años    Peso: \_\_\_\_\_ Kg.    Altura: \_\_\_\_\_ cm    Fumador:    Si    No

Dosis de clozapina:

Esquema de dosificación:

Fecha de inicio del tratamiento

Fecha de toma de muestra:

Hora de toma de muestra:

Hora de administración de clozapina el día de muestreo:

Administración de otros medicamentos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Niveles de clozapina en plasma (ng/ml): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

BPRS Basal \_\_\_\_\_

Final \_\_\_\_\_

PANSS Basal \_\_\_\_\_

Final \_\_\_\_\_

Efectos adversos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### **ANEXO 5.- FINANCIAMIENTO.**

El presente estudio fue financiado con los recursos propios del INNN, sin que significara ningún costo para los pacientes que fueron incluidos en el mismo, no se solicitaron recursos adicionales en ningún caso.



20 de septiembre, 2004.

DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

P R E S E N T E .

Estimado Dr. Ramírez:

Anexo a la presente envío a usted mi protocolo de tesis No. 57/04 titulado: MONITOREO DE CLOZAPINA Y SU RELACION CON EL EFECTO TERAPÉUTICO” con las modificaciones que me fueron señaladas por los evaluadores para su consideración.

Atentamente.

DRA. LILIANA TERESA GARCÍA MARTÍNEZ

RESIDENTE DE 4º AÑO DE PSIQUIATRÍA.