



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

Título:

"Frecuencia de efectos adversos en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con Clozapina de la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor en el servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez"

Presenta la Tesis para obtener el

Título de Médico Especialista en Psiquiatría

Nombre

Juan Francisco Curiel Prado

Dr. Andrés Gerardo Roche Bergua

Dr. Miguel Ángel Herrera Estrella

Nombre

Nombre

Asesor Teórico

Asesor Metodológico

México D.F. 14 de junio del 2019.



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.

Índice

Introducción.....	4
Marco Teórico.....	5
Justificación.....	24
Planteamiento del problema.....	25
Objetivos.....	26
Tipo de estudio.....	27
Muestra y muestreo.....	27
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	28
Operacionalización de variables.....	29
Instrumentos.....	30
Procedimiento.....	31
Consideraciones bioéticas	32
Resultados.....	36
Discusión.....	40
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44
Anexos.....	48

Resumen. El diagnóstico de esquizofrenia prevalece a lo largo de los años, se tiene estimado que el 1% de la población total tiene este diagnóstico. Tomando en cuenta este dato, de acuerdo a la inversión de edades en la pirámide poblacional, el grupo de edad predominante será el de adulto mayor, por lo que es importante tener en cuenta que los pacientes con diagnóstico previo del espectro de la esquizofrenia, será convertida en un paciente más vulnerable tomando en cuenta las comorbilidades que se puedan presentar y factores de riesgo que puedan predisponer a otras entidades patológicas. Dentro de la práctica clínica de los médicos que se ven enfocados a la atención del adulto mayor un reto siempre ha sido la evasión de la polifarmacia; enfocados más al área psicogeriatría el objetivo es el adecuado control de los síntomas del trastorno que tiene el paciente; teniendo como metas utilizar monoterapia y a dosis mínimas terapéuticas. La clozapina es uno de los medicamentos antipsicóticos que dentro de la literatura general de psicofármacos es de los que menos efectos adversos producen en el paciente bajo este tratamiento; sin embargo, el fármaco puede presentar efectos adversos letales, lo que ha condicionado reserva para la prescripción de este medicamento. Motivo por el cual este estudio por medio de una escala de efectos adversos pretende orientarnos en cuanto a la frecuencia de efectos adversos de los pacientes tomados en cuenta en este estudio.

Método: Se trata de un estudio observacional, descriptivo transversal, en una muestra no probabilística de 21 pacientes. Grupo de estudio: hombres y mujeres pacientes de la consulta externa psicogeriatría mayores de 60 años en tratamiento mínimo de 3 meses con clozapina a una dosis de 25 a 350 mg por día. Se realizó una exploración física completa y como instrumento se aplicó la escala UKU Escala de Efectos Secundarios, la cual incluyen la valoración de efectos adversos psíquicos, neurológicos, autonómicos, otros; la gravedad de los síntomas 1 (leves), 2 (moderado), grave (3); así como la interferencia de los efectos adversos en la vida diaria del paciente

Resultados: Los efectos secundarios relacionados a la administración de clozapina se encuentran entre los más comunes: somnolencia, sialorrea, estreñimiento.

Conclusiones: Si bien se encuentran efectos adversos en pacientes con efectos secundarios a clozapina los síntomas que se obtuvieron posterior a aplicación de escala UKU no generan interferencia significativa en su vida diaria. Ningún paciente presentó en la temporalidad del estudio efectos adversos letales (Neutropenia, agranulocitosis, Miocarditis u hepatitis). Dados los resultados se muestra que la clozapina con un adecuado protocolo de inicio y seguimiento de tratamiento es un fármaco seguro dentro de la población geriátrica.

Palabras Clave: Esquizofrenia, clozapina.

Introducción

Se estima que el 1% de la población mundial cuenta con un diagnóstico del espectro de la esquizofrenia; tomando en cuenta los datos estimados para los próximos años, los pacientes con algún diagnóstico del espectro de la esquizofrenia, de acuerdo a su edad y la definición, entraran a un rango de edad de Adulto Mayor. De ahí la importancia de realizar estrategias y fortalecer nuestro conocimiento acerca del tratamiento adecuado y oportuno de nuestros pacientes; dada la vulnerabilidad a la que se encuentra expuestos este grupo de edad.

Actualmente en México encontramos un incremento de la población mayor de 60 años de un 6.4 a un 10.5% y se espera que para el 2050, dicha población incremente a 32.4 millones. Así mismo, dentro de ésta misma población, se presentan diversas patologías principalmente asociadas a los cambios esperados en el envejecimiento, llevándolos al consumo de muchos fármacos. La polifarmacia afecta un 85% de los mismos y no se asocia con mayor supervivencia. Al contrario, los expone a más efectos adversos, caídas, deterioros de funciones cognitivas y hospitalizaciones. La complejidad del régimen medicamentoso incluye más que el simple número de medicamentos consumidos. Tanto la polifarmacia como la complejidad terapéutica se asocian con una peor adherencia de los pacientes. Para evitar la polifarmacia, la complejidad y mejorar la adherencia es necesario un uso adecuado de la medicación. Prescribir bien acorde a los diversos criterios existentes, para poder disminuir el riesgo de efectos secundarios, deterioro cognitivo, mejorar la calidad de vida y el pronóstico de nuestros pacientes.

Marco Teórico

Esquizofrenia

Es un síndrome de etiología desconocido que se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas, emocionales, de la percepción, del pensamiento y de la conducta. La esquizofrenia está bien establecida como un trastorno del encéfalo que cursa con alteraciones estructurales y funcionales que pueden visualizarse en las pruebas de neuroimagen. Tiene además un componente genético, tal y como han demostrado los estudios realizados en gemelos. El trastorno generalmente es crónico, y en el curso clínico se pueden distinguir una fase prodrómica, una fase activa y una fase residual. Durante la fase activa, se observan síntomas tales como alucinaciones, ideas delirantes y desorganización del pensamiento. Las fases prodrómicas y residuales se caracterizan por la presencia de formas atenuadas de los síntomas de la fase activa, tales como creencias extrañas y extravagantes, pensamiento mágico, deterioro de la capacidad de cuidar de sí mismo y problemas en las relaciones interpersonales. ¹

La esquizofrenia es un trastorno que causa distorsiones significativas en el pensamiento, la percepción, el habla y el comportamiento. Las características incluyen psicosis, apatía, retraimiento social y deterioro cognitivo, que resultan en un deterioro social significativo. ²

EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA

La incidencia es de 0.2 por 1000 habitantes. La prevalencia de 0.5%; riesgo de prevalencia de por vida.

Se ha observado los hombres tienen una enfermedad más severa enfermedad con un inicio más temprano. Prevalencia en hombres aproximadamente 1.4 veces más.

EDAD PREDOMINANTE:

- La edad de inicio de los síntomas psicóticos es de 20 años para los hombres y de 20 para las mujeres.
- La edad de inicio de los síntomas negativos es usualmente antes (es decir, a mediados de la adolescencia).

La incidencia pico se presenta entre las edades de 16 y 30 años.

GENÉTICA:

- La genética representa el 70% del riesgo; el 30% restante asociado a otros factores como entornos urbanos, migración o consumo de cannabis.
- Los familiares de primer grado tienen una probabilidad 10 veces mayor de convertirse en esquizofrénicos.
- Las tasas discordantes entre gemelos idénticos son más altas de lo esperado con el patrón de herencia simple.
- Se han descrito asociaciones con varios cromosomas, pero ninguna ha sido replicada.

- Existe evidencia de que la expansión repetida de triple nucleótido (p. Ej., Como la observada con Enfermedad de Huntington) puede desempeñar un papel en la herencia de la enfermedad. ²

DIAGNOSTICO

No se han identificado síntomas patognomónicos, ciertos fenómenos psicopatológicos tienen una significación especial para el diagnóstico de esquizofrenia, los cuales suelen presentarse asociados entre sí. Estos son:

- a)** Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.
- b)** Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretas y percepción delirante.
- c)** Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo.
- d)** Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).
- e)** Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.

- f)** Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.
- g)** Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor.
- h)** Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia social). Debe quedar claro que estos síntomas no se deban a depresión o a medicación neuroléptica.
- i)** Un cambio consistente y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social. ⁴

Pautas para el diagnóstico

Presencia como mínimo de un síntoma muy evidente o dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los grupos uno a cuatro, o síntomas de por lo menos dos de los grupos referidos entre el cinco y el ocho, que hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más.

El diagnóstico de esquizofrenia no deberá hacerse en presencia de síntomas depresivos o maníacos relevantes, a no ser que los síntomas esquizofrénicos antecederan claramente al trastorno del humor (afectivo). Si los síntomas de trastorno del humor y los esquizofrénicos se presentan juntos y con la misma

intensidad, debe recurrirse al diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, aun cuando los síntomas esquizofrénicos justificaran por sí solos el diagnóstico de esquizofrenia. Tampoco deberá diagnosticarse una esquizofrenia en presencia de una enfermedad cerebral manifiesta o durante una intoxicación por sustancias psicótropas o una abstinencia a las mismas. Los trastornos similares que se presentan en el curso de una epilepsia o de otra enfermedad cerebral deberán codificarse de acuerdo con la categoría F06.2 y aquellos inducidos por sustancias psicótropas. ⁴

La esquizofrenia se diagnostica cuando un individuo ha experimentado al menos 6 meses (1 mes si usa los criterios CIE-10) de alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, catatonía o síntomas negativos (por ejemplo, abolición, anhedonia, aislamiento social, aplanamiento afectivo).

- Cualquier condición médica, medicamento o sustancia que pueda afectar la homeostasis cerebral puede causar psicosis; esto se distingue de la esquizofrenia por un curso relativamente breve y una alteración en el estado mental que sugiere un delirio subyacente.
- Se deben descartar otras afecciones neurológicas que tienen psicosis como presentación inicial (p. Ej., Enfermedad de Huntington).
- Trastornos del estado de ánimo con psicosis: estos son indistinguibles de la esquizofrenia en la sección transversal, pero tienen un curso longitudinal que incluye la recuperación completa.

- El trastorno delirante implica delirios no extraños y carece de la alteración del pensamiento, las alucinaciones y los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- El autismo en el adulto tiene una edad temprana de inicio y carece de alucinaciones o delirios significativos. ²

TRATAMIENTO

El Tratamiento clínico para el paciente esquizofrénico abarca el ingreso hospitalario y la medicación antipsicótica, además de tratamientos psicosociales del tipo de tratamiento conductual, familiar, grupal, individual, social y la rehabilitación. Cualquiera de estas modalidades de tratamiento se puede aplicar de forma hospitalaria o ambulatoria. Las indicaciones de hospitalización son el peligro para los demás, la tendencia suicida, la sintomatología grave que lleva a una escasa autoestima que lleve al riesgo de lesión secundario a desorganización, el estudio diagnóstico, la falta de respuesta al tratamiento en condiciones poco restrictivas, los estados morbosos asociados que producen complicaciones y la necesidad de modificar regímenes de tratamiento farmacológico complejos. ¹

Algoritmo

psicofarmacológico.

La primera fase del tratamiento de la esquizofrenia consiste en monoterapia con uno de los siguientes antipsicóticos de segunda generación: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona. Luego de alcanzar los niveles adecuados, se debe evaluar la respuesta del paciente. En caso de haber logrado una respuesta completa, se continúa con el mismo fármaco; si la respuesta es parcial o incompleta, se pasa a la fase 2, que consiste en monoterapia con otro de los antipsicóticos

mencionados de segunda generación, diferente al empleado en la fase 1. Si en la fase 2 la respuesta es parcial o nula, se pasa a la fase 3.

La tercera fase del tratamiento consiste en el uso de clozapina; éste es el único antipsicótico que ha demostrado superioridad por sobre los demás en cuanto a la mejoría de los síntomas positivos, además de ser eficaz en los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento y en los pacientes con comorbilidades psiquiátricas como abuso de sustancias, violencia o intentos de suicidio. Asimismo, en los sujetos que presentan síntomas positivos de más de 2 años de duración se utiliza clozapina, sin necesidad de probar primero con otros antipsicóticos. Cuando no se obtiene una respuesta completa con clozapina se reevalúa el diagnóstico y se descarta la presencia de factores que compliquen la respuesta terapéutica, como el abuso de sustancias, la mala adhesión al tratamiento o las circunstancias de estrés psicosocial. A continuación, se pasa a la fase 4.

La cuarta etapa del algoritmo consiste en la administración de clozapina más, en primer lugar, un antipsicótico de primera generación; segundo, otro antipsicótico de segunda generación o, en tercer lugar, terapia electroconvulsiva. Si esta combinación no funciona se avanza a la quinta fase del algoritmo, que es similar a la fase 2 y consiste en monoterapia con un antipsicótico de primera o segunda generación no probado previamente.

Cuando fracasan todas las estrategias anteriores se alcanza la fase 6 del algoritmo, que consiste en el empleo de una terapia combinada, que puede incluir: en primer

lugar, la combinación de un antipsicótico de primera generación con un antipsicótico de segunda generación; en segundo lugar, dos antipsicóticos de segunda generación; tercero, un antipsicótico de primera o segunda generación más terapia electroconvulsiva o, por último, un antipsicótico de primera o segunda generación más un fármaco de otro tipo (por ejemplo, un estabilizador del estado de ánimo).¹⁸

CLOZAPINA

La clozapina es un antagonista serotoninérgico 2A/ dopaminérgico D2 o ASD, es considerado como el antipsicótico atípico prototípico y tiene uno de los más complejos perfiles farmacológicos de los antipsicóticos atípicos. Fue el primer antipsicótico que se definió como atípico y de esta forma como causante de pocos si es que algún efecto extrapiramidal, no causante de discinesia tardía y no elevador de la prolactina. A pesar de su compleja psicofarmacología, estas propiedades atípicas estaban relacionadas con la presencia de antagonismo serotoninérgico 2A añadido al antagonismo dopaminérgico D2 de los antipsicóticos convencionales. Se acepta que la clozapina es un antipsicótico atípico particularmente eficaz, cuando los antipsicóticos convencionales fracasan, siendo considerado el “gold standard” de la eficacia en la esquizofrenia.⁷

A pesar de su superior eficacia, la clozapina es un agente subutilizado, principalmente debido a miedo a los efectos adversos de la clozapina. Las precauciones emergentes sobre los efectos secundarios metabólicos han contribuido a evitar la prescripción de clozapina. Se reporta un estudio la experiencia

clínica con nueve pacientes con esquizofrenia / trastornos esquizoafectivos con diabetes mellitus comórbida y tratados con clozapina. Curiosamente, todos los pacientes podrían mantenerse en control glucémico óptimo incluso después de la clozapina. En conclusión, una crítica sobre los riesgos potenciales versus los beneficios de la clozapina en medio de nuestras observaciones de esta serie de casos agrega evidencia adicional a la literatura emergente sobre la utilidad clínica de la clozapina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

La clozapina puede aumentar el riesgo de DM, pero el riesgo puede no ser mayor en comparación con otros antipsicóticos. Parece tener mayores beneficios en ciertos escenarios clínicos de esquizofrenia y, por lo tanto, se puede iniciar tan pronto como se determine la necesidad. Evitar o retrasar la iniciación de la clozapina debido a factores de riesgo metabólicos puede llevar a una exacerbación de la psicosis que puede ser más perjudicial en el transcurso de la enfermedad. Las alentadoras observaciones naturalistas en esta pequeña muestra de pacientes obligan a la investigación sistemática en grandes cantidades. El uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente y diabetes podría resultar en un control mejorado de la psicosis y la diabetes, aunque la eficacia y la seguridad deben ser monitoreadas proactivamente. ⁵

Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes ancianos con esquizofrenia se basan en gran medida en datos extrapolados de estudios de medicamentos antipsicóticos en poblaciones de pacientes más jóvenes. El objetivo fue evaluar la efectividad y la seguridad de la monoterapia con clozapina en un grupo diagnóstico homogéneo de pacientes ancianos con esquizofrenia (criterios DSM-IV-TR).

Un estudio amplio en el cual se realizó un análisis retrospectivo de historias clínicas computarizadas de pacientes de edad avanzada con esquizofrenia tratada durante el período enero 2007-diciembre de 2012. Los criterios de inclusión fueron: (1) 60 años y mayores, (2) tratamiento fallido con al menos tres diferentes compuestos antipsicóticos durante los últimos cinco años antes del período de estudio. La mortalidad y la re hospitalización durante un período de cinco años fueron las medidas de resultado predefinidas.

Los resultados fueron que 527 pacientes ancianos que padecían esquizofrenia, 43 pacientes, con una edad media de 69,4 + 8,7 años, fueron tratados con clozapina. Hubo 19 mujeres y 24 hombres, la duración media de la enfermedad fue de 38,8 años. Todos habían estado expuestos al menos a tres primeros y antipsicóticos de segunda generación antes del tratamiento con clozapina. La clozapina fue muy bien tolerada por los pacientes y la tasa de mortalidad (8/43 (18.6% vs. 87/484 (18%)) fue igual a la de otros antipsicóticos de primera y segunda generación ($p < 0.18$). las tasas con clozapina fueron significativamente menores que las tasas durante el período de cinco años previo a la exposición a clozapina (0,41 frente a 3,8; $p < 0,001$).

La conclusión de dicho estudio demuestra que la clozapina es eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia de edad avanzada. Sin embargo, autores de dicho estudio recomiendan la realización de estudios prospectivos para respaldar estos hallazgos. ⁸

En el tratamiento de la esquizofrenia resistente, varios metaanálisis intentaron cuantificar la eficacia y tolerabilidad de la polifarmacia antipsicótica (AP) versus monoterapia con resultados contradictorios. Recientemente, una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios investigaron la eficacia y la tolerabilidad de AP combinación vs. Monoterapia en esquizofrenia. Incluyó 31 estudios: 21 doble ciego (considerados estudios de alta calidad) y 10 de etiqueta abierta (considerados estudios de baja calidad). El metaanálisis mostró que, en general, la combinación de dos AP fue más efectiva que la monoterapia en términos de reducción de síntomas (diferencia de medias estandarizada (DME) = -0,53; intervalo de confianza (IC) del 95%: -0,87 a -0,19); sin embargo, este resultado se confirmó solo en el subgrupo de estudios de baja calidad. Los síntomas negativos mejoraron cuando se combinó un antagonista D2 con un agonista parcial D2 (DME = -0,41, IC del 95%: 0,79 a -0,03) tanto en estudios doble ciego como abierto. En el presente comentario, los resultados de esta revisión sistemática se discuten críticamente en términos de sus implicaciones clínicas y de investigación. ⁹

Proceso de envejecimiento

Para muchos individuos, el paso de la juventud a la vejez es un reflejo del paso de la persecución de la riqueza al mantenimiento de la salud. La tercera edad, o vejez, suele referirse a la etapa del ciclo vital que comienza a los 65 años. Los gerontólogos, clasifican a los adultos mayores en dos grupos, los ancianos jóvenes

de 65 a 74 años y los ancianos mayores a partir de los 75 años. Algunos usan el término ancianos para referirse a los mayores de 85 años.

Conforme a las proyecciones de población que estima el Consejo Nacional de Población (CONAPO), el número de personas que reside en el país en 2017 es de 123.5 millones. Por sexo, el porcentaje de mujeres (51.2%) es ligeramente mayor al de los hombres (48.8%). La reducción ininterrumpida de la fecundidad desde finales de la década de los sesenta y el aumento de la esperanza de vida han generado una base piramidal cada vez más angosta y una proporción cada vez más alta de adultos (30 a 59 años) y adultos mayores (60 y más años). Los primeros incrementaron su porcentaje de 26 a 36.7% entre 1990 y 2017; mientras que en las personas de 60 y más años acrecentaron de 6.4 a 10.5% en el mismo período, y se espera que en 2050 su monto aumente a 32.4 millones (21.5% de la población total).

10

El aumento de los adultos mayores implica desafíos importantes en materia de política pública. De acuerdo con la Organización de Naciones Unidas (ONU), “el envejecimiento de la población está a punto de convertirse en una de las transformaciones sociales más significativas del siglo XXI, con consecuencias para casi todos los sectores de la sociedad, entre ellos, el mercado laboral, financiero y la demanda de bienes y servicios, así como para la estructura familiar y los lazos intergeneracionales”.¹⁰

Porcentajes importantes de la población adulta mayor en México tiene padecimientos mentales. Un 17.6% presenta síntomas depresivos significativos,

22.1% de las mujeres y 12.5% de los hombres; 7.3% presenta deterioro cognitivo, 8.3% de las mujeres y 6.3% de los hombres; 7.9% sufre demencia, 9.1% de ellas y 6.9% de ellos. Debe darse atención especial a las alteraciones de la salud mental, ya que representan una contribución importante a la carga de las enfermedades crónicas en cuanto a costos y discapacidad; son responsables de 31% de los años de vida perdidos por discapacidad entre las enfermedades no transmisibles; la demencia es la primera causa de discapacidad para las personas adultas mayores. Por ello, la Organización Mundial de la Salud recomienda considerar la demencia como una prioridad en salud pública y para la asistencia social. ¹¹

El proceso de envejecimiento, o senectud, se caracteriza por un declive gradual de la funcionalidad de todos los sistemas corporales: cardiovascular, respiratorio, genitourinario, endocrino e inmunitario, entre otros. Pero la creencia de que la vejez se asocia invariablemente a problemas intelectuales y físicos profundos es un mito. Muchas personas mayores mantienen sus habilidades cognitivas y su capacidad física en un grado notable.

Cada individuo está dotado genéticamente de uno o más sistemas vulnerables, o pueden debilitarse debido a factores estresantes medioambientales o a un abuso deliberado, como la exposición excesiva a radiaciones ultravioletas, el tabaquismo o el consumo de alcohol. Además, no todos los sistemas se degradan al mismo tiempo, cualquiera de ellos puede hacerlo en un momento dado y provocar la enfermedad y la muerte. ¹

El envejecimiento se refiere, por lo general, al de las células. Por ejemplo, en el sistema nervioso central se producen signos de degeneración en las neuronas relacionados con la edad. Las señales de deterioro son mucho más intensas como pérdida de memoria y funcionalidad intelectual. En las células que envejecen se detectan también cambios estructurales y mutaciones en el ADN y ARN, que se han atribuido a las funciones del programa genotípico o la exposición a rayos X, productos químicos o alimentos entre otros. Probablemente no exista una única causa para el envejecimiento, y todas las áreas del cuerpo están afectadas en cierto grado. Los factores genéticos participan en trastornos que a menudo se presentan en personas mayores, como hipertensión, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis y neoplasias. Los estudios familiares indican la existencia de factores hereditarios para el cáncer de mama y de estómago, pólipos en el colon y algunos trastornos mentales de la vejez. ¹

Existen diversos cambios anatómicos y fisiológicos asociados con el envejecimiento los cuales incrementan la probabilidad de presentar efectos adversos a los fármacos comúnmente utilizados. ¹²

Algunos de éstos cambios incluyen degeneración neuronal en el sistema nervioso central, alteración de la respuesta inmune, disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, alteración del homeostasis de la presión arterial, disminución de la saliva, del flujo sanguíneo intestinal y hepático, estreñimiento, descenso de la capacidad vital, del reflejo de la tos, entre otros.¹

Estos cambios y el incremento en la necesidad de utilizar diversos fármacos, secundario a las enfermedades crónicas, incrementan el riesgo de presentar efectos adversos a los fármacos, interacciones fármaco-fármaco e interacción fármaco-enfermedad.⁵

Polifarmacia

La palabra polifarmacia se deriva de la antigua Grecia “polús” que significa mucho y “pharmakeía” que significa el uso de drogas y se refiere al uso simultáneo de diversos medicamentos, incluyendo las de a corto y largo plazo. Una de las definiciones más comúnmente empleadas para polifarmacia, es de acuerdo al número de medicamentos utilizados.¹³

La presencia de múltiples enfermedades crónicas es común en los adultos mayores. Como consecuencia, múltiples fármacos son utilizados para controlar los síntomas, prevenir complicaciones, así como la prevención de nuevas condiciones médicas. Un estudio realizado en Reino Unido reportó que el 40% de las personas mayores de 65 años consumía 5 o más fármacos, el 17.2% consumía 10 o más fármacos. Mientras la población continúa envejeciendo, la prevalencia de polifarmacia y el número de fármacos en los adultos mayores se incrementa. Así como el consumo de dichos fármacos tiene diversos beneficios, también se pueden encontrar efectos adversos. La polifarmacia se asocia en los adultos mayores a mayor riesgo de caídas, fragilidad, deterioro cognitivo, incremento de admisiones hospitalarias y reacciones adversas a los fármacos. Así también la polifarmacia se relaciona con el incremento del uso inapropiado de fármacos. La polifarmacia se ha definido de

diversas maneras. El uso concurrente de cinco o más fármacos es el más comúnmente usado, sin embargo, existen otras definiciones entre 2 y 10 fármacos. Sin embargo, el número de fármacos no es el mejor indicador entre el uso apropiado o inapropiado de los mismos.¹³

No existe como tal una definición estandarizada de polifarmacia, sin embargo, existen diversos estudios donde se reportan el número de medicamentos necesarios para ser considerado polifarmacia. No se tiene en consideración el potencial benéfico de algunos medicamentos y el dañino de otros. Es por eso que se estable el término de polifarmacia problemática definida como el uso de diversos medicamentos de forma inapropiada.¹³

Existen revisiones sistemáticas donde se muestran múltiples definiciones y clasificaciones, como menor, moderada, mayor y exceso de polifarmacia. Sin embargo, la más común es la clasificación numérica.

Se ha reportado que del 30 al 47% de los pacientes que reciben 5 o más medicamentos y 10 o más medicamentos respectivamente, han sido prescritos o presentado un mal monitoreo en el período de estudio de un año.¹⁵

En Noruega se realizó un estudio donde se indicó que un tercio de la población está expuesta al uso inapropiado de medicamentos. El número de médicos que prescriben medicamentos, se considera como un factor de riesgo para presentar polifarmacia.

Los adultos mayores con frecuencia presentan el consumo de diversos tipos de medicamentos, así como cursan con diversas condiciones crónicas. El uso de

diversos tipos de medicamentos (>4) es conocido como polifarmacia y es frecuente observarlo en los adultos mayores. ¹⁶

El síndrome de fragilidad está definido por un incremento en la vulnerabilidad hacia los diversos estresores, resultando de una disminución de reservas fisiológicas de diversos sistemas. Está asociado con un mayor número de limitaciones funcionales, caídas, hospitalizaciones y mortalidad. Parte de la intervención para reducir el síndrome de fragilidad, es la reducción de la polifarmacia, ya que expone a los adultos mayores a diversos riesgos, mencionados a continuación.

La polifarmacia puede incrementar el riesgo de poca adherencia terapéutica, duplicación de medicamentos, interacciones medicamentosas, mayores costos en salud y efectos adversos a los medicamentos.

En un estudio realizado en pacientes con polifarmacia se observó un riesgo incrementado de presentar pancreatitis aguda en adultos mayores con consumo de 4 fármacos o más de forma simultánea.

La polifarmacia ha sido caracterizada por el número de drogas que se utilizan, en una revisión y metaanálisis de 47 estudios utilizando dicha definición, se encontró asociación con riesgo de mortalidad.

Sin embargo, la asociación entre el número de fármacos y mortalidad, se debe interpretar con cautela. Existen dos conclusiones importantes, ya que la polifarmacia se relaciona con un número elevado de condiciones médicas, las cuales pueden asociarse de igual forma al riesgo de mortalidad. ¹⁵

La polifarmacia es la condición de tomar o tener prescritos muchos fármacos, llevando a mayor riesgo de interacciones farmacológicas, sobre todo en los adultos mayores, asociado a los cambios propios del envejecimiento, la dificultad para comprender las prescripciones médicas presentando con frecuencia efectos secundarios, así como problemas cognitivos asociados.

Algunos fármacos tienen efectos benéficos sobre la cognición, mientras que otros no, sin embargo, al encontrarse en combinación diversos fármacos, se incrementa la probabilidad de presentar deterioro.

Los efectos de la polifarmacia tienen un impacto negativo sobre la vida diaria, es por eso que se debe de prestar suficiente atención en el momento de realizar la prescripción de los medicamentos.

Larson y asociados encontraron que el 11.6% de pacientes con probable demencia, presentaban deterioro cognitivo asociado a polifarmacia, lo que la coloca como factor de riesgo importante para presentar alteraciones en las funciones cognitivas, que se deben diferenciar del síndrome confusional agudo inducido por fármacos. El deterioro cognitivo puede ser resultado de la combinación de diversos fármacos. 11

En Estados Unidos el 10% de la población presenta el consumo de polifarmacia, el 30% de los adultos mayores se encuentra tomando cinco o más drogas simultáneamente. La prevalencia reportada en otros países es similar, como por ejemplo en Inglaterra, Suiza, China, Brasil e Italia. La presencia de una alta prevalencia de polifarmacia se debe a los niveles elevados de comorbilidades y la

exacerbación en la prescripción por parte de los clínicos, así como su falta de seguimiento y monitoreo.

La exposición a múltiples medicamentos, colocan a los pacientes en un riesgo adictivo para cada una de ellas, así como potenciales efectos adversos y alto riesgo de caídas.

Las caídas pueden causar diversos tipos de lesiones y condiciones que dificulten la movilidad de los pacientes, así como una mortalidad y morbilidad incrementada, especialmente en los adultos mayores. Se ha estimado que el 5% de las caídas resulta en fracturas y es la quinta causa de muerte en los adultos mayores.

Diversos estudios han encontrado una asociación predominante entre polifarmacia y caídas, sin embargo, existen otros estudios donde no existe asociación.

El uso de fármacos prescritos continúa incrementándose como resultado de un incremento en la demanda de fármacos disponibles para tratar las enfermedades crónicas asociadas con la edad avanzada. En un estudio realizado en Suiza, se encontró que más del 40% de la población mayor a 77 años utiliza más de 5 fármacos de forma concomitante. La polifarmacia tiende a observarse comúnmente en esta población y es un factor de riesgo para diversas interacciones, sumado a una farmacocinética y farmacodinamia alteradas por la edad, los pacientes adultos mayores son muy susceptibles a presentar efectos secundarios, se ha asociado a un mayor número de reingresos hospitalarios y deterioro cognitivo.

Una de las herramientas para mejorar la prescripción de medicamentos en pacientes mayores son los criterios STOPP/START que nos permiten identificar a pacientes con prescripciones inapropiadas.¹⁴

Otra herramienta que se utiliza para asesorar la prescripción en pacientes ancianos son los criterios de Beers, los cuales se originaron en Estados Unidos, siendo actualizados en tres ocasiones y adaptados a la versión en español en el 2015.¹⁷

Método

Justificación

Las personas mayores con diagnóstico de Esquizofrenia son un grupo heterogéneo de pacientes, en el que a menudo existen múltiples complicaciones en el tratamiento con antipsicóticos, con el riesgo consiguiente de reacciones adversas a los mismos e interacciones farmacológicas. Este riesgo aumenta con la edad, como consecuencia de los cambios fisiológicos del envejecimiento, los cambios en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos, y la influencia de las enfermedades, los problemas funcionales y los aspectos sociales. Al incrementar la población adulta mayor, genera un mayor impacto en el sistema de salud, ya que conlleva un mayor número de padecimientos crónicos, que

ocasionan un mayor impacto económico, pérdida de funcionalidad y mayor dependencia, llevándonos a una reducida calidad de vida.

Como consecuencia de esto, existen reportes, que el 85% de dicha población presenta un consumo en promedio de 5 fármacos o más y se han encontrado asociaciones con efectos adversos que limitan la funcionalidad del paciente, múltiples interacciones farmacológicas, deterioro cognitivo, entre otras condiciones. Motivo por el cual se sugiere la monoterapia para un adecuado control de sintomatología de algún trastorno del espectro de la Esquizofrenia es uno de los retos del médico psiquiatra.

Planteamiento del Problema

Uno de los graves problemas a los que se enfrenta el psicogeriatra/psiquiatra es la amplia gama de efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos, así como identificar qué factores de riesgo presenta la población de adultos mayores con un diagnóstico del espectro de la esquizofrenia. Se pretende con este estudio buscar en monoterapia con clozapina un adecuado control de síntomas, así como reportar la frecuencia de los efectos adversos de los pacientes en tratamiento con clozapina de la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor del servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Por lo tanto, el presente estudio se sustenta sobre la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de eventos adversos en pacientes adultos mayores con esquizofrenia en tratamiento con clozapina en la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor del servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez?

Objetivo general

Determinar la frecuencia de efectos adversos en pacientes adultos mayores con esquizofrenia en tratamiento con clozapina durante el período 2017-2018 en la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor del servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de eventos adversos en pacientes con consumo de clozapina.

Determinar la frecuencia de eventos adversos en las áreas: psíquicas, neurológicas, autonómicas y otras.

Material y métodos

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Bernardino Álvarez en la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor durante el período comprendido de septiembre del 2018 a mayo del 2019.

En el estudio participaron pacientes en tratamiento con clozapina con al menos tres meses de inicio del tratamiento con clozapina (21 pacientes en tratamiento con Clozapina), con una dosis a partir de los 25 mg por día hasta 350 mg por día, en la clínica de trastornos psicóticos del servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, a los cuales se les aplicó un instrumento de efectos adversos al tratamiento con antipsicóticos (UKU).

El levantamiento epidemiológico lo realizó un médico psiquiatra residente de cuarto año de psiquiatría que aplicó la escala previamente mencionada y se evaluó para recabar los datos arrojados.

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo, transversal.

Muestreo. No probabilístico, intencional por cuota.

Muestra

21 pacientes de ambos sexos, con consumo de Clozapina en seguimiento de la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, los cuales cuentan con al menos tres meses de tratamiento con clozapina a dosis terapéuticas.

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad >60 masculinos y femeninos con diagnóstico de esquizofrenia y consumo de Clozapina, de al menos tres meses, en seguimiento en el servicio de psicogeriatría del HPFBA.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado y que deseen participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que cuenten con diagnósticos de esquizofrenia, pero que no cuenten con consumo de Clozapina.
- Pacientes que cuenten con abuso de sustancias
- Pacientes que cuenten con consumo de otro antipsicótico

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cooperen a la entrevista
- Paciente que no decida firmar el consentimiento informado
- Pacientes que desistan de participar en el estudio.

Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Escala de Medición	Tipo de Variable
Diagnostico	Basado en el expediente clínico y la CIE 10	Cualitativa nominal	Independiente
Genero	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa nominal	Independiente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Discontinua	Independiente
Efectos adversos	Describe síntomas no esperados del tratamiento a través de la escala UKU	Cuantitativa continua	Independiente

Instrumentos de medición

Escala de Efectos Secundarios Udvalg fur Kliniske Undersogelser, UKU

Sus autores O. Linjaerd, U.G. Ahifors, P. Bech, S.J. Dencker, K. Elgen. La UKU es una escala diseñada para evaluar los efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos. Consta de 54 ítems que se agrupan en 4 subescalas diferentes y que evalúan el grado en que están presentes diferentes síntomas y signos, así como su relación casual con la medicación:

- Efectos psíquicos (10 ítems)
- Efectos neurológicos (8 ítems)
- Efectos autonómicos (11 ítems)
- Otros efectos (25 ítems)

Los últimos 2 ítems (55 y 56) valoran la interferencia de los efectos secundarios en el funcionamiento diario del paciente y sus consecuencias sobre la toma de la medicación (ninguna, reducción de dosis, retirada o cambio). Cada ítem presenta 4 posibles respuestas que van de 0 a 3 (0, no o dudosamente presente; 1, leve; 2, moderado; 3, grave). Es un instrumento heteroaplicado y existen dos versiones UKU versión del paciente y UKU versión del clínico, en este estudio se utilizará la versión del clínico, a pesar de que esta escala no se ha utilizado en pacientes de México, esta traducida al español, ya que en América latina se utiliza por consenso. En esta escala se describen los efectos adversos que pueden presentarse tras la administración de clozapina en la cual al final de la misma se describe si el efecto adverso encontrado es causado por el uso del medicamento; también se en el

apartado final de la escala se menciona si hay o no efecto adverso al medicamento y si ha tenido consecuencias en el actuar del paciente o del médico.

Procedimiento

Se presentó el protocolo de tesis ante el Comité de Investigación y el Comité de Ética en investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Se aprobó el protocolo, se solicitó permiso a los jefes de servicio de Psicogeriatría, y se pidió colaboración de adscritos y residentes de esas áreas para invitar a pacientes con los criterios de inclusión antes descritos para participar.

Se identificó al paciente se le aviso al residente responsable del protocolo y acudió al servicio correspondiente. Se explicó el objetivo del estudio y en los casos de querer participar los pacientes firmaron el consentimiento informado, se realizó una entrevista inicial a los candidatos, identificando criterios de exclusión.

A los candidatos se les realizó la aplicación de la escala de efectos adversos de UKU.

Consideraciones éticas

1. Durante la realización de este estudio se tomaron en cuenta los principios de la bioética como:

- **Beneficencia:** Ante todo, se busca brindar beneficio al paciente, mediante el apoyo al diagnóstico, mejor tratamiento y un mejor abordaje terapéutico.
- **No maleficencia:** Ningún participante fue perjudicado de forma alguna, se respetaron sus derechos fundamentales.
- **Autonomía:** El participante tuvo la decisión total acerca de si participaba o no en el estudio, pudiendo abandonarlo en el momento que deseara.
- **Justicia:** Todos los participantes que cumplieron con criterios de selección pudieron participar en el estudio si así lo desearon.

2. Se sometió a comité de ética del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.

3. La información fue obtenida directamente del paciente, con las normas éticas establecidas para el manejo de la información, acorde a lo dispuesto en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Entrando el estudio en la categoría de investigación con riesgo mínimo según esta ley.

4. Se otorgó una descripción completa del estudio a los posibles participantes, con un consentimiento informado escrito donde se explicó en qué consistió la aplicación de las escalas, y con qué fines se realizó el estudio.

5. El manejo de información se realizó acorde a lo dispuesto en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

Se mantuvo en el anonimato el nombre de los pacientes a quienes pertenecen los expedientes incluidos en el estudio.

6. La información se manejó con confidencialidad, para el uso exclusivo del desarrollo del estudio.

7. No se gratificó monetariamente ni se les cobró a los pacientes que participen en el estudio.

8. Los resultados obtenidos se informaron a los Psiquiatras del hospital y se intenta realizar su publicación para difusión y uso de los resultados a favor del bienestar de los pacientes.

9. No existió conflicto de intereses en el desarrollo del protocolo.

Los gastos de material derivados del estudio fueron absorbidos por el investigador, la institución.

10. La duración del estudio fue aproximadamente de media hora.

11. La información recolectada fue registrada en base de datos, de manera confidencial.

12. Los pacientes pudieron beneficiarse de recibir atención dentro del hospital, podrían recibir un mejor tratamiento y pronóstico, sin embargo, no existe beneficio inmediato; se considera aportación a la ciencia médica.

13. En cuanto al riesgo de la investigación de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, este estudio se considera como:

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes residuales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

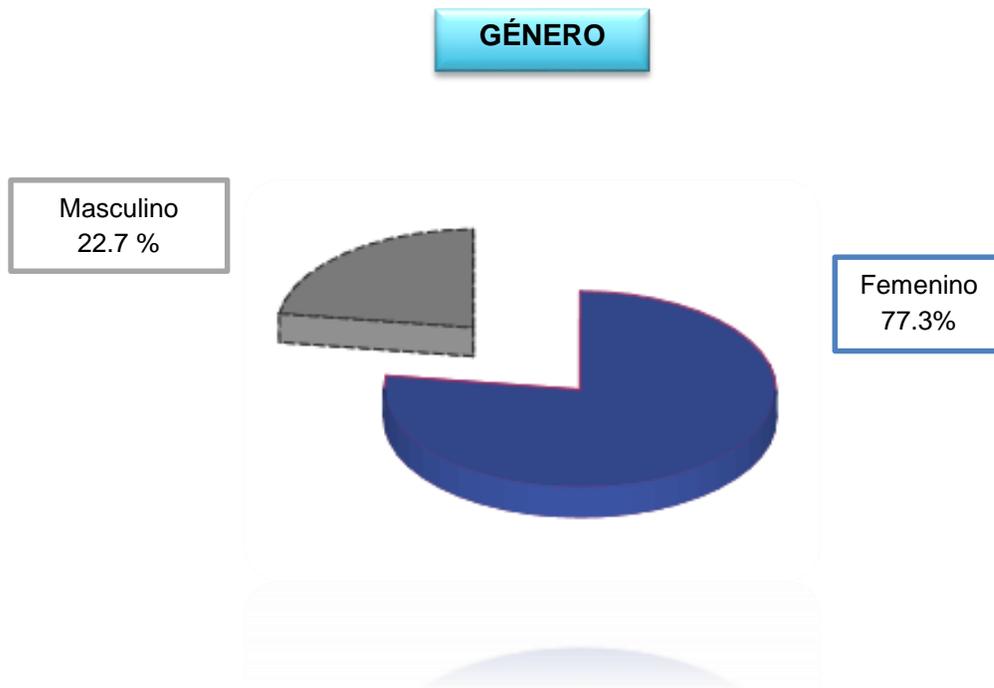
Una vez aplicada la Escala de *Efectos Secundarios Udvalg fur Kliniske Undersogelser, UKU* se obtuvieron los resultados de tal instrumento, la cual fue congregada en una base de datos del software SPSS y posteriormente se analizaron estadísticamente los datos. Para los datos demográficos se utilizaron estadísticas descriptivas.

El análisis se realizó de manera descriptiva, en cuanto a los efectos adversos presentes con el tratamiento a base de clozapina y ausencia de los mismos se consideró a toda la muestra estudiada.

Resultados.

Se integró una muestra de 21 pacientes, 5 hombres y 16 mujeres los cuales se encuentran en tratamiento y seguimiento en el servicio de Psicogeriatría en el Hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”, los usuarios se encontraban en el servicio de consulta externa de psicogeriatría. El grupo de pacientes en cuanto a la edad es mayor a 60 años (Grafica 1).

Gráfico 1: Frecuencia de adultos mayores de acuerdo a género.



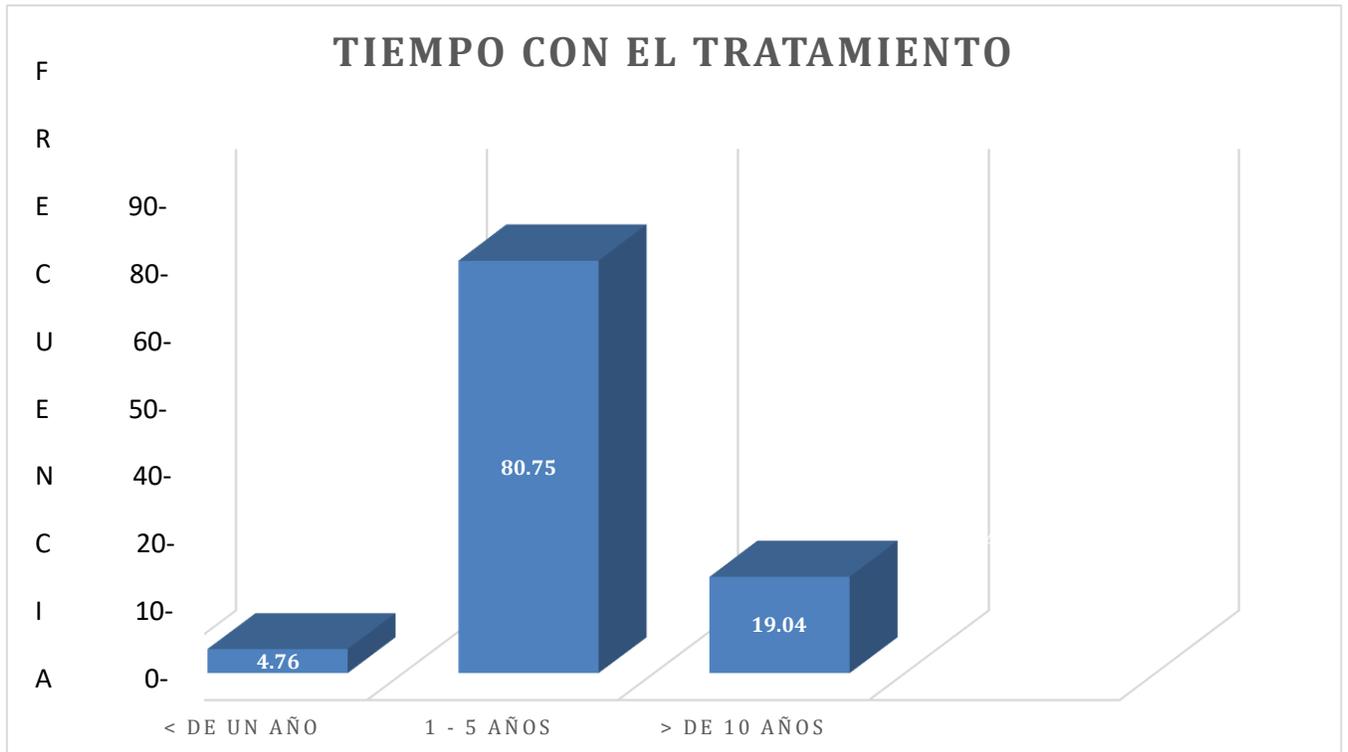
Grafica de pastel que representa la frecuencia de pacientes geriátricos de acuerdo a su género, en donde se observa mayor porcentaje de mujeres (77.3%) con respecto a hombres (22.27%).

Tabla 1. Distribución de la muestra por edad.

EDAD.	n	%
58	1	4.5
60	2	9.1
61	4	18.2
62	4	18.2
63	2	9.1
64	3	13.6
65	2	9.1
66	1	4.5
70	1	4.5
72	1	4.5
Total	21	95.5
Total	21	100.0

En esta tabla se observa que la edad presentada con mayor frecuencia en la muestra de adultos mayores del servicio de psicogeriatría fue entre 61 y 62 años.

Grafico 2. Frecuencia de acuerdo al tiempo de tratamiento farmacológico.



Al aplicar la escala de UKU, se tomó en cuenta el tiempo que el adulto mayor llevaba con el manejo farmacológico, posteriormente se observó que el 80.75 % tenían entre 1 a 5 años de tratamiento.

Tabla 2. Distribución de los efectos adversos según la escala de UKU, en pacientes del Hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.

Efectos Psíquicos.	n	%
Presentes.	16	72.7
Ausentes.	5	22.7
<hr/>		
Neurológicos	N	
Presentes.	4	18.2
Ausentes.	17	77.3
<hr/>		
Autonómicos.	n	%
Presentes.	11	50.0
Ausentes.	10	45.5
<hr/>		
Otros efectos.	n	%
Presentes.	4	18.2
Ausentes.	17	77.3

En cuanto a la presencia o ausencia de efectos adversos podemos observar que los síntomas psíquicos tienen una frecuencia más elevada con un porcentaje de 72.2 % y los efectos autonómicos se ponen de relieve hasta en un 50 %, por otro lado, existe escasa frecuencia de molestias neurológicas y otros síntomas son evidentes.

Discusión

En este estudio se muestra un panorama de los efectos adversos que presentan los pacientes del servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en tratamiento con Clozapina. Siendo el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez ejemplo y promotor de la salud mental en México y Latinoamérica, el servicio de psicogeriatría de dicha Institución es un referente y modelo en atención integral del paciente adulto mayor con diagnóstico de Esquizofrenia y de otros trastornos mentales (28). El uso de clozapina es cada vez más común en nuestros días a pesar de su empleo restringido por algunos clínicos en casos especiales como Esquizofrenia refractaria a tratamiento o por sus efectos adversos, los que se reportan claramente como leves o escasos, principalmente sialorrea, sedación y aumento de peso (23); como se evidencia en los resultados de este estudio en donde se muestra una clara prevalencia de síntomas psíquicos como somnolencia y sedación, este resultado es acorde con lo que se reporta en la literatura (29). Los efectos secundarios (miocarditis, hepatitis, neutropenia) restringen el uso de este antipsicótico, sin embargo, en este estudio no se presentaron en más de 10 años de manejo farmacológico con clozapina. Este hallazgo coincide con los efectos reportados en adultos mayores de 60 años y el grado de severidad de síntomas por clozapina (30), lo cual soporta uno de los objetivos de este estudio el cual es llevar a cabo un adecuado y efectivo tratamiento para los pacientes adultos mayores con un diagnóstico de un trastorno psicótico primario; es importante mencionar que algunos autores mencionan que la indicación de clozapina incluso con dosis muy bajas mantiene un adecuado efecto antipsicótico

(31). Es trascendente tomar en cuenta que factores de descontrol y de desapego al tratamiento son los efectos adversos a los psicofármacos (32), su uso debe ser subsidiario a la introducción de medidas no farmacológicas de tipo psicosocial y, en caso de eficacia insuficiente de estas, limitado en dosis y duración, siempre controlando la relación beneficio/efectos adversos generados. La reevaluación periódica de la necesidad de su empleo debe hacerse y en caso necesario emplear pautas de retirada lenta; como se menciona en la introducción es importante tomar en cuenta todos los factores que pudiesen convertirse de riesgo en el adulto mayor como ejemplo la polifarmacia (29) coincidiendo con ello en la literatura.

El uso de clozapina en los pacientes estudiados, reportó que si bien no hubo una valoración exacta de la mejoría del paciente (no es el objetivo en este momento), en la entrevista, al aplicar la escala UKU y no encontrar efectos adversos letales o adversos de otro tipo (psíquicos, neurológicos, autonómicos y otros) que interfirieran de forma grave en la vida diaria. Debe considerarse cuidadosamente el equilibrio entre las ventajas y las desventajas de los efectos secundarios, algunas revisiones aportan que estos efectos parecen ser menores con las dosis inferiores. En términos generales, la ausencia de información basada en evidencia disponible para considerar la pregunta de qué dosis de clozapina es más efectiva y produce menos efectos secundarios en población diana es un tanto austera. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios amplios, bien diseñados y bien informados para considerar esta pregunta. Hay una necesidad particular de dichos ensayos para discurrir los resultados a más largo plazo, y para examinar los efectos de la clozapina tomando en cuenta la edad, dosis, etc. (33), se considera conveniente tomar en cuenta como

una de las múltiples opciones a utilizar en pacientes con múltiples trastornos y no solo en la Esquizofrenia refractaria como lo ha aprobado la FDA (23).

Hablando en términos de resultados globales, la mayoría de los usuarios presentan escasos síntomas adversos clasificados como leves. En nuestro país, existen estudios acerca de los niveles plasmáticos de clozapina, dosis y efectos adversos como variables, en donde estudios epidemiológicos han investigado la prevalencia en muestras poblacionales (26). Se reporta que los principales efectos adversos que se registraron fueron, sialorrea, somnolencia, constipación y aumento de peso; cabe señalar que las dosis no están relacionadas con los niveles plasmáticos de clozapina, los efectos secundarios se presentan de manera leve y de forma idiosincrática (24).

Al observar a nuestra población en estudio y la presencia o ausencia de efectos no deseados, podemos ver que el 72.7 % tienen síntomas psíquicos leves sin embargo esto no se puede objetivar debido a las características de los usuarios en cuanto a edad, el trastorno psicótico de base y síntomas mnésicos, algunos autores hacen hincapié en la vía anticolinérgica que condiciona deterioro cognitivo (27), el 50 % se reporta con predominio de síntomas autonómicos en comparación diversos estudios de investigación que mencionan aumento de salivación (21).

Los efectos adversos neurológicos arrojados en este estudio, representan el 18.2% de los síntomas no deseados y encontrados en la muestra; esto es relevante pues los síntomas hallados fueron temblor y rigidez coincidiendo con lo que se describe en la literatura de farmacología como efectos esperados, sin embargo, no deseados (22).

Conclusiones.

El estudio mostró que en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de Esquizofrenia con el uso del antipsicótico clozapina presentan con mayor frecuencia efectos adversos psíquicos, de manera moderada algunos síntomas autonómicos y con escasa asiduidad efectos neurológicos; a su vez se observó que los efectos secundarios son bastante escasos y ningún paciente ha presentado en más de 10 años efectos graves; con esto se abre una posibilidad amplia de tratamiento, fomentará su uso de manera segura contemplando sus exiguos efectos desfavorables, los cuales son predominantemente leves. Se puede disponer a futuro de mayor información realizando un análisis de asociación con una población diana y observado la mejoría clínica.

Al utilizar herramientas seguras, confiables, sencillas y económicas como la UKU, se observó que son instrumentos valiosos y que pueden ser aplicables de manera rápida para detectar síntomas no deseados los cuales son de suma relevancia pues trastocan la calidad de vida del individuo.

Por último, es relevante reiterar que este estudio merece mayor seriedad pues como se ha mencionado, el tratamiento farmacológico y la respuesta al mismo interfieren en la calidad de vida de cada paciente. Se propone realizar a posteriori un protocolo para el uso de clozapina como primera opción psicofarmacología en diversos trastornos mentales.

Bibliografía

- 1.- Benjamín James Sadock, M.D., Virginia Alcott Sadock, M.D., Pedro Ruiz, M.D. Sinopsis de Psiquiatría. Décimo primera edición. 2015.
2. - Dr. Steven C. Stoner Pharm.D. Dr. Megan M. Dahmen Pharm.D. Dr. Arnaldo Berges M.D. Ms. Whitney M. Petry . Augmentation of Aripiprazole with Low-Dose Clozapine. American College of Clinical Pharmacy, febrero 2012.
3. - Brian J. Miller, MD, PhD, MPH; and Peter F. Buckley, MD. Innovative Add-on treatments for Schizophrenia. *Psychiatrics Annals*. 2018; 48 (5): 208-209
4. - García Parajuá P, Magaritos LM, Caballero M L, Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento CIE-10. (1ª ed). Madrid, España; 2001.
- 5.- Vanteemar S. Sreeraj*, Damodaran Dinakaran, Sachin Nagendrappa, Naren P. Rao, Muralidaran Kesavan, Shivarama Varambally, Ganesan Venkatasubramanian, *Asia Journal of Psychiatry* 28 (2017) 142-145
- 6.- Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. American Psychiatric Association. 2014. Editorial Panamericana.
- 7.- Stephen M. Stahl, psicofarmacología esencial de Stahl tercera edición
8. - ShaniPridan, MarninaSwartz, YehudaBaruch, ShellyTadger, Igor Plopski and Yoram Barak Effectiveness and safety of clozapine in elderly patients with chronic resistant schizophrenia. *International Psychogeriatrics* (2015), 27: 1,131–134

9. - C. Gastaldon*, D. Papola and G. Ostuzzi. Antipsychotic combinations in schizophrenia *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, page 1 of 4. Cambridge University Press 2017
- 10.- Myrna Muñoz del Valle, Virginia Muñoz Pérez, María Teresa Gutiérrez Gutiérrez, Maricela Márquez Villeda, Cristina Gil Villegas Montiel, Consejo Nacional de Población. CONAPO 2015. La situación demográfica de México. Primera edición: diciembre 2015 ISBN: 978-607-427-275-8.
- 11.- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012. Base de datos.
12. - Ximena A. Oyarzun Gonzalez. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2016.
13. - Gao-Jing Ong, Amy Page. Clinician agreement and influence of medication-related characteristics on assessment of polypharmacy. *Pharmacology Research & Perspectives*. Vol.5 Iss. 2. 2017.
14. Eva Delgado Silveira, María Muñoz García. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 2014;44(5): 273-279.
15. Piia Lavikainen, Esko Leskinen. Impact of missing data mechanism on the estimate of change: a case study on cognitive function and polypharmacy among older persons. *Clinical Epidemiology*. febrero 2015.

16. Ronald B. Stewart, William E. Hale. Acute Confusional states in older adults and the role of polypharmacy. *Annu. Rev. Health.* 13:415-430- 2014.
17. J. Pastor Cano, A. Aranda García. Adaptación española de los criterios Beers. *Anales del sistema sanitario de Navarra.* Diciembre 2015.
- 18.- Dres. Argo TR, Crismon ML, Suehs. El algoritmo de tratamiento de la Esquizofrenia: 2006 update. *J clin psychiatry*, 2007 Nov; 68 (11): 1751-62
- 19.- M.P García- Portilla, M. T. Bascarán, P.A. Sáiz. Banco de Instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 4ta edición. Marzo 2016
20. - Henry A. Nasrallah, MD Profesor de Psiquiatría, University of Cincinnati College of Medicine, Ohio, USA, Esquizofrenia resistente al tratamiento. *RET, Revista de Toxicomanías.* Nº. 49 - 2006
21. – M. Salazar C. Peralta FJ. Pastor, Manual de Psicofarmacología. 2da Edición, México.
22. – Sthal M. Stephen, Antipsicóticos, 1era Edición, Madrid España 2012.
23. - Sthal M. Stephen, Guía del prescriptor 5ta Edición, Madrid España 2015
24. – Aracely S. Pereyra, Irma S. Rojas, Jesús R. Bermúdez, monitoreo de las concentraciones plasmáticas de clozapina en paciente con Esquizofrenia. *Arch Neurocién (Méx)* Volumen 16 No 1: 4-7: 2011.
25. – Mukku Shiva Shanker Reddy, P.T Sivakumar, Mathew Varghese, Clozapine use in geriatric patients – challenges. *Asian journal of psychiatry*, 01-03-2018, India.
26. – Iliana P. Valerio, Janet J. Genchi, Socorro G. Valadez, características clínicas de paciente tratados con clozapina en Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Volumen 26, Numero 3, 2017, México.

27. – Shani Pridan, Marnina Schuartz Geouda Baruch, Effectiveness and safety of clozapine in elderly patients with chronic resistant schizophrenia, *International Psychogeriatrics* 27:1, 131-134, 2015, Israel.
28. – Andrés Gerardo Roche Bergua, Carlos Jesús Castañeda González, Jorge Octavio Campos López. *Psicogeriatría temas selectos*, editorial Bioquimed. 1era edición pag. 17-18, México 2017.
- 29.- Pablo Andrés Villanueva Esparza. ¿La exposición a clozapina en el adulto mayor está asociada a riesgo de leucopenia? *Revista chilena de neuropsiquiatría. Psiquiatría*. Vol. 56 no. 1 Santiago 2018.
30. – Barak Y, Wittenberg N, NAor S, Kutzuk D, Weizman A. Clozapine in elderly psychiatric patients: tolerability, safety, and efficacy. *Compr. Psychiatry*. 1999; 40 (4): 320-324.
31. – Snowdon J, Halliday G. A study of the use of clozapine in old age psychiatry. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26 (4): 232-5.
32. – Gareri P, De Fazio P, Russo E, MArigliano N, Fazio S, De Sarro G. The Safety of clozapine in the elderly. *Expert opinion drug safety* 2008; 7: 52538.

11.5. Escala de Efectos Secundarios (Udvalg für Klinische Untersuchungen, UKU)

Síntoma	Gravedad					Relación causal		
	NE	0	1	2	3	Improbable	Posible	Probable
Efectos psíquicos								
Dificultad de concentración	<input type="checkbox"/>							
Astenia/lasitud/fatigabilidad	<input type="checkbox"/>							
Somnolencia/sedación	<input type="checkbox"/>							
Alteraciones mnésicas	<input type="checkbox"/>							
Depresión	<input type="checkbox"/>							
Tensión/inquietud	<input type="checkbox"/>							
Aumento de la duración de sueño	<input type="checkbox"/>							
Disminución de la duración de sueño	<input type="checkbox"/>							
Aumento de los sueños	<input type="checkbox"/>							
Indiferencia emocional	<input type="checkbox"/>							
Efectos neurológicos								
Distonía	<input type="checkbox"/>							
Rigidez	<input type="checkbox"/>							
Hipocinesia/acinesia	<input type="checkbox"/>							
Hipercinesia	<input type="checkbox"/>							
Tembor	<input type="checkbox"/>							
Acatasia	<input type="checkbox"/>							
Convulsiones epilépticas	<input type="checkbox"/>							
Parestesias	<input type="checkbox"/>							
Efectos autonómicos								
Trastornos de acomodación	<input type="checkbox"/>							
Aumento de la salivación	<input type="checkbox"/>							
Disminución de la salivación	<input type="checkbox"/>							
Náusea/vómito	<input type="checkbox"/>							
Diarrea	<input type="checkbox"/>							
Estreñimiento	<input type="checkbox"/>							
Alteraciones de la micción	<input type="checkbox"/>							
Poliuria/polidipsia	<input type="checkbox"/>							
Vértigo ortostático	<input type="checkbox"/>							
Palpitaciones/taquicardia	<input type="checkbox"/>							
Aumento de la sudoración	<input type="checkbox"/>							
Otros efectos								
Exantema morbiliforme	<input type="checkbox"/>							
Exantema petequeial	<input type="checkbox"/>							
Exantema urticarial	<input type="checkbox"/>							
Exantema psoriásico	<input type="checkbox"/>							
Exantema inclasificable	<input type="checkbox"/>							
Prurito	<input type="checkbox"/>							
Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>							
Aumento de la pigmentación	<input type="checkbox"/>							
Aumento de peso	<input type="checkbox"/>							
Pérdida de peso	<input type="checkbox"/>							
Menorragia	<input type="checkbox"/>							
Amenorrea	<input type="checkbox"/>							
Galactorrea	<input type="checkbox"/>							
Ginecomastia	<input type="checkbox"/>							
Aumento del deseo sexual	<input type="checkbox"/>							
Disminución del deseo sexual	<input type="checkbox"/>							
Disfunción eréctil	<input type="checkbox"/>							
Disfunción eyaculatoria	<input type="checkbox"/>							
Disfunción orgásmica	<input type="checkbox"/>							
Disfunción de la lubricación vaginal	<input type="checkbox"/>							
Cefalea tensional	<input type="checkbox"/>							
Cefalea migrañosa	<input type="checkbox"/>							
Cefalea (otras formas)	<input type="checkbox"/>							
Dependencia física	<input type="checkbox"/>							
Dependencia psíquica	<input type="checkbox"/>							

NE, no evaluable.

11.5. Escala de Efectos Secundarios
(Udvalg für Kliniske Undersogelser, UKU)

2

Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente		
	<i>Evaluador</i>	
	<i>Paciente</i>	<i>Médico</i>
0 Sin efectos secundarios		
1 Sin interferencia significativa		
2 Interferencia moderada		
3 Interferencia marcada		
<i>Consecuencia</i>		
0 Ninguna acción		
1 No reducción de la dosis/tratamiento de efectos secundarios		
2 Reducción de la dosis		
3 Retirada de la medicación o cambio		



**SECRETARIA DE SALUD
COORDINACION DE INSTITUTOS NACIONALES DE
SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

Lugar y fecha: Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez". Fecha: _____.

Justificación y objetivo del estudio: Evaluar los efectos adversos de pacientes Adultos Mayores con tratamiento con Clozapina

Procedimientos: Se realizará una entrevista semiestructurada, se aplicará escala UKU para efectos adversos.

Posibles riesgos y molestias: Ninguno.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Directamente el paciente no recibe ningún beneficio. Es posible un mejor control a futuro del trastorno, al identificar de mejor manera los efectos adversos al tratamiento antipsicótico.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Al término de la aplicación del instrumento se le dará a conocer al participante el resultado.

Participación o retiro: Cada integrante tendrá la libertad de retirarse si así lo deseara, sin menoscabo de su tratamiento y seguimiento.

Privacidad y confidencialidad: Todos los resultados se tratarán con confidencialidad. En caso de su publicación no aparecerá el nombre de los participantes.

Disponibilidad de tratamiento médico en pacientes: No aplica.

Beneficios al término del estudio: Conocer el resultado de la aplicación del instrumento, así como orientación sobre el resultado.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Juan Francisco Curiel Prado Residente de 4to año de Psiquiatría HPFBA

Colaboradores: Dr. Andrés Gerardo Roche Bergua Jefe de Psicogeriatría 6to piso HPFBA

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse directamente con el investigador responsable, el Dr. Juan Francisco Curiel Prado

Tel 6181272031 Correo: pato_curiel@hotmail.com

Nombre y firma del sujeto

Dr. Juan Francisco Curiel Prado

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Familiar Responsable

Testigo



México, Ciudad de México 05 de febrero del 2019

Dr. Andrés Roche Bergua
Jefe del servicio de Psicogeriatría
Presente

Con el presente solicito a usted, autorización para llevar a cabo el protocolo de investigación titulado **“Frecuencia de efectos adversos en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con clozapina de la clínica de trastornos psicóticos del adulto mayor en el servicio de psicogeriatría del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez”**.

Durante un periodo de cuatro meses a partir de febrero del 2019 a mayo del 2019. El cual se evaluará con la escala de efectos adversos UKU. Agradeciendo de antemano la atención a la presente.

Atentamente

Dr. Juan Francisco Curiel Prado
Médico Residente de 4to año