

CARACTERIZACIÓN *IN SILICO* DE LA FARMACOCINÉTICA DE CLOZAPINA EN DISTINTAS POBLACIONES DE PACIENTES

In Silico Characterization of Clozapine Pharmacokinetics in Different Patient Populations

Alejandro GARCÍA; María Dolores SANTOS

Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca. Campus Miguel de Unamuno, Calle Lic. Méndez Nieto, s/n, 37007 Salamanca

Correo-e: sbuelga@usal.es

RESUMEN: La clozapina es un fármaco antipsicótico atípico de estrecho margen terapéutico (0,35 mg/L – 0,60 mg/L) y con riesgo de reacciones adversas poco frecuentes, pero de gran riesgo, por lo que es necesaria su monitorización. Con el avance del diseño de aplicaciones y programas informáticos se pueden realizar simulaciones farmacocinéticas de distintas moléculas para estimar su comportamiento en el cuerpo humano.

Este estudio tiene como objetivo realizar diversas simulaciones *in silico* modificando parámetros de aclaramiento según la edad, el sexo o el hábito tabáquico, comparando los resultados obtenidos con ensayos poblacionales.

SymCYP® v16.1 es un *software* informático que posee librerías de datos fisicoquímicos sobre diversos sustratos y datos poblacionales que, junto a los datos farmacocinéticos obtenidos de la revisión bibliográfica realizada, permiten la simulación de curvas farmacocinéticas y parámetros farmacocinéticos de clozapina en una población determinada.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto diferencias significativas en las concentraciones séricas de clozapina en función del sexo y de la edad, siendo necesarios ajustes de dosis para mantener concentraciones dentro de niveles seguros.

En conclusión, este trabajo ofrece una nueva visión al desarrollo de nuevas moléculas gracias a la utilización de simulaciones *in silico* masivas.

Palabras clave: clozapina; farmacocinética; *in silico*.

ABSTRACT: Clozapine is an atypical antipsychotic drug with a narrow therapeutic margin (0.35 mg/L – 0.60 mg/L) and with a risk of rare but high-risk side effects, which is why it is necessary its monitoration. With the advance of the design of applicatoins and computer programs, pharmacokinetic simulations of different molecules can be performed to estimate their behavior in the human body.

The aim of this study is to perform varios simulations *in silico*, modifying clearance parameters according to age, sex or smoking habit, comparing the results obtained with population-based trials.

SymCYP® v16.1 is a software that has libraries of physicochemical data on varios substrates and population data that, together with the pharmacokinetic data obtained from the literatura review, allow the simulation of pharmacokinetic curves and pharmacokinetic parameters of clozapine in a given population.

The results obtained show significant differences in the serum concentrations of clozapine according to sex and age, with dose adjustments being necessary to maintain concentrations within safe levels.

In conclusión, this work offers a new visión to the development of new molecules thanks to the use of massive *in silico* simulations.

Key words: clozapine; pharmacokinetic; *in silico*.

1. INTRODUCCIÓN

La clozapina es un fármaco antipsicótico atípico indicado en esquizofrenia resistente a otros tratamientos que, debido a su farmacocinética, a su estrecho margen terapéutico y al riesgo de agranulocitosis, es necesaria su monitorización para controlar concentraciones estables dentro de los límites (0,35 mg/L – 0,60 mg/L) y detectar reacciones adversas poco frecuentes, pero de gran riesgo (Drug-bank.ca. (2018). Clozapine - DrugBank. [Internet]).

Actúa como antagonista de receptores de dopamina (D_2) en el mesolímbico, reduciendo los síntomas positivos de la enfermedad (alucinaciones, ilusiones, desordenes cognitivos y motores...) y como antagonista de receptores de serotonina ($5-HT_{2A}$) en el córtex prefrontal, lo que limita la aparición de síntomas negativos (reducción de la expresión de sentimientos y emociones, charla monótona...).

Algunos efectos secundarios típicos se deben al bloqueo de otros receptores del organismo como adrenérgicos (α_1 y α_2), histamínicos (H1), muscarínicos (M1-M5), llegando a provocar hipotensión ortostática, somnolencia y efectos anticolinérgicos (Jann MW *et al.*, 1993).

Es de interés el estudio farmacocinético de la clozapina debido a las diferencias que se observan en distintos grupos de pacientes. Este fármaco se metaboliza principalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo CYP1A2 que presenta variaciones en su actividad dependientes de factores como el sexo, la edad y algunos inductores enzimáticos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco (PAH), lo que da lugar a diferencias en el aclaramiento de clozapina y en las concentraciones plasmáticas (Zanger UM, Schwab M, 2013).

En la actualidad, el diseño de aplicaciones y programas informáticos ofrecen una nueva realidad al diseño de ensayos clínicos. La utilización de simulaciones *in silico* de las curvas y parámetros farmacocinéticos permite obtener datos de concentraciones previos de moléculas en experimentación, evitando así un gasto innecesario de recursos humanos y económicos (Jamei M *et al.*, 2013).

2. OBJETIVOS

Dada la importancia de controlar las concentraciones plasmáticas de este fármaco, debido a la trascendencia de la infradosificación y la severidad de efectos adversos indeseados en caso de sobredosificación, este estudio tiene como objetivo caracterizar la utilidad y exactitud de las predicciones *in silico*, comparando los datos simulados respecto a los datos experimentales obtenidos en otros estudios farmacocinéticos de clozapina en pacientes, atendiendo a las diferencias causadas por características como el sexo, la edad y el hábito tabáquico.

Además, se realizarán predicciones de dosis para orientar las pautas posológicas recomendadas en poblaciones especiales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Software*

Para llevar a cabo las simulaciones *in silico* se ha utilizado el programa SimCYP[®] v16.1, desarrollado por Certara[®]. Este *software* recoge datos sobre poblaciones y moléculas preestablecidas que se pueden utilizar para la realización de ensayos clínicos, ajustando estos mismos datos (Jamei M *et al.*, 2013).

Para el desarrollo ofmático del trabajo se han utilizado los programas Microsoft Word[®] como procesador de textos y Microsoft Excel[®] como hoja de cálculo, ambos desarrollados por Microsoft Office[®] de 2016.

El análisis estadístico se ha realizado con el complemento XLSTAT[®] de Microsoft Excel[®], utilizando la prueba no paramétrica de datos no apareados U de Mann Whitney (nivel de significación $p < 0,05$).

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda de información se utilizaron recursos disponibles en la Biblioteca de la USAL como MedLine e ISI Web of Knowledge, y recursos informáticos en internet como Google Académico y la base de datos DrugBank (v5.1.0).

Tras una revisión de la bibliografía encontrada, se descartaron aquellos estudios que se consideraba que no aportaban información relevante para la realización del trabajo, atendiendo a criterios como el tipo de estudio realizado, la población utilizada, la antigüedad del estudio, resultados no concluyentes...

En total, 166 de los 176 trabajos encontrados se excluyeron por no responder a las expectativas de búsqueda.

5. SIMULACIONES

SimCYP® ofrece en su librería múltiples sustratos y poblaciones cuyos datos pueden ser modificados para realizar las simulaciones, atendiendo a nuestras preferencias o necesidades (en este trabajo, se han modificado los datos de aclaramiento y la proporción de hombres y mujeres y su edad). En las tablas 2 y 3 se recogen las características más relevantes sobre el sustrato y el grupo de estudio, respectivamente.

TABLA 1. Características generales del sustrato y la población utilizados en el estudio.

Sustrato	Sim-Clozapina
Peso molecular (g/mol)	326,8
Log P	3,5
Acidez/Basicidad	Base monoprotónica
pKa	7,75
Biodisponibilidad	≈ 1
Unión a proteínas plasmáticas	0,845
Semivida (h)	14 (6 - 26)
Población	Sim- <i>Healthy volunteers</i>
Tipo de población	Adulta
Rango de edad	20 – 75
Proporción de mujeres	0,34
Peso de referencia	70 Kg

En todos los casos, las simulaciones se realizaron en régimen de dosis múltiples, con las dosis e intervalos recomendados en la ficha técnica y durante un tiempo

suficiente para alcanzar el estado de equilibrio (un tiempo equivalente a, al menos, 7 semividas de eliminación).

5.1. Simulaciones variando el sexo

Las simulaciones se realizaron partiendo de la población *Healthy volunteers*, modificando la proporción de mujeres (0 y 1, respectivamente para los ensayos con hombres y mujeres) y los datos respectivos al aclaramiento descrito en la bibliografía (Jerling M *et al.*, 1997). Las características están descritas en la tabla 2.

5.2. Simulaciones variando la edad

Se realizaron tres simulaciones atendiendo a los grupos de edad recogidos en la tabla 2, ajustando los datos de aclaramiento según indica la bibliografía (Ismail Z *et al.*, 2012).

5.3. Simulaciones variando el hábito tabáquico

Para evitar posibles diferencias debido al sexo del paciente, se realizaron cuatro simulaciones (dos con hombres y dos con mujeres) en las que se variaba el hábito tabáquico de los mismos, reflejado en los datos de aclaramiento obtenidos en otras publicaciones (Ng W *et al.*, 2009). Las características del estudio se recogen en la tabla 2.

TABLA 2. Características de las simulaciones en función del sexo, el hábito tabáquico y la edad.

Características de la simulación	H. no fumadores	H. fumadores	M. no fumadoras	M. fumadoras	Jóvenes	Adultos	Ancianos
Número de ensayos	10						
Participantes por ensayo	10						
Total participantes	100						
Rango de edad	20 - 40			20-30		40-60	65-75

Características de la simulación	H. no fumadores	H. fumadores	M. no fumadoras	M. fumadoras	Jóvenes	Adultos	Ancianos
Duración del estudio (h)	240						
Tipo de administración	Vía oral, dosis múltiple						
Dosis (mg)	150						
Intervalo de dosificación (h)	12						
Aclaramiento <i>in vivo</i> (L/h)	38,2	44,2	28,3	34,3	32,0	24,8	19,7

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. *Influencia del sexo en la farmacocinética de clozapina*

Muchos estudios señalan las diferencias que se producen en las concentraciones sistémicas de clozapina, atendiendo al sexo del paciente.

Para constatar estas diferencias se han comparado parámetros farmacocinéticos como las concentraciones sistémicas en función del tiempo, las concentraciones máximas (C_{max}^{ss}) y mínimas (C_{min}^{ss}) en el estado de equilibrio y el área bajo la curva (AUC) en las simulaciones realizadas a un grupo de pacientes constituido únicamente por hombres y otro grupo únicamente por mujeres (Figura 1).

Es de especial interés señalar el incremento en la C_{max}^{ss} , puesto que la clozapina es un fármaco con estrecho margen terapéutico (0,35 mg/L – 0,60 mg/L) y requiere un especial control en sus concentraciones. En este caso, la población de mujeres superaría estos límites y aumentaría también la posibilidad de aparición de efectos secundarios indeseados, como se pone de manifiesto en la Figura 1, para una dosis recomendada de 150 mg cada 12 horas (Ficha Técnica de Clozaril® [Internet]).

En la gráfica (Figura 1) se observa una variación de las concentraciones sistémicas de clozapina entre hombres y mujeres, comparable al descrito en varios trabajos publicados (Jerling M *et al.*, 1997; Ismail Z *et al.*, 2012), con un aumento entre el 30 y 40 % de sus valores en las mujeres.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto una diferencia clara en la eliminación de clozapina entre hombres y mujeres, mostrando estas últimas una menor capacidad de eliminación, que podría ser debida a la menor actividad enzimática del CYP1A2 atribuida a las mujeres (puesto que es la enzima que se

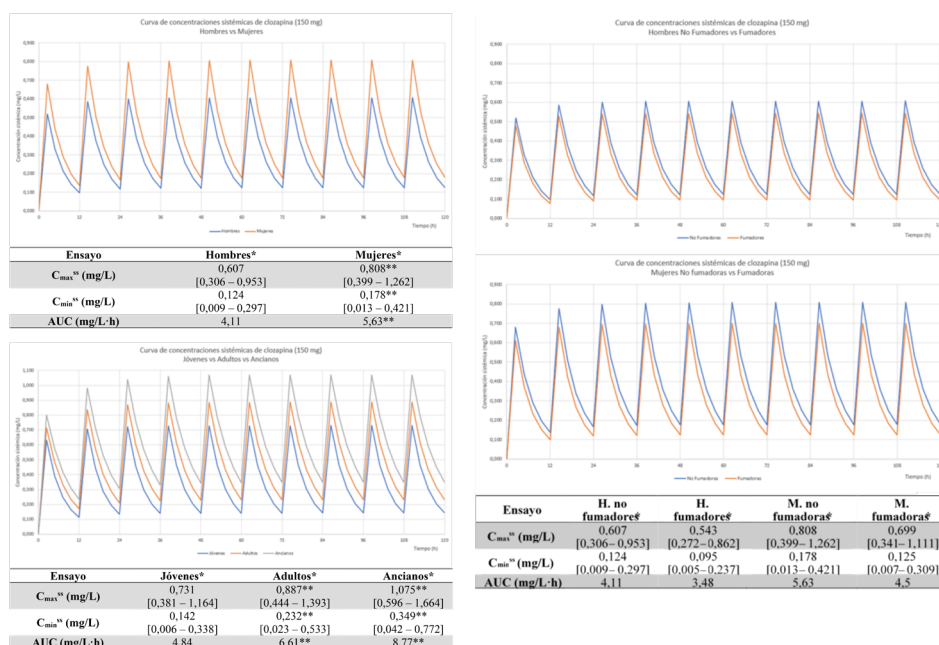
encarga principalmente del metabolismo del fármaco y su paso a norclozapina) o al menor volumen de distribución del fármaco (dada su liposolubilidad y el mayor porcentaje de grasa corporal de las mujeres respecto a los hombres).

6.2. Influencia de la edad en la farmacocinética de clozapina

Existen conclusiones dispares en la bibliografía acerca de la influencia de la edad en las concentraciones plasmáticas de clozapina. Sin embargo, como se describe en el estudio (Ismail Z *et al.*, 2012), aquellos que concluyeron negando la influencia de esta cometen errores en su realización (pobre número de muestra, rangos de edad limitados...) que inclinan la balanza hacia los que la afirman.

Es de especial importancia controlar las concentraciones de clozapina en edad avanzada, puesto que representan la mayor franja de pacientes expuesta a este fármaco y, como se observa en la Figura 1 y en el perfil cinético, las concentraciones

FIGURA 1. Curvas de concentraciones sistémicas en función del tiempo y resultados obtenidos de las simulaciones en función del sexo, la edad y el hábito tabáquico.



* Se representa junto a los Intervalos de confianza IC_{5-95}

** Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

en estado de equilibrio aumentan considerablemente con el incremento de edad, llegando a niveles que suponen un riesgo para la seguridad del paciente y comprometen la utilidad del tratamiento. Este incremento en las concentraciones puede ser explicado por la disminución de la actividad enzimática del CYP450 con el incremento de edad, especialmente en este caso de la isoenzima CYP1A2.

6.3. *Influencia del hábito tabáquico en la farmacocinética de clozapina*

Es conocida la influencia de los PAH del tabaco en la modificación del metabolismo de una amplia mayoría de compuestos. La bibliografía así lo señala en el caso concreto del CYP1A2 y el estudio de las repercusiones a las que podría dar lugar en el perfil cinético de fármacos como la clozapina, limitando su eficacia y el aumento de efectos adversos (Jerling M *et al.*, 1997; Tsuda Y *et al.*, 2014).

En la Figura 1 se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos en las simulaciones realizadas a las poblaciones, atendiendo a su hábito tabáquico. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto el posible efecto inductor del tabaco, que provoca una disminución en las concentraciones de clozapina; si bien las diferencias no son estadísticamente significativas, es un hecho a tener en cuenta junto a la influencia de otros factores como el sexo del paciente, para evitar un fracaso terapéutico al no conseguir una concentración mínima eficaz.

Los datos representados en la Figura 1 confirman las diferencias que ponen de manifiesto otros estudios (Ng W *et al.*, 2009; Rostami-Hodjegan A *et al.*, 2004; Tsuda Y *et al.*, 2014) y que relacionan también la influencia del sexo y el hábito tabáquico en la farmacocinética de clozapina. En este caso, serían necesarios más estudios para comprobar la importancia del hábito tabáquico.

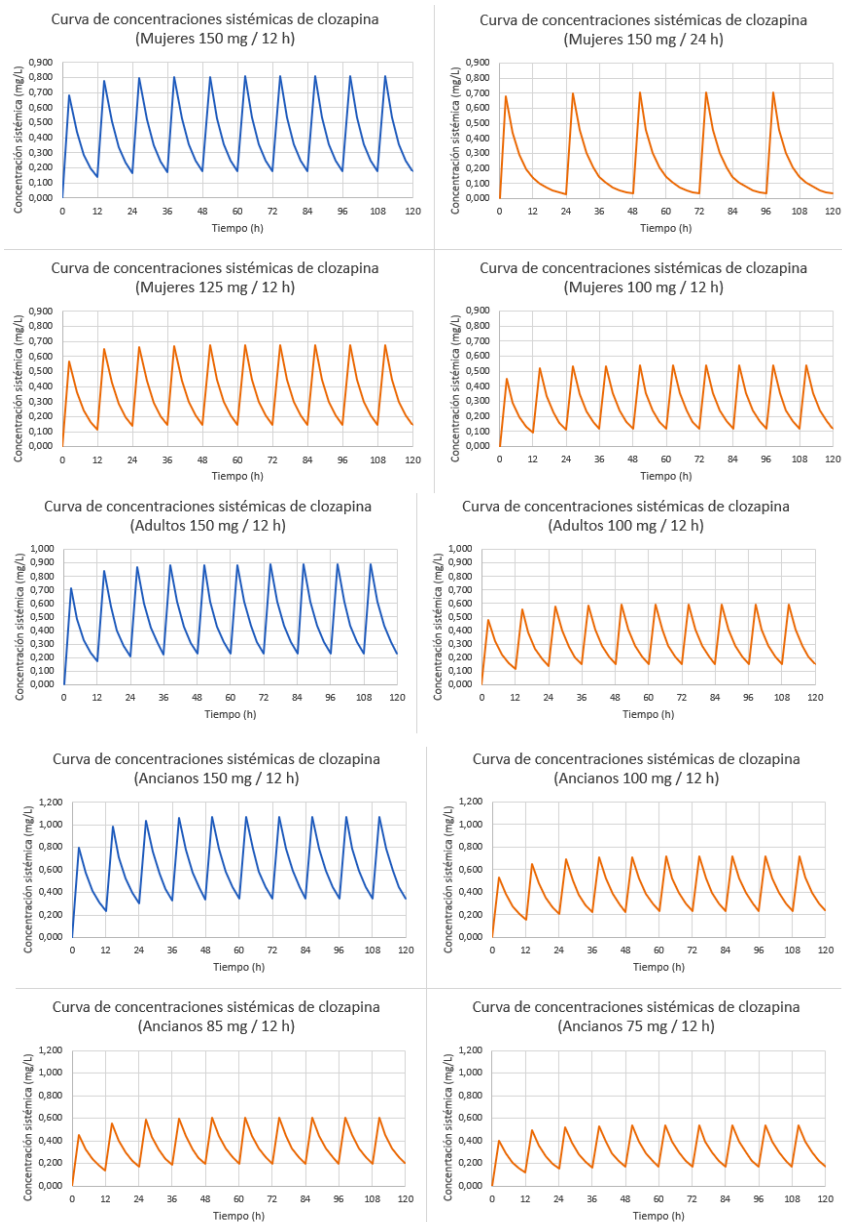
7. RECOMENDACIONES Y AJUSTE DE DOSIS

Las simulaciones han sido realizadas a una dosis estándar de 150 mg cada 12 horas, según estipula la ficha técnica de Clozaril®; sin embargo, como indican los resultados expuestos, es necesario el ajuste de dosis para ciertas poblaciones, de tal forma que las concentraciones se mantengan dentro de los límites de seguridad recomendados.

En la Figura 2 se recogen las curvas de concentración obtenidas tras el ajuste de dosis para las poblaciones mujeres, adultos y ancianos, respectivamente.

Una disminución de la dosis de un 33 % ajusta las concentraciones en mujeres por debajo del límite de seguridad recomendado, constatando la influencia del sexo la farmacocinética de clozapina (Figura 2).

FIGURA 2. Curvas de concentraciones sistémicas de clozapina en función del tiempo, ajustando dosis menores.



Aumentar el intervalo de dosificación a 24 horas, no logra disminuir la concentración máxima lo suficiente y provoca una disminución de la concentración mínima, lo que es acorde con el comportamiento esperado en función de la semivida de eliminación del fármaco (Figura 2). Por consiguiente, se ha descartado como recomendación.

En el caso de la población adulta y anciana, se empieza a observar la necesidad de un ajuste de dosis a medida que aumenta la edad, especialmente notable a partir de 40 años (Figura 2).

De acuerdo con esta observación, se han realizado las correspondientes recomendaciones de dosis para mantener las concentraciones sistémicas dentro del margen terapéutico en ambos grupos de poblaciones.

En la población anciana, la disminución de la dosis es mayor (hasta un 50 %) siendo especialmente susceptible a las variaciones en las concentraciones de clozapina, indicando la necesidad un mayor control por parte del personal sanitario (Figura 2).

8. CONCLUSIONES

La clozapina es un fármaco conocido, del cual se han realizado multitud de estudios para comprobar los factores que puedan afectar a su uso; la comparación de los datos experimentales con los datos simulados obtenidos pone de manifiesto la utilidad de las predicciones *in silico* para obtener una estimación *a priori* de los perfiles de un fármaco dado.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa la influencia del sexo en el perfil cinético de clozapina que provoca un aumento de las concentraciones sistémicas en mujeres, siendo de especial interés al poseer un estrecho margen terapéutico (0,35 mg/L – 0,60 mg/L).

La edad es un factor principal en el uso de clozapina. No solo es el más importante cuantitativamente, sino que la mayoría de pacientes a los que se les administra clozapina son de edad avanzada, siendo necesaria la monitorización y el ajuste de dosis para evitar la aparición de efectos adversos indeseados como consecuencia de la sobredosificación.

Por otra parte, se ha corroborado la posible influencia del hábito tabáquico en el metabolismo de clozapina que, a pesar de no ser tan notoria como las anteriores, en conjunto supone un factor determinante que requiere controlarse.

La información obtenida en las predicciones también es útil para ajustar las recomendaciones del régimen de dosificación; en este caso, reducir la dosis utilizada y mantener un intervalo de dosificación de 12 horas, puesto que el uso de intervalos mayores no mejora el perfil cinético de clozapina.

En definitiva, este trabajo ofrece una visión sobre el uso de programas informáticos y predicciones *in silico* que, a partir de datos fisicoquímicos, farmacocinéticos y poblacionales, pueden llevar a cabo ensayos *in silico* masivos que reduzcan los tiempos necesarios para el estudio de nuevas moléculas y simular la realización de ensayos clínicos en una población.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Clozaril®. [Internet] Consultado 20 abril 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
- Castberg I, Westin AA, Skogvol E, Spigset O. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 1:1-10.
- Drugbank.ca. (2018). Clozapine - DrugBank. [Internet] Consultado 18 abril 2018. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00363>
- Haring C, Meise U, Humpei C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *J Psychopharmacol.* 1989; 99:S38-S40.
- Ismail Z, Wessels AM *et al.* Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012; 20(1):53-60.
- Jamei M, Marciniak S *et al.* The simcyp population based simulator: architecture, implementation, and quality assurance. *In Silico Pharmacology.* 2013; 1(9):1-14.
- Jann MW, Grisley SR, Gray EC, Chan WH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinetic.* 1993; 24(2):161-176.
- Jerling M, Merlé Y, Mentré F, Mallet A. Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; ; 44:447-453.
- Ng W, Uchida H *et al.* Clozapine exposure and the impact of smoking and gender: a population pharmacokinetic study. *The Drug Monit.* 2009; 31(3):360-366.
- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Psychopharmacol.* 2004; 24(1):70-78.
- Scandlyn MJ, Stuart EC, Rosengren RJ. Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans. *Drug Metab Toxicol.* 2008; 4(4):413-424.
- Simcyp simulator (v.16) [software] 2011-2017. Princeton: Certara USA, Inc. Obtenido de: <https://support.certara.com>
- Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open.* 2014; 4:1-9.

XLSTAT-Base [software] 2017. Barcelona: Addinsoft España. Obtenido de: <https://www.xlstat.com/es/>

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Therapeut.* 2013; 138:103-141.