

# Clozapina en epilepsia y psicosis: efectos en las crisis epilépticas y en el perfil metabólico

## Clozapine in epilepsy and psychosis: effects on seizures and metabolic profile

Edgar Daniel Crail-Meléndez<sup>1</sup>, María Isabel Frausto-Luján<sup>1\*</sup>, Carlos Aviña-Cervantes<sup>1</sup>, Iris Enriqueta Martínez-Juárez<sup>2</sup> y Daniela Cruz-Peralta<sup>1</sup>

### Resumen

**Introducción:** La clozapina (CZP) es un antipsicótico efectivo en la psicosis que no responde a otros antipsicóticos, pero tiene efectos metabólicos adversos y se relaciona con la generación de crisis epilépticas (CE). Existe poca información sobre su efecto en variables metabólicas y sobre las CE en pacientes con epilepsia.

**Objetivo:** Describir el efecto de la CZP en el perfil metabólico, el perfil hematológico y la frecuencia de CE en pacientes con epilepsia y con psicosis o agresividad.

**Método:** Serie de casos de pacientes con epilepsia y psicosis o agresividad que recibieron CZP con un seguimiento de 18 semanas. Se revisaron los expedientes clínicos de 2008-2018. Se incluyeron 30 pacientes con epilepsia que recibieron CZP. Se hizo una comparación pareada (prueba t de Student o de signo y rango de Wilcoxon), antes y después del inicio de la CZP, de las variables metabólicas (glucosa, colesterol y triglicéridos) y hematológicas, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y las CE mensuales.

**Resultados:** La edad media al iniciar la CZP fue de  $31.9 \pm 16.07$  años. La dosis media fue 193 mg/día. Hubo incremento en el IMC ( $p = 0.001$ ; aumento de  $3.2 \text{ kg/m}^2$ ; mediana = 3.08), los triglicéridos ( $p = 0.002$ ) y la glucosa ( $p = 0.030$ ). La ganancia de peso fue de  $7 \pm 10.4 \text{ kg}$  ( $p = 0.292$ ; mediana = 4 kg). El promedio de CE mensuales se redujo de 4.9 (mediana = 2) a 2.04 ( $p = 0.001$ ; mediana = 1).

### Abstract

**Background:** Clozapine (CZP) is an antipsychotic used in resistant psychosis, but has adverse metabolic effects and is associated with new onset or worsening of epileptic seizures (ES). There is not enough information available regarding its effect on metabolic variables and on ES in patients with epilepsy.

**Objective:** To describe the effect of CZP on the metabolic and hematologic profiles, and on ES in patients with epilepsy and with psychosis and/or aggressive behavior.

**Methods:** A case series of patients with epilepsy and psychosis and/or aggressive behavior that received CZP with an 18-week follow-up. Clinical records were assessed from 2008-2018. 30 patients with epilepsy that received CZP were included. A paired analysis (Student's t-test or Wilcoxon signed rank test) was performed with metabolic variables (glucose, cholesterol, and triglycerides), hematologic variables, weight, body mass index (BMI), and monthly ES before and after CZP administration.

**Results:** The median age to CZP initiation was  $31.9 \pm 16.07$  years. Median CZP dosage was 193 mg/day. There were changes on BMI ( $p = 0.001$ ;  $3.2 \text{ kg/m}^2$  increase, median = 3.08), triglycerides ( $p = 0.002$ ) and glucose ( $p = 0.030$ ). Weight increase was 7 kg ( $p = 0.292$ ; median = 4 kg). Monthly ES mean was decreased from 4.9 (median = 2) to 2.04 (median = 1;  $p = 0.001$ ).

<sup>1</sup>Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Servicio de Psiquiatría, Unidad de Neuropsiquiatría; <sup>2</sup>Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Clínica de Epilepsia. Ciudad de México, México

### Correspondencia:

\*María Isabel Frausto-Luján  
E-mail: isabelfrausto2363@gmail.com  
2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21/05/2020

Fecha de aceptación: 18/08/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M21000048

Disponible en internet: 02-02-2021

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021;59(1):17-26

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

**Conclusiones:** Este estudio aporta información del perfil de seguridad del uso de CZP en pacientes con epilepsia y psicosis o agresividad. Se observó una disminución en la frecuencia mensual de CE, así como aumentos moderados de los triglicéridos, la glucosa y el IMC, que coinciden con lo descrito por otros autores.

**Palabras clave:** Epilepsia; Trastornos Psicóticos; Clozapina, Aumento de Peso; Hiperlipidemias

## Introducción

Identificada en 1959 como un antidepresivo tricíclico con propiedades neurolépticas, la clozapina comenzó a utilizarse en humanos en la década de 1960. Se encontró que era un antipsicótico efectivo y que sus efectos adversos eran radicalmente diferentes de los de la clorpromazina.<sup>1</sup>

Uno de los motivos por los que no tuvo tanto éxito como los antipsicóticos típicos de la época fue precisamente su falta de efectos adversos extrapiramidales, ya que en ese entonces se consideraba que un buen antipsicótico debía tener dichos efectos para ser efectivo.<sup>2</sup> No obstante, se reconoce que la clozapina fue el primer antipsicótico «atípico» en tanto que no genera los efectos adversos de parkinsonismo de los antipsicóticos típicos, y es efectivo para reducir los síntomas psicóticos, la hostilidad y la violencia en los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento.<sup>1</sup>

El incipiente auge en el uso de la clozapina se vio interrumpido después de que se reportó que pacientes finlandeses desarrollaron agranulocitosis ( $< 500$  granulocitos/mm<sup>3</sup>); revisiones posteriores encontraron que la incidencia estimada de agranulocitosis relacionada con clozapina varía del 0.05% al 2.0%. La neutropenia ( $< 1500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>) se presenta en el 2.8% de los pacientes y la leucocitopenia ( $< 3500$  leucocitos/mm<sup>3</sup>) en el 0.3%.<sup>3</sup>

Otros efectos adversos importantes reportados son hipotensión ortostática, taquicardia, sedación, sialorrea, miocarditis, crisis epilépticas, aumento de peso y elevación del colesterol, los triglicéridos y la glucosa en ayuno; estos últimos son factores relacionados con el síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Comparado con otros antipsicóticos, la clozapina a dosis terapéuticas parece tener un mayor riesgo de desencadenar crisis epilépticas, con un riesgo acumulado del 10% tras 3.8 años de tratamiento.<sup>4</sup> Las crisis tónico-clónicas generalizadas son las más frecuentemente reportadas, seguidas por las crisis

**Conclusions:** This study provide information regarding the security profile of CZP in patients with epilepsy with psychosis and/or aggressive behavior. A decrease on monthly ES was observed, as well as moderate increases in triglycerides, glucose and BMI, which coincide with that described by other authors.

**Keywords:** Epilepsy; Psychotic Disorders; Clozapine; Weight Gain; Hyperlipidemias

mioclónicas.<sup>4,5</sup> De hecho, la aparición de crisis mioclónicas debería alertar al médico sobre el riesgo de presentar crisis tónico-clónicas generalizadas.<sup>4</sup> También se han reportado crisis atónicas, focales sin alteración de la consciencia, focales con alteración de la consciencia y de ausencia tras el inicio de la clozapina.<sup>4,5,6</sup> El riesgo de desarrollar crisis epilépticas en pacientes sin epilepsia es mayor con dosis más altas de clozapina, siendo casi del 5% con dosis por arriba de 600 mg/día. Sin embargo, se pueden generar crisis epilépticas con dosis menores de 37.5 mg/día.<sup>5</sup> El riesgo de crisis está más relacionado con las concentraciones séricas que con la dosis, aumentando significativamente con concentraciones séricas superiores a los 750-1000 ng/ml.<sup>4</sup> No obstante, debe considerarse la existencia de otros factores de riesgo para desencadenar crisis, como la coadministración de algún fármaco proepileptogénico, el incremento rápido de la dosis de clozapina, el antecedente de haber presentado crisis epilépticas y las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos.<sup>4</sup>

Las alteraciones en el electroencefalograma con el uso de clozapina son relativamente frecuentes y pueden ocurrir en el 16% al 74% de los pacientes.<sup>7-9</sup> Entre estas alteraciones se encuentra la aparición de descargas paroxísticas con brotes de ondas lentas, puntas, polipuntas u ondas agudas, las cuales predicen un mayor riesgo de crisis epilépticas.<sup>5</sup>

Entre los mecanismos sugeridos por los cuales la clozapina aumenta el riesgo de presentar crisis se menciona su alta afinidad por los receptores mesolímbicos D1 y su efecto anticolinérgico.<sup>8,10</sup> Se ha reportado que la clozapina y la N-desmetilclozapina, su mayor metabolito activo, tienen efecto antagonista postsináptico y presináptico de los receptores GABA en las neuronas hipocámpicas.<sup>11</sup>

Cualquier interacción farmacocinética que aumente las concentraciones de clozapina puede incrementar el riesgo de presentar crisis. Tal es el caso del tabaco, que induce la actividad del citocromo P450 1A2,

encargado del metabolismo de la clozapina, por lo que dejar de fumar aumenta las concentraciones plasmáticas de clozapina.<sup>5,12</sup>

En cuanto a las interacciones con fármacos antiepilépticos (FAE), la fenitoína y la carbamazepina disminuyen las concentraciones de la clozapina.<sup>12</sup> El ácido valproico se puede usar en conjunto con la clozapina y es el medicamento de primera elección en caso de que el paciente presente crisis epilépticas secundarias a la administración de clozapina. El ácido valproico puede generar de manera extraordinaria leucocitopenia y pancitopenia, y se ha reportado que puede llegar a aumentar las concentraciones séricas de clozapina, aunque este aumento no es clínicamente significativo.<sup>13</sup>

### Psicosis en los pacientes con epilepsia

Las personas que sufren epilepsia tienen un alto riesgo de desarrollar psicosis,<sup>14,15,16</sup> reportándose una prevalencia del 2% al 7%.<sup>14,15,17</sup> Las psicosis en la epilepsia se pueden clasificar, dependiendo de su relación temporal con las crisis epilépticas, en ictales, interictales o posictales;<sup>18</sup> y por su duración, en crónicas o episódicas.<sup>19</sup> La psicosis interictal crónica o similar a la esquizofrenia se define como aquella que se desarrolla después de al menos una semana de la última crisis, no está relacionada con un aumento en la actividad epiléptica,<sup>20</sup> generalmente no se autolimita y amerita el uso de antipsicóticos por largo tiempo. Suele desarrollarse en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal después de varios años del inicio de las crisis. Sin embargo, existe poca evidencia publicada sobre su tratamiento.<sup>21</sup> Aunque algunos autores consideran que, a diferencia de la esquizofrenia, los pacientes con psicosis interictal responden mejor al tratamiento antipsicótico, otros autores han reportado que un gran porcentaje no responde satisfactoriamente incluso tras la administración de dos o más antipsicóticos de distintos grupos a dosis terapéuticas, lo cual es considerado como psicosis farmacorresistente.<sup>14,22,23,24</sup>

Dado que se asume que el uso de clozapina tiene más riesgo de desencadenar crisis epilépticas, su uso en pacientes con epilepsia está restringido. No obstante, existen reportes de pacientes con epilepsia y psicosis tratados exitosamente con clozapina, como en el trabajo de Jette Pomerleau *et al.*,<sup>24</sup> quienes reportan el manejo exitoso con clozapina de una paciente con epilepsia farmacorresistente, estado epiléptico recurrente y psicosis secundaria, sin desencadenar un incremento de la frecuencia de las crisis epilépticas, así como seis casos de psicosis farmacorresistente y

epilepsia reportados por Langosch y Trimble,<sup>25</sup> en los cuales mejoró la sintomatología psicótica sin exacerbarse tampoco las crisis epilépticas. En otro estudio, Antony *et al.*<sup>26</sup> reportaron el tratamiento satisfactorio de dos pacientes con psicosis refractaria y epilepsia, y uno de ellos además con agresividad y discinesia tardía, considerando que la clozapina es un medicamento efectivo en pacientes con epilepsia de difícil control y psicosis farmacorresistente, siempre y cuando se inicie de forma gradual y tomando en cuenta la interacción con los FAE con el fin de evitar efectos adversos como la agranulocitosis, y de ser posible y aplicable, determinar las concentraciones séricas de los FAE y de la clozapina para ajustar la dosis adecuada para cada paciente.<sup>24,25,26</sup>

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas y determinar el efecto del tratamiento con clozapina sobre las variables metabólicas y hematológicas, y sobre la frecuencia de las crisis epilépticas, en pacientes con diagnóstico de epilepsia y psicosis o agresividad internados en la unidad de neuropsiquiatría de un hospital de tercer nivel de atención.

### Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de serie de casos de pacientes con epilepsia y psicosis o agresividad que recibieron tratamiento con clozapina y que fueron seguidos durante 18 semanas como parte del monitoreo hematológico requerido al iniciar dicho antipsicótico. La información se obtuvo de los expedientes clínicos.

Se revisaron los registros de hospitalización en el área de neuropsiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, de enero de 2008 a diciembre de 2018. Durante este periodo, 386 pacientes con diagnóstico de epilepsia estuvieron hospitalizados por presentar alguna comorbilidad psiquiátrica que ameritó internamiento. En 168 de ellos (36.5%), el motivo del ingreso fue psicosis o agresividad y 30 (17%) recibieron tratamiento con clozapina, por lo que sus expedientes fueron seleccionados para conformar la muestra. Según se constató en el expediente clínico, el motivo del inicio de la clozapina en todos los casos, tanto de psicosis como de agresividad, fue la falta de respuesta satisfactoria a otros antipsicóticos, y la dosis final (dosis máxima) a la que se llegó en la semana 18 fue determinada por el médico tratante siguiendo un criterio de dosis-respuesta.

Se obtuvieron los datos sociodemográficos y las características clínicas psiquiátricas y relacionadas con

la epilepsia. Durante las 18 semanas de seguimiento no se realizaron cambios en las dosis ni en los esquemas de los FAE, y en todos los casos se contaba con el registro de crisis epilépticas de los últimos 6 meses, con lo que se determinó el promedio de crisis al mes. Ningún paciente tuvo cirugía de epilepsia en el último año previo al inicio de la clozapina.

Se registraron y compararon los valores al inicio de la clozapina y a la semana 18 de haber iniciado el tratamiento de las siguientes variables: metabólicas (glucosa sérica, colesterol y triglicéridos); hematológicas (leucocitos, hemoglobina, hematocrito, neutrófilos y plaquetas); peso e índice de masa corporal (IMC); y número de crisis epilépticas mensuales.

El análisis de los datos se realizó con el *software* IBM SPSS Statistics 22.0. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov a todas las variables dimensionales para determinar si tenían una distribución normal, para posteriormente realizar una comparación pareada de los valores antes y después del inicio de la clozapina (semana 18) mediante las pruebas t de Student o de signo y rango de Wilcoxon, según correspondiera. También se hizo el análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas.

Finalmente, con el fin de determinar la relación entre la dosis de clozapina y los cambios en las variables metabólicas, el peso y el IMC, se realizó un análisis de correlación de Pearson.

## Resultados

Se incluyeron 30 expedientes de pacientes con diagnóstico de epilepsia que estuvieron hospitalizados en la unidad de neuropsiquiatría y recibieron tratamiento con clozapina entre enero de 2008 y diciembre de 2018. La edad media de los pacientes al iniciar la clozapina fue de  $31.9 \pm 16.07$  años (rango: 18 a 85 años), con una edad promedio de inicio de la epilepsia de  $12.48 \pm 15.52$  años. Dieciséis pacientes (53.3%) fueron hombres y 14 (46.7%) mujeres. El 90% de los pacientes estaban solteros ( $n = 27$ ). En el **cuadro I** se hace la descripción completa de las variables clínicas y sociodemográficas.

La etiología más frecuente de la epilepsia fue estructural/metabólica en 23 casos (76.7%). En relación con la lateralidad del foco epiléptico por electroencefalograma, 13 pacientes (43.3%) tuvieron lateralidad izquierda y 5 (26.7%) tuvieron foco epiléptico bilateral. Seis pacientes (20%) tenían diagnóstico de esquizofrenia y la psicosis se había iniciado antes que las crisis epilépticas.

El inicio de los síntomas psicóticos ocurrió en promedio a los  $16.12 \pm 14.6$  años después del inicio de la epilepsia, excepto en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en quienes, como ya se mencionó, los síntomas psicóticos precedieron al inicio de las crisis. El promedio de años con psicosis (excluyendo los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia) fue de  $13.7 \pm 5.6$  años. En los pacientes con diagnóstico de epilepsia y esquizofrenia, el tiempo promedio con psicosis fue de  $11.3 \pm 5.5$  años. El promedio de crisis reportadas al mes antes de iniciar la clozapina fue de  $4.9 \pm 6.0$ . Solo 4 pacientes (13.3%) tenían antecedente de cirugía de epilepsia. El promedio de FAE que tomaban los pacientes fue de  $2.2 \pm 0.84$ , siendo el ácido valproico el más frecuentemente usado (56.7%) (**Cuadro I**).

La edad media de inicio de la psicosis fue de  $22.8 \pm 15.5$  años, y el diagnóstico psiquiátrico principal más frecuente fue psicosis en epilepsia, en un 66.7% ( $n = 20$ ), seguido de esquizofrenia (20%,  $n = 6$ ) y agresividad asociada a epilepsia (13.3%,  $n = 4$ ). No obstante, el 86.7% ( $n = 26$ ) de los pacientes presentaron como comorbilidad episodios de agresividad y el 26.7% ( $n = 8$ ) tenía discapacidad intelectual como segunda comorbilidad más frecuente (**Cuadro II**).

El número promedio de antipsicóticos indicados antes de decidir el inicio de la clozapina fue de  $3.6 \pm 2.4$  (mediana = 3), siendo más frecuente el empleo de antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la risperidona, y en tercer lugar el antipsicótico típico haloperidol (**Cuadro II**). La dosis media de clozapina a la que se llegó fue de 193 mg/día, con un rango de 25 a 600 mg.

Se presentan las características de las variables psiquiátricas más relevantes. En seis pacientes, la psicosis precedió al inicio de la epilepsia y se diagnosticaron con esquizofrenia.

### Comparación entre los valores previos y posteriores (18 semanas) al inicio de la clozapina

En el **cuadro III** se puede ver la comparación entre los valores antes y después del inicio de la clozapina. Las variables que tuvieron cambios significativos con relación a los valores previos fueron el IMC, los triglicéridos, la glucosa y el número de crisis. El aumento en el peso no fue significativo, aunque en promedio los pacientes tuvieron una ganancia ponderal de  $7 \pm 10.4$  kg (mediana = 4 kg); sin embargo, el aumento en el IMC sí fue significativo, al pasar de  $27.09$  a  $30.29$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.001$ ; aumento medio de  $3.2$  kg/m<sup>2</sup>; mediana = 3.08), así como los valores de triglicéridos, que pasaron de 119 a 144.8

**Cuadro I.** Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con epilepsia y psicosis que recibieron clozapina ( $n = 30$ )

Características clínicas y sociodemográficas	Frecuencia $n$ (%)	Media $\pm$ DE	Mediana
Edad (años)		31.9 $\pm$ 16.07	28
Sexo			
Masculino	16 (53.3)		
Femenino	14 (46.7)		
Estado civil			
Soltero	27 (90.0)		
Casado	2 (6.7)		
Viudo	1 (3.3)		
Etiología de la epilepsia:			
Estructural/metabólica	23 (76.7)		
Genética	3 (10.0)		
Desconocida	4 (13.3)		
Tipo de epilepsia			
Focal	11 (36.7)		
Generalizada	6 (20)		
Focal y generalizada	12 (40)		
Desconocida	1 (3.3)		
Lateralidad del foco epiléptico			
Izquierdo	13 (43.3)		
Derecho	4 (13.3)		
Bilateral	5 (26.7)		
Edad de inicio de la epilepsia (años)		12.48 $\pm$ 15.5	8
Número de crisis al mes		4.9 $\pm$ 6.0	2
Antecedente de cirugía de epilepsia	4 (13.3)		
Número de FAE*		2.2 $\pm$ 0.84	2
Antiepilépticos indicados:†			
Acido valproico	17 (56.7)	Dosis media: 1391 mg/día	
Clonazepam	14 (46.7)	Dosis media: 2.6 mg/día	
Lamotrigina	8 (26.7)	Dosis media: 171.8 mg/día	
Carbamazepina	7 (23.3)	Dosis media: 728 mg/día	
Oxcarbazepina	5 (16.7)	Dosis media: 990 mg/día	
Fenitoína	4 (13.3)	Dosis media: 300 mg/día	
Topiramato	3 (10.0)	Dosis media: 300 mg/día	
Lacosamida	2 (6.7)	Dosis media: 350 mg/día	
Levetiracetam	2 (6.7)	Dosis media: 1750 mg/día	
Lorazepam	2 (6.7)	Dosis media: 6 mg/día	

DE: desviación estándar; FAE: fármacos antiepilépticos.

\*Número de FAE indicados al momento de iniciar la clozapina.

†La frecuencia es  $> 30$  y el porcentaje es  $> 100$  debido a que un paciente podía estar con más de un FAE.

mg/dl ( $p = 0.002$ ), y la glucosa sérica, que aumentó de 89.9 a 96.15 mg/dl ( $p = 0.030$ ).

El número de crisis epilépticas disminuyó de una frecuencia mensual promedio de 4.9 (mediana = 2) a 2.04 (mediana = 1;  $p = 0.001$ ).

No se encontraron diferencias significativas en las variables del hemograma, con especial énfasis en los valores de neutrófilos antes y después del inicio de la clozapina.

Considerando los reportes de que el ácido valproico disminuye las concentraciones séricas de la clozapina,

**Cuadro II.** Características de la psicosis y otras variables psiquiátricas de los pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en el periodo 2008-2018 ( $n = 30$ )

Características psiquiátricas $n = 30$	$n$ (%)	Media $\pm$ DE	Mediana
Edad de inicio de la psicosis (años)		22.8 $\pm$ 15.5	19
Diagnóstico psiquiátrico principal:			
Psicosis en epilepsia	20 (66.7)		
Esquizofrenia	6 (20)		
Agresividad	4 (13.3)		
Número de internamientos psiquiátricos previos a la clozapina		2.37 $\pm$ 2	
Tiempo entre el inicio de la epilepsia y el inicio de la psicosis (años)		16.12 $\pm$ 14.6	10.5
Tiempo con psicosis antes de iniciar la clozapina (años)		13.7 $\pm$ 5.6	13.7
Comorbilidad psiquiátrica:			
Depresión	6 (20)		
Agresividad	26 (86.7)		
Discapacidad intelectual	8 (26.7)		
Ansiedad	6 (20)		
Conducta suicida	3 (10)		
Número de antipsicóticos previos a la clozapina		3.67 $\pm$ 2.4	3
Antipsicóticos previos más frecuentes:			
Olanzapina	28 (93.3)		
Risperidona	23 (76.7)		
Haloperidol	18 (60)		
Sulpirida y amisulpirida	12 (40)		
Quetiapina	5 (16.7)		
Dosis media de clozapina (mg)		193 $\pm$ 129.6	175

DE: desviación estándar.

**Cuadro III.** Efecto de la clozapina sobre las variables metabólicas, hematológicas y clínicas de la epilepsia en los 30 pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en el periodo 2008-2018

	Antes de clozapina Media $\pm$ DE (mediana)	Después de clozapina Media $\pm$ DE (mediana)	Significancia estadística dos colas ( $p$ )
Peso (kg)	70.85 $\pm$ 11.8	72.24 $\pm$ 12.7	0.292
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.09 $\pm$ 4.7 (26)	30.29 $\pm$ 6.6 (27.5)	0.001 <sup>*,+</sup>
Leucocitos 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	6756 $\pm$ 1.8	6317 $\pm$ 1.5	0.206
Neutrófilos #/ $\mu$ l	3688 $\pm$ 5.9	3436 $\pm$ 5.6	0.91
Plaquetas 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	264,500 $\pm$ 80	263,533 $\pm$ 88	0.92
Colesterol (mg/dl)	159.7 $\pm$ 38.2	160.2 $\pm$ 40.41	0.92
Triglicéridos (mg/dl)	119 $\pm$ 74.2	144.8 $\pm$ 72.5	0.002 <sup>*</sup>
Glucosa (mg/dl)	89.9 $\pm$ 13.7	96.15 $\pm$ 16.9	0.03 <sup>*</sup>
Crisis epilépticas/mes	4.9 $\pm$ 6.1 (2)	2.04 $\pm$ 4.39 (1)	0.001 <sup>*,+</sup>

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

<sup>\*</sup>Valor significativo con  $\alpha < 0.05$ .

<sup>+</sup>Se realizó prueba de rango con signo de Wilcoxon.

Se muestra la comparación de los valores previos al inicio de la clozapina y a las 18 semanas posteriores. Se muestra el valor de la mediana solo en aquellas variables que no tuvieron una distribución normal.

**Cuadro IV.** Correlación de la dosis de clozapina con otras variables

	Peso	Colesterol	Triglicéridos	Glucosa	IMC	Crisis/mes
Dosis de clozapina						
r	0.287	0.158	0.374	-0.240	-0.021	-0.006
p	0.138	0.421	0.050*	0.218	0.924	0.979

IMC: índice de masa corporal.

\*Correlación significativa con  $\alpha < 0.05$ .

Se muestran el coeficiente de correlación y la significancia estadística de la relación entre la dosis de clozapina y las demás variables después de 18 semanas de tratamiento.

y tomando en cuenta que más de la mitad de los pacientes descritos usaban este antiepiléptico, se realizó una comparación de las dosis máximas de clozapina entre aquellos pacientes con epilepsia que tomaban ácido valproico y aquellos que no lo tenían en su esquema de tratamiento. No se encontró diferencia ( $p = 0.56$ ) e incluso la media de dosis de clozapina fue menor en los pacientes que estaban con ácido valproico ( $145 \pm 100$  vs.  $168 \pm 110$  mg).

### Relación de la dosis de clozapina con otras variables

Finalmente, en el análisis de correlación (Cuadro IV) encontramos que la única asociación significativa de la dosis de clozapina fue con los valores de triglicéridos ( $p = 0.05$ ); no obstante, se trató de una asociación débil, con un coeficiente de correlación de 0.37.

### Discusión

Aunque la efectividad antipsicótica de la clozapina y sus efectos metabólicos han sido ampliamente descritos en pacientes psiquiátricos, existe escasa información respecto a su uso en poblaciones neuropsiquiátricas, como es el caso de los pacientes con epilepsia. Los casos aquí descritos se caracterizan además por ser pacientes con epilepsia de difícil control o farmacorresistente que usan más de un FAE y que son atendidos en un centro de tercer nivel de atención. En revisiones sistemáticas se ha reportado que hasta un 6% de los pacientes con epilepsia pueden presentar algún cuadro psicótico, y que el riesgo de presentar psicosis es hasta ocho veces mayor que el de la población general.<sup>25</sup> Estos cuadros psicóticos o de agresividad relacionados con la epilepsia son tratados con antipsicóticos típicos y atípicos.<sup>27</sup>

El uso de clozapina en pacientes con epilepsia, aunque controversial por el riesgo de bajar el umbral de las crisis epilépticas, se ha reportado en otros estudios

como tratamiento de psicosis que no respondieron a los antipsicóticos habituales. Como ya se mencionó, el riesgo de crisis epilépticas parece estar directamente relacionado con la dosis, siendo mayor con dosis por arriba de 600 mg/día.<sup>28</sup> Paradójicamente, en este estudio se observó una disminución en la frecuencia mensual de crisis epilépticas con el uso de clozapina, lo cual ya ha sido observado por otros autores, como Langosh *et al*,<sup>25</sup> y podría deberse a que, al disminuir la sintomatología psicótica, hay un mejor apego al tratamiento antiepiléptico y una respuesta más moderada ante el estrés. No hay que olvidar que los pacientes con psicosis a menudo presentan alteraciones en el sueño, lo cual puede generar descontrol de las crisis epilépticas; factor que se revierte al mejorar la psicosis. Dado que en los expedientes clínicos revisados no se encontraron modificaciones del esquema de tratamiento antiepiléptico durante las 18 semanas de seguimiento, difícilmente se podría atribuir la reducción de las crisis epilépticas a los FAE. Así mismo, la cirugía de epilepsia en cuatro de los pacientes descritos se había realizado más de 1 año antes en todos los casos, por lo que difícilmente tendría relación con la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas.

La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con ácido valproico, que es el antiepiléptico de elección para tratar o prevenir las crisis epilépticas inducidas por la clozapina en los pacientes que no tienen epilepsia,<sup>12,13</sup> y aunque se ha descrito que el ácido valproico puede disminuir las concentraciones de la clozapina<sup>13</sup>, no se encontró que los pacientes que usaban este antiepiléptico tuvieran que llegar a dosis más altas de clozapina en comparación con los pacientes sin ácido valproico. Podría ser que el conocido efecto estabilizador afectivo del ácido valproico compensara este efecto, o que los pacientes con ácido valproico tuvieran una psicosis menos grave y por tanto no requirieran dosis más altas de clozapina. Dado que no se contó con escalas de gravedad de la psicosis de los

pacientes descritos, no es posible llegar a una conclusión definitiva al respecto.

Aproximadamente un 1-2% de los pacientes que inician clozapina pueden presentar agranulocitosis,<sup>4</sup> por lo que es necesario un seguimiento estrecho de la cuenta leucocitaria durante las primeras 18 semanas. En este estudio no se encontró ninguna reducción significativa en la cuenta leucocitaria durante el seguimiento en ningún paciente. El promedio de neutrófilos totales pasó de 3688 a 3436  $10^3/\mu\text{l}$ .

Con el uso de antipsicóticos atípicos es frecuente que los pacientes presenten aumento de peso, del IMC y de los valores de glucosa, y alteraciones en el perfil lipídico. Estas alteraciones metabólicas son consideradas factores de riesgo para desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, entre otros. Evidenciamos un aumento de la glucosa sérica y del IMC tras el inicio de clozapina, que no parece ser mayor que lo reportado en poblaciones psiquiátricas a pesar del uso concomitante de FAE en los pacientes aquí descritos.<sup>29</sup>

En distintos estudios se ha mencionado una relación entre el aumento de peso tras la administración de clozapina y la mejoría de la sintomatología psicótica en pacientes con esquizofrenia farmacorresistente. Se desconocen los mecanismos que expliquen dicha asociación, pero se han propuesto varias teorías, como son los efectos en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, anticolinérgica e histaminérgica, así como los efectos en las funciones metabólicas y endocrinas.<sup>30</sup> Dado que se ha reportado que incluso un aumento de peso moderado eleva el riesgo de desarrollar diabetes, dislipidemia y problemas cardiovasculares, entre otros, es recomendable realizar un seguimiento estrecho del peso, la glucosa y el perfil de lípidos en todos los pacientes que toman antipsicóticos de segunda generación.<sup>31</sup>

Los cambios en el perfil de lípidos encontrados en este estudio están acorde con lo que ya se ha reportado en la literatura, con un incremento mayor en las cifras de triglicéridos (de 119 a 144.9 mg/dl), pero no así en el colesterol.<sup>27</sup> Lally *et al.*<sup>32</sup> encontraron una correlación inversa entre la puntuación de la escala PANSS (escala de síndromes positivos y negativos de la esquizofrenia) y las cifras de triglicéridos, la ganancia de peso y el aumento de la circunferencia de la cintura, mostrando una disminución en la puntuación obtenida en la PANSS ante la elevación de los triglicéridos. Dicha asociación se ha reportado en otros estudios, en los que se observó una mejoría en la escala de calificación psiquiátrica breve (BPRS) en correlación

con un incremento de los triglicéridos.<sup>33</sup> A su vez, se ha reportado la probable relación que presentan los valores bajos de colesterol y la farmacorresistencia en pacientes con esquizofrenia.

El colesterol tiene un papel importante en la estructura y la función celulares, por lo que los cambios en sus concentraciones séricas pueden afectar la neurotransmisión en el sistema nervioso central, como por ejemplo con la disminución de la actividad neuronal serotoninérgica, y a su vez estar asociado a ciertos trastornos psiquiátricos.<sup>33</sup> El impacto que tiene la clozapina en el metabolismo de los lípidos, en especial el aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos, puede mejorar la actividad neuronal serotoninérgica e incrementar la respuesta clínica de aquellos pacientes que no respondieron de forma adecuada tras la administración de otros antipsicóticos.<sup>32</sup>

Se considera que existe una asociación entre la elevación de los triglicéridos y la respuesta antipsicótica al tratamiento con clozapina, así como una asociación de los valores bajos de colesterol y la farmacorresistencia en los pacientes con esquizofrenia.<sup>32</sup>

### Limitaciones del estudio

La serie de casos presentada es pequeña, lo cual es una limitación del presente estudio, así como su carácter retrospectivo. Igualmente, los cambios metabólicos, en el peso y en el control de las crisis epilépticas analizados corresponden a un corto tiempo desde el inicio de la clozapina, siendo muy probable que con el paso del tiempo sean más significativos, además de no contar con la determinación de las concentraciones séricas de clozapina en estos pacientes. Incrementar el tamaño de la muestra y hacer un seguimiento a largo plazo es recomendable, aunque los hallazgos del presente estudio replantean la utilidad y la seguridad del uso de clozapina en los pacientes con epilepsia y psicosis resistente al tratamiento.

### Conclusiones

El uso de clozapina en esta serie de casos no se relacionó con un descontrol de las crisis epilépticas e incluso hubo una disminución de la frecuencia de crisis mensuales. Los cambios metabólicos más importantes fueron una elevación moderada de los triglicéridos y de la glucosa. Los cambios descritos son similares a los reportados en poblaciones psiquiátricas por otros autores a pesar del uso concomitante de FAE, y esto brinda información relevante, ya que no se cuenta en



la literatura con estudios que aborden los efectos metabólicos en este tipo de pacientes.

El presente estudio aporta información sobre la seguridad del uso de clozapina en pacientes con epilepsia y psicosis que no responden a otros antipsicóticos.

## Agradecimientos

Al Dr. Luis Enrique Amaya Sánchez†, maestro y amigo, a quien agradecemos su valioso apoyo y enseñanzas.

## Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Referencias

- Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007;18(1):39-60. doi: 10.1177/0957154X07070335
- Stephens P. A review of clozapine: an antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 1990;31(4):315-26. doi: 10.1016/0010-440X(90)90038-T
- Buchanan RW. Clozapine: efficacy and safety. *Schizophrenia Bull*. 1995;21(4):579-91. doi: 10.1093/schbul/21.4.579
- Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29(2):101-11. doi: 10.1007/s40263-014-0222-y
- Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry*. 2007;52(7):457-63. doi: 10.1177/070674370705200708
- Liukkonen J, Koponen HJ, Nousiainen U. Clinical picture and long-term course of epileptic seizures that occur during clozapine treatment. *Psychiatry Res*. 1992;44(2):107-12. doi: 10.1016/0165-1781(92)90045-5
- Kikuchi YS, Sato W, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, et al. Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1973-8. doi: 10.2147/NDT.S69784
- Silvestri RC, Bromfield EB, Khoshbin S. Clozapine-induced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. *Ann Pharmacother*. 1998;32(11):1147-51. doi: 10.1345/aph.18062
- Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011;1(2):47-66. doi: 10.1177/2045125311405566
- Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 (Suppl B):153-6
- Ohno-Shosaku T, Sugawara Y, Muranishi C, Nagasawa K, Kubono K, Aoki N, et al. Effects of clozapine and N-desmethylclozapine on synaptic transmission at hippocampal inhibitory and excitatory synapses. *Brain Res*. 2011;1421:66-77. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.073
- Edge SC, Markowitz JS, Devane CL. Clozapine drug-drug interactions: a review of the literature. *Human Psychopharmacol*. 1997;12:5-20. doi: 10.1002/(SICI)1099-1077(199701/02)12:1
- Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry*. 2014;22(1):78-82. doi: 10.1177/1039856213502829
- Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr*. 2016;21(3):247-57. doi: 10.1017/S1092852916000250
- Toone BK. The psychoses of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(1):1-3. doi: 10.1136/jnnp.69.1.1
- Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry*. 1998;155(3):325-36. doi: 10.1176/ajp.155.3.325
- de Araujo Filho GM, da Silva JM, Mazetto L, Marchetti RL, Yacubian EM. Psychoses of epilepsy: a study comparing the clinical features of patients with focal versus generalized epilepsies. *Epilepsy Behav*. 2011;20(4):655-8. doi: 10.1007/978-3-319-22159-5\_19
- Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):37-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.04.012
- Rayport M, Ferguson SM. Psychosis of epilepsy: an integrated approach. En: Ettinger AB, Kanner AM, editores. *Psychiatric aspects of epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 1998. p. 73-94. doi: 10.1017/S1092852916000250
- Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: review and a unifying hypothesis. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):1029-37. doi: 10.1093/schbul/sbm012
- Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD006118. doi: 10.1002/14651858.CD006118.pub2
- Blumer D, Wakhlu S, Montouris G, Wyler AR. Treatment of the interictal psychoses. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(2):110-22. doi: 10.4088/jcp.v61n0206

23. Toone BK, Garralda ME, Ron MA. The psychoses of epilepsy and the functional psychoses: a clinical and phenomenological comparison. *Br J Psychiatry*. 1982;141:256-61. doi: 10.1192/bjp.141.3.256
24. Jette Pomerleau V, Dubeau F, Ducharme S. Clozapine safety and efficacy for interictal psychotic disorder in pharmaco-resistant epilepsy. *Cogn Behav Neurol*. 2017;30(2):73-6. doi: 10.1097/WNN.000000000000127
25. Langosch J, Trimble M. Epilepsy, psychosis and clozapine. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(2):115-9. doi: 10.1002/hup.375
26. Antony JT, Elias A, Chacko F, Rajan B. Is clozapine safe in patients with preexisting epilepsy? A report of 2 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):328-9. doi: 10.4088/jcp.v69n0221e
27. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319862968. doi: 10.1177/2045125319862968
28. Daly M, Salloway M. Clozapine-induced seizures and EEG changes: a case report and discussion of clinical management. *Jefferson Journal of Psychiatry*. 1993;11(1):8. doi: 10.29046/JJP.011.1.011
29. Muñoz P, Gallardo R. Trastornos metabólicos en pacientes esquizofrénicos tratados con clozapina. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*. 2004;42(1):37-42. doi: 10.4067/S0717-92272004000100005
30. Lamberti JS, Bellnier T, Schwarzkopf SB. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry*. 1992;149(5):689-90. doi: 10.1176/ajp.149.5.689
31. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15(1):33-48. doi: 10.1023/a:1023228626309
32. Lally J, Gallagher A, Bainbridge E, Avalos G, Ahmed M, McDonald C. Increases in triglyceride levels are associated with clinical response to clozapine treatment. *J Psychopharmacol*. 2013;27(4):401-3. doi: 10.1177/0269881112472
33. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1996;169(6):682-9. doi: 10.1192/bjp.169.6.682

---

**Cómo citar este artículo:**

Crail-Meléndez ED, Frausto-Luján MI, Aviña-Cervantes C, Martínez-Juárez IE, Cruz-Peralta D. Clozapina en epilepsia y psicosis: efectos en las crisis epilépticas y en el perfil metabólico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(1):17-26