



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

Título: Frecuencia de hiperglucemia en pacientes con esquizofrenia y en tratamiento con clozapina, un estudio retrospectivo.

Presenta la Tesis para obtener el  
Diploma de Especialista en Psiquiatría:  
Dr. Vicente Amaya Ocampo

Asesor de Tesis: Dra. María del Socorro González  
Valadez

*Ciudad de México, Julio del 2021*



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.

*Dedico este trabajo y este título, con mucho amor, respeto y admiración  
a Mamá Rafita.  
Que se adelantó al llamado de Dios y hoy descansa en paz, pero sé que me  
acompañó en cada momento.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Antes que nada, agradezco a la vida por las segundas oportunidades, por haberme permitido la recuperación plena de la salud y hoy poder alcanzar una meta más, que empezó como un sueño lejano en aquellos tiempos de estudiante semestroso de la facultad de medicina y que hoy se concreta con este trabajo.

Agradezco a mis padres que como siempre han sido el impulso para seguir y los pilares más fuertes en los que me puedo sostener toda vez que parecen flaquear mis fuerzas. A mis hermanos por ser y por estar.

A la persona más importante en mi vida, a Pedro, quien fue mi motivación cada día y que a pesar de lo complicado y complejo que pudo ser el camino, pudimos mantenernos unidos, fortaleciendo más el amor que nos une.

Una mención especial se merece mi Cayetana, que ha sido mi fiel compañera, quien se desveló conmigo en las noches de tareas y otros pendientes siempre en espera de que terminara pronto para poder jugar pero que al final le terminaba ganando el sueño, y que madrugó conmigo en los días de clases virtuales o en los días de levantarnos temprano para trasladarme a la CDMX. Gracias pequeña.

No dejo de lado el agradecimiento a las autoridades que en su momento estuvieron en el proceso de selección y que me permitieron el ingreso a este Gran Hospital; también a los familiares de los pacientes que nos depositan su confianza al dejar a nuestro cuidado a su paciente.

Agradezco infinitamente a cada uno de los médicos que tuvieron la apertura para compartir sus conocimientos, su experiencia, por cada una de sus enseñanzas, a la Dra. Miranda, Dra. Peraza, Dr. De la Cruz, al equipo UCEP, al equipo del Quinto Piso, Dra. Estrada. A la Dra. Coco que me hacía más fácil el R1, con tanta solicitud de SPECT's y oficios que le pedía, así como por su contención y su frase que hasta hoy me acompaña "aguanta doctor, aguanta, ya es menos..." y que hoy le agradezco su asesoría en el proceso de elaboración de esta tesis. También agradezco a quienes se tomaron el tiempo para darme consejos en el proceso de la tesis, a la maestra Jiménez Genchi, al Dr. Tellez, a la Dra. Marcela, al Dr. Oscar Rodríguez quien me ayudó a entender el programa estadístico. A todos, muchas gracias.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO .....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
4. OBJETIVO GENERAL.....	12
4. 1. OBJETIVOS PARTICULARES .....	12
5. TIPO DE ESTUDIO.....	13
6. HIPÓTESIS .....	13
7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	14
8. MUESTRA Y MUESTREO .....	15
8.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
9. PROCEDIMIENTO.....	16
10. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS (5,6) .....	18
11. RESULTADOS .....	19
12. DISCUSIÓN.....	21
13. CONCLUSIÓN.....	23
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24
15. ANEXOS .....	26

## RESUMEN

Se describe en la literatura la presentación de hiperglucemia como un efecto secundario ante el uso de antipsicóticos atípicos, de estos, la clozapina y la olanzapina los más se relacionan a este efecto, ambos son de uso frecuente en pacientes con esquizofrenia paranoide. Las personas que viven con esquizofrenia *per se* tienen un riesgo aumentado de padecer diabetes, al que se agrega los efectos a nivel metabólico de los antipsicóticos de segunda generación, lo que se traduce en un mayor riesgo cardiovascular y elevación de la morbi-mortalidad en esta población.

El presente estudio tiene por objetivo determinar la frecuencia de presentación de esta complicación entre pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y que tienen tratamiento con clozapina.

Se hizo una revisión de 92 expedientes, de los cuales solo 16 fueron incluíbles en la muestra ya que eran los únicos que contaban con controles bioquímicos de glucemia tanto basal como al primer y tercer mes de iniciado el tratamiento con clozapina. Además se consignó dosis de clozapina tanto inicial como la dosis indicada a los 3 meses de tratamiento.

Se encontró que a partir de la semana 4 se detecta un comportamiento hacia la alza de la glucemia, llegando a presentar hiperglucemia (niveles superiores a 100 mg/dl) hacia el tercer mes de tratamiento.

Con el presente se pudo corroborar lo reportado en la literatura en cuanto a la presentación de hiperglucemia secundario al uso de clozapina. Esto es importante tener en cuenta porque: 1) en México la diabetes es la segunda causa de muerte,

2) la esquizofrenia *per se* es un factor de riesgo para desarrollo de diabetes, 3) un efecto secundario de los antipsicóticos atípicos es la presentación de hiperglucemia, incluso de desarrollar diabetes; todo con la finalidad de detectar y tratar oportunamente y así disminuir la mortalidad en esta población.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, clozapina, hiperglucemia, diabetes, riesgo cardiovascular.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO**

Se ha descrito en la literatura que las personas que son diagnosticadas con esquizofrenia, presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones glucémicas, incluso diabetes tipo 2, que va derivar en un riesgo cardiovascular elevado y limitará aún más la esperanza de vida de esta población. La prevalencia reportada entre las personas que viven con esquizofrenia es variante entre los estudios realizados hasta el momento, pero se estima que es de 2 a 5 veces más que en la población en general. Se debe considerar que además de los factores diabetogénicos comunes implicados en la población en general, en las personas que padecen esquizofrenia se suman otras condiciones como el sedentarismo excesivo, efectos adversos de los psicofármacos, y determinantes socio demográficas como el acceso limitado a la atención médica. La esquizofrenia en sí misma se propone como factor causal de la diabetes (1).

De acuerdo con el peso que recae en el tema y por los reportes en la bibliografía, en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, existen los registros de tres estudios de investigación para tesis que se centran en la asociación de síndrome metabólico y el uso de antipsicóticos, así mismo se encuentra una publicación del año 2011, titulado "Prevalencia de síndrome metabólico en un hospital psiquiátrico de México" que incluyó 216 pacientes encontrando que el 14% de la muestra presentó síndrome metabólico en asociación con psicofármacos, teniendo mayor riesgo mujeres entre 40 y 59 años de edad (2).

La piedra angular para el tratamiento de esquizofrenia es con fármacos antipsicóticos, los cuales se dividen en dos clases de acuerdo a su estructura química, los típicos o de primera generación y los atípicos o de segunda generación. Los antipsicóticos de segunda generación tienen menos efectos secundarios extrapiramidales pero tienen efectos secundarios a nivel metabólico como obesidad, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico, resistencia a la insulina (3).

La clozapina es una dibenzodiazepina que se identifica químicamente como 8-cloro-11(4-metil-1-piperazinil-5H-dibenzo [b,e][14] diazepina, es el fármaco de elección en el caso de esquizofrenia resistente al resto de antipsicóticos tanto atípicos como típicos, debido a la mejoría de síntomas tanto positivos como negativos, además de que parece mejorar la organización del pensamiento, aspectos de la función cognitiva y se asocia a una mejor funcionalidad social (4).

La clozapina es una terapia eficaz para la esquizofrenia resistente al tratamiento, pero se asocia con el desarrollo de efectos secundarios letales que incluyen agranulocitosis e intolerancia a la glucosa. Siendo la intolerancia a la glucosa inducida por clozapina una entidad clínica que no se ha investigado completamente. Se describe que la clozapina causa intolerancia a la glucosa con más frecuencia que otros antipsicóticos y esto puede resultar en la muerte por crisis hiperglucémicas como cetoacidosis diabética y coma diabético. Los antecedentes, la prevalencia y el curso de la intolerancia a la glucosa siguen sin estar claros, pero se sugiere realizar no solo análisis de neutrófilos, sino también nivel de hemoglobina glucosilada y glucosa en ayunas o casual, al inicio de la clozapina, 1 y 3 meses después del inicio y cada 3 meses a partir de entonces (5).

## **LA ESQUIZOFRENIA SE ASOCIA CON ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS**

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica, que afecta a alrededor del 1% de la población mundial. En general, aparece antes en los hombres que en las mujeres. Suele iniciarse entre los 10 y los 25 años en los hombres y entre los 25 y los 35 años en mujeres (6).

Se caracteriza por síntomas positivos, negativos y disfunciones cognitivas; además de alteraciones endocrinológicas, del sueño, cardiovasculares y metabólicas con alteración del peso, regulación de la glicemia, metabolismo lipídico y presión arterial. Se ha demostrado que hasta el 80% de los enfermos con esquizofrenia sufren otras enfermedades médicas importantes concomitantes, y que hasta el 50% de estas afecciones no se diagnostican (7).

La expectativa de vida de los pacientes con esquizofrenia es entre 11 y 20 años menor que la población general y la mortalidad cardiovascular ha aumentado en contraste con la población general; en parte por el tratamiento antipsicótico, pero también se postula que por sí misma, la esquizofrenia se relaciona con alteraciones cardiometabólicas.

Los fármacos antipsicóticos se han asociado a estas alteraciones cardiometabólicas, aunque muchas de ellas se han encontrado desde el primer episodio psicótico, se postula que la esquizofrenia *per se* estaría relacionada con esta alteración.

Se estima que respecto al peso, el 50% de pacientes con esquizofrenia son obesos, menos del 20% realiza actividad física regular; además consumen más

calorías, prefiriendo azúcares y grasas saturadas. Además se suma la inducción de ganancia ponderal como efecto secundario de los antipsicóticos. También considerar que existen factores demográficos y características clínicas que se traducen en una mayor propensión al aumento de peso. Se destaca, este sentido, la relación obesidad – resistencia a la insulina.

Pacientes con episodio psicótico, sin tratamiento antipsicótico previo, poseen una composición corporal alterada, depósito aumentado de grasa intraabdominal con grasa subcutánea disminuida, un factor independiente para el desarrollo del síndrome metabólico (8).

### **PERFIL METABÓLICO Y ANTIPSICÓTICOS**

Los antipsicóticos atípicos inhiben el transportador de la glucosa. Estos pacientes presentan desde el inicio una alteración en la glicemia de ayuno, insulina basal y niveles de cortisol. Los pacientes con esquizofrenia tienen mayor probabilidad de desarrollar intolerancia a la glucosa, incluyendo diabetes mellitus tipo 2. La hipertensión arterial no se ha revelado como un factor ligado a la esquizofrenia. La dislipidemia tiene una prevalencia entre 25 y 69% en pacientes con esquizofrenia; el uso de antipsicóticos se asocia a un aumento de colesterol LDL y disminución de colesterol HDL. Olanzapina y clozapina se asocian a un mayor aumento de triglicéridos plasmáticos.

Los pacientes con esquizofrenia tienen característicamente insomnio de conciliación y mantenimiento, la privación de sueño y la desregulación de ritmo circadiano están asociados directamente al desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 y otras alteraciones cardiometabólicas, éstas alteraciones

pueden ser una causal importante en los trastornos del sueño de los pacientes con esquizofrenia (8).

La población con enfermedades mentales graves como la esquizofrenia, tienen peor salud física y reducida expectativa de vida. Los pacientes con desórdenes mentales tienen una alta prevalencia de factores de riesgo modificables para enfermedad cardiovascular, incluyendo obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia. Factores de riesgo modificables son índice de masa corporal, tabaquismo, inactividad física, dieta, medicamentos. Todos estos factores se reúnen en los pacientes con esquizofrenia, por lo que es importante realizar controles bioquímicos de forma oportuna para detectar alteraciones metabólicas, incidir en ellas y así disminuir la mortalidad por causas metabólicas.

En comparación con la población general, un paciente con esquizofrenia tiene entre 2 a 5 veces más probabilidad de presentar alguna alteración metabólica, que con frecuencia no es tratada apropiadamente. Si bien estas alteraciones tienen un origen multifactorial, el uso de antipsicóticos es un factor clave en su etiología. Estas alteraciones, factores de riesgo cardiovascular modificables, de fácil detección permiten identificar a los pacientes que se beneficiarían de la implementación de medidas de prevención (8).

## **ANTIPSIKÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y ALTERACIONES METABÓLICAS**

Se ha relacionado el uso de antipsicóticos atípicos con efectos secundarios metabólicos como obesidad, aumento de peso, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Los antipsicóticos atípicos tienen baja afinidad por los receptores D2 y alta afinidad por los

receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, lo que provoca menor tendencia a reacciones extrapiramidales, pero con mayor evidencia de derivar en efectos secundarios a nivel metabólico. Aumentan el peso de manera significativa, además de que presentar resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias relacionado con un perfil lipídico aterogénico (aumento del colesterol LDL y de las concentraciones de triglicéridos y disminución del colesterol HDL). Posterior al inicio del antipsicótico, se han encontrado concentraciones elevadas de glucosa y de lípidos. No todos los antipsicóticos causan los mismos efectos, o no con la misma intensidad (3).

### ***Obesidad-aumento de peso***

Se han detectado variaciones en el peso después de 10 semanas de tratamiento con una dosis estándar de antipsicóticos. Clozapina y olanzapina, han presentado las mayores ganancias de peso en 4.45 y 4.15 kg respectivamente.

La olanzapina muestra alta afinidad a la serotonina (particular a 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>), a la histamina H<sub>1</sub>, a los receptores muscarínicos (M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub>), a la dopamina (D<sub>2</sub> y D<sub>1</sub>) y a los receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos. El antagonismo o interacción con uno solo de estos receptores puede producir incremento de peso.

El control de peso corporal es esencial en pacientes con enfermedades mentales.

### ***Resistencia a la insulina***

Por un lado, se relaciona al aumento de peso, específicamente a la obesidad, por la liberación de productos biológicos liberados por el adipocito, y por otro se ha demostrado cómo los antipsicóticos de segunda generación produce resistencia a la insulina. Por ejemplo, la olanzapina puede afectar la sensibilidad a la insulina en ausencia de obesidad. También se ha postulado que la supresión colinérgica

influye en la secreción de insulina por una acción directa sobre el páncreas, gracias al antagonismo de los receptores muscarínicos M3 postsinápticos, localizados en las células beta, el bloqueo de estos puede conducir a la disminución directa de la secreción de la insulina.

### ***Diabetes***

Los antipsicóticos de segunda generación se asocian con aumento significativo en la concentración de glucosa en ayunas. Esta hiperglucemia puede provocar diabetes tipo 2, acidosis metabólica o cetosis. La mayoría de los casos nuevos de diabetes tipo 2 se producen en los primeros seis meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación. Por esto se debe dar seguimiento a todo paciente que inicie tratamiento con cualquier antipsicótico atípico, principalmente con clozapina u olanzapina, para detectar y tratar oportunamente la alteración glucémica.

Es necesario asegurar que los pacientes que reciben antipsicóticos de segunda generación sean examinados a tiempo para disminuir el riesgo de diabetes o complicaciones letales secundarias a diabetes.

### ***Dislipidemias***

Los cambios en los lípidos séricos son concordantes con los cambios en el peso corporal. La clozapina y la olanzapina, producen: mayor ganancia de peso, mayores aumentos en el colesterol total, colesterol LDL y los triglicéridos, así como colesterol HDL disminuido.

A las seis semanas de iniciado el tratamiento con olanzapina o clozapina, se produce marcado aumento en los triglicéridos séricos y en las concentraciones de leptina.

### ***Hipertrigliceridemia***

La clozapina y la olanzapina elevan las concentraciones de triglicéridos, se ha observado aumento rápido de los triglicéridos al iniciar el tratamiento y descenso rápido al suspenderlo.

El efecto que causan es a través de la reducción de la lipasa sensible a hormonas y por el aumento de la expresión del ácido graso sintasa, que favorece la lipogénesis y la hipertrofia del adipocito. Posible mecanismo de la olanzapina sobre la adipogénesis.

Para el control metabólico o seguimiento, es recomendable obtener datos bioquímicos del paciente y luego vigilarlos durante la totalidad del tratamiento.

Los parámetros que deben registrarse en el seguimiento son:

1. Antecedentes personales y familiares (Diabetes mellitus tipo 2, Obesidad, Dislipidemia, Hipertensión o enfermedades cardiovasculares).
2. Peso, altura, índice de masa corporal.
3. Circunferencia de la cintura.
4. Presión arterial.
5. Glucosa plasmática en ayunas.
6. Perfil lipídico (Colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos).

La mayor parte de los estudios de estos efectos secundarios metabólicos se han realizado en países europeos y norteamericanos, por lo que sería interesante comparar sus resultados con estudios realizados en países latinoamericanos, y en específico, determinar los efectos metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación en población mexicana. (3)

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública mundial, se estima que los casos de diabetes alcanzarán los 592 millones en 2035, lo que afectará a 8.8% de la población. En México es la segunda causa de muerte y la primera causa de años de vida saludables perdidos, declarada en 2016, emergencia epidemiológica en el país, siendo la detección oportuna de la enfermedad el principal reto para el control de la epidemia. En 2016, la prevalencia de diabetes total fue de 13.7% de los cuales 30% desconocía su enfermedad (9).

La evaluación y seguimiento metabólico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia y uso de antipsicóticos atípicos ayudaría al clínico en la toma de decisiones sobre las intervenciones terapéuticas más adecuadas para un mejor pronóstico.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La diabetes ocupa el segundo lugar por causas de muerte en México. En cuanto a Esquizofrenia, se ha demostrado que tiene un rol importante como riesgo de desarrollo de cualquier grado de intolerancia a la glucosa, incluida la diabetes, el cual se incrementa con el uso de antipsicóticos de segunda generación, principalmente clozapina. Como se ha comentado previamente, el antipsicótico clozapina tiene una mayor eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia sobre los demás antipsicóticos pero se acompaña de efectos secundarios que pueden considerarse fatales. En el Hospital Fray Bernardino Álvarez se ha prestado especial atención a la agranulocitosis (neutropenia) en los controles bioquímicos durante el tratamiento con el antipsicótico, sin embargo, también es necesario considerar los valores de glucosa sérica, sobre todo los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento, así como la toma de valores antropométricos, para detectar de forma oportuna la presencia de los efectos secundarios del psicofármaco y establecer la conducta terapéutica más apropiada (interconsultas con medicina interna o endocrinología, nutrición, etcétera). Con el presente estudio se pretende corroborar y demostrar lo que se reporta en la literatura respecto a la presencia de alteraciones glucémicas (hiperglucemia) en los pacientes con esquizofrenia bajo esquema terapéutico de clozapina.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha comprobado que con la clozapina se presentan efectos secundarios bioquímicos y metabólicos, sin embargo, es poca la información documentada de estudios realizados en población mexicana, incluso no se conoce con exactitud su frecuencia de presentación, si tomamos en cuenta que en México la diabetes ocupa un lugar entre las primeras causas de muerte y que entre los pacientes con esquizofrenia aumenta el riesgo de padecerla, entonces se convierte en un problema al que debemos dar un seguimiento adecuado para disminuir la morbimortalidad de esta entidad.

En el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez se hace hincapié en tener controles hematológicos, pero fundamentalmente de la línea blanca en los pacientes que tienen tratamiento con base en clozapina, a pesar de que se conocen las alteraciones a nivel de glucosa, colesterol y triglicéridos, todos ellos considerados como riesgo cardiometabólico que incrementa la mortalidad en este grupo de pacientes. De aquí surge la relevancia de realizar este estudio, no solo para conocer la frecuencia, sino para fortalecer las acciones a realizar durante el seguimiento de los pacientes con esquizofrenia que usan clozapina en su esquema terapéutico, considerando que es un hospital de concentración y con una gran población de usuarios, que ya tienen prescrito el antipsicótico clozapina, o son candidatos para su inicio.

### **3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia y curso de evolución de hiperglucemia en los pacientes diagnosticados con esquizofrenia en tratamiento con clozapina con seguimiento en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez?

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia de hiperglucemia en el grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y que reciben tratamiento con clozapina desde el inicio de su tratamiento hasta tres meses posteriores a su inicio en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

#### **4. 1. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Recabar y realizar un registro de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina y que presentan hiperglucemia.
- Determinar la frecuencia de relación entre antecedentes heredofamiliares de diabetes en los pacientes que presentan hiperglucemia.

## **5. TIPO DE ESTUDIO**

Tipo de estudio descriptivo, observacional, retrospectivo para describir la presentación de hiperglucemia en una muestra del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

## **6. HIPÓTESIS**

- Hi: Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina, presentan hiperglucemia tras el inicio del tratamiento.

## 7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Indicador
<b>Sexo</b>	(del lat. Sexus) Condición orgánica que distingue al macho de la hembra dentro de una misma especie.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sexo al que pertenece el participante, que se obtendrá de la historia clínica	Mujer Hombre
<b>Edad</b>	(del lat. Aetas, -atis, vida, tiempo que se vive.) Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta un momento concreto.	Cuantitativa	De intervalo	Edad al que pertenece el participante, expresada en años que se obtendrá de la historia clínica	Años
<b>Antecedente heredofamiliar de diabetes</b>	Apartado de la historia clínica que describe cualquier padecimiento de los familiares de línea directa del paciente, en este caso el padecimiento es diabetes.	Cualitativa	Nominal	Antecedente familiar de diabetes	Si No
<b>Tratamiento con clozapina</b>	Administración del antipsicótico clozapina para el control del padecimiento mental.	Cuantitativa Independiente	Intervalo	Dosis de clozapina administrada a los pacientes	25 mg – 600 mg
<b>Glucosa basal</b>	Glucosa que se encuentra en el plasma en estado de ayunas al inicio del tratamiento con clozapina	Cuantitativa	De razón	Glucosa reportada antes de iniciar tratamiento con Clozapina	mg/dl
<b>Hiperglucemia</b>	Cantidad excesiva de glucosa en sangre	Cuantitativa Dependiente	De razón	Usuarios que presentan elevación de glucosa en sangre	Mayor a 100 mg/dl
<b>Polifarmacia</b>	Uso simultáneo de varios medicamentos en un paciente en un periodo establecido.	Cualitativa	Nominal	Administración de clozapina de manera conjunta con otros psicofármacos durante un mismo periodo.	Si No

## **8. MUESTRA Y MUESTREO**

Se realizó muestreo no probabilístico por cuota. Se utilizó la base de datos de pacientes, actualizada al año 2020, en tratamiento con clozapina, en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, que incluye un total de 162 usuarios, de donde se recabó información únicamente de aquellos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina.

### **8.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### Criterios de Inclusión

- Sexo hombre o mujer.
- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de Esquizofrenia con base en criterios de CIE-10 consignado en el expediente clínico.
- Usuarios en tratamiento antipsicótico únicamente con clozapina, incluyendo usuarios que de forma concomitante sean tratados con otros tipos de fármacos distintos a antipsicóticos (típicos o atípicos)
- Expedientes que cuenten con resultados de laboratorio que incluyan glucosa sérica tanto basal como de seguimiento a 1 y 3 meses.

#### Criterios de Exclusión

- Pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos que se encuentren en tratamiento con clozapina.

- Haber iniciado otro tipo de antipsicótico en combinación con clozapina durante el tratamiento.
- No tener resultados de los laboratorios necesarios para este estudio, consignados en el expediente clínico.

#### Criterios de Eliminación

- Ausencia de expediente clínico a pesar de que se trata de un usuario contemplado en la base de datos.

### **9. PROCEDIMIENTO**

Se llevó a cabo la elaboración de este protocolo de investigación, bajo la supervisión y autorización de la asesora de tesis, con la presentación posterior ante los Comités de Investigación y de Ética del Hospital para su aprobación.

Una vez aprobado, se solicitó autorización tanto a la Dirección del Hospital como a la Jefatura de División de Auxiliares de diagnóstico, tratamientos y servicios paramédicos, para tener acceso al archivo clínico y realizar la revisión de los expedientes, con base en el listado proporcionado por la jefatura de hospitalización, que incluía a 162 usuarios que hasta el año 2020 tenían tratamiento con clozapina.

Se solicitó autorización a la Jefa de Archivo para permanecer dentro de esa área para no exponer los expedientes al exterior y por protección de la información personal. Se entregó listado al encargado del servicio en turno quien facilitó la

búsqueda de cada expediente con revisión de 12 expedientes por día en promedio durante el turno vespertino.

Se realizó la selección de los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio, recabando datos no anonimizados y no vinculables con los usuarios (no se consignó nombre y tampoco número de expediente).

Se obtuvieron los datos sociodemográficos como sexo, edad, AHF en primera línea de DM2, información relacionada al tratamiento (dosis inicial de clozapina y dosis de clozapina a los 3 meses de iniciado el tratamiento), presencia o no de polifarmacia y resultados de glucosa (basal, primer mes posterior a inicio de tratamiento y a tres meses de tratamiento).

Se consideró el punto de corte 100 mg/dl para normalidad de la glucemia, con base en publicaciones por la Asociación Latinoamericana de Diabetes, e hiperglucemia, los valores reportados superiores a 100 mg/dl (10).

Una vez recabada la información, se procedió al análisis estadístico.

Se realizó la descripción de las características sociodemográficas y clínicas mediante medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó pruebas de normalidad con respecto a las variables numéricas, mediante la técnica de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó comparación de medias mediante T de Student. Se consideró significativa  $p < 0.05$ . El análisis se realizó en el paquete estadístico IBM-SPSS v.23.

## **10. CONSIDERACIONES BIOETICAS (11, 12)**

El presente Proyecto se trata de un trabajo de tipo Investigación sin Riesgo. De acuerdo al **REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD:**

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Así mismo, derivado del proyecto de investigación, se tratará de manera confidencial la información obtenida de la revisión del expediente médico de cada paciente para salvaguardar la identidad, integridad y privacidad de cada uno de ellos.

## 11. RESULTADOS

De un listado de 162, se revisaron 92 expedientes, el resto no fueron localizados en el área de archivo clínico. De los cuales 37 cumplían con el diagnóstico consignado de Esquizofrenia paranoide CIE-10 F20.0, sin embargo, se excluyeron los que no contaban con: 1) glucosa basal, 2) glucosa de control en el primer mes posterior al inicio de tratamiento y 3) los que no tenían reporte de glucosa de seguimiento a tres meses de tratamiento, con una reducción de la muestra a 16 expedientes que eran incluibles en el estudio.

Se encontró que 12 pacientes eran hombres y 4 eran mujeres, con un rango de edad entre 27 y 74 años, con una media de edad de 41.25; de los cuales el 25% (4 pacientes) tenía el antecedente un familiar en primer grado de diabetes y el 75% tenía tratamiento conjunto con otros fármacos diferentes a clozapina que podían ser inhibidores selectivos de recaptura de serotonina o anticonvulsivantes. Se detectó que el 37.5% (6 pacientes) habían presentado hiperglucemia a los 3 meses de iniciado el tratamiento con clozapina (Tabla 1).

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Sexo</b>		
Hombre	12	75.0
Mujer	4	25.0
<b>Hiperglucemia</b>		
Sí	6	37.5
No	10	62.5
<b>Polifarmacia</b>		
Sí	12	75.0
No	4	25.0

<b>Antecedente Heredofamiliar de DM2</b>		
Sí	4	25.0
No	12	75.0

En cuanto al tratamiento con clozapina, la dosis inicial de tratamiento tenía una media de 59.38 mg/día, con incremento en su titulación hasta alcanzar una media de 271.88 mg/día. Con una media de glucosa basal de 91.688 mg/dl. (Tabla 2)

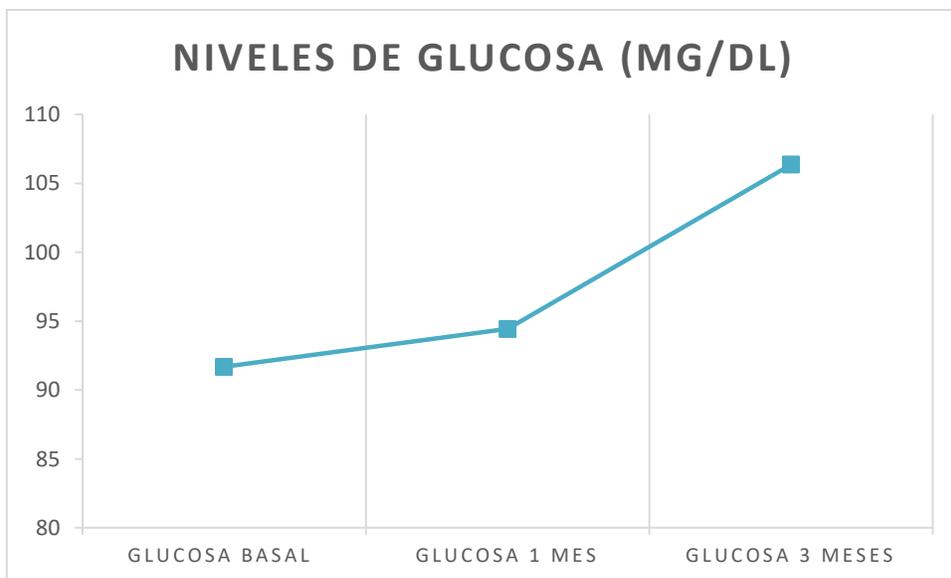
**Tabla 2. Dosis de Clozapina y Mediciones de glucemia**

	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Glucosa basal (mg/dl)</b>	91.688	15.1557
<b>Dosis inicial (mg/día)</b>	59.38	65.749
<b>Glucosa de seguimiento</b>	94.438	19.3596
<b>Dosis a 3 meses</b>	271.88	116.860
<b>Glucosa de seguimiento</b>	106.363	32.1102

En cuanto al comportamiento de la glucemia en los pacientes, se detectó que existe una tendencia a la elevación de los valores de glucosa a través del tiempo como se observa en la Tabla 3 y en la Gráfica 1 lo cual es esperado y se corresponde con lo reportado en la literatura.

**Tabla 3. Comparación de niveles de glucosa**

	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Glucosa basal</b>	91.688	15.1557	.151
<b>Glucosa 1 mes</b>	94.438	19.3596	.106
<b>Glucosa 3 meses</b>	106.363	32.1102	.173



Gráfica 1.

## 12. DISCUSIÓN

Los efectos secundarios a nivel metabólico por el uso de antipsicóticos atípicos, como la clozapina, ha sido descrito y reportado en la literatura a nivel mundial, como causa de hiperglucemia y mayor riesgo de padecer diabetes. Con base en los resultados obtenidos en este estudio se puede corroborar que existe la tendencia a una elevación de los niveles séricos de glucosa desde las primeras 4 semanas tras el inicio de la clozapina, como se reporta en la bibliografía, y es más evidente a partir del tercer mes de tratamiento, periodo en el que se encuentran niveles séricos de glucosa superiores a los 100 mg/dl.

Si bien, para este estudio, la muestra ha sido reducida, se confirma la presencia de hiperglucemia en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide y que reciben tratamiento con clozapina. Una de las limitaciones y que redujo la muestra, es probablemente la falta de sensibilización ante la existencia de hiperglucemia como complicación de clozapina o no se le da la importancia debida

como factor de riesgo cardiovascular que eleva la morbi-mortalidad de esta población y por lo tanto no se solicitan controles glucémicos, otra posibilidad de que no se realicen los estudios de seguimiento es que la mayoría de los pacientes, cuenta con el diagnóstico de soporte familiar inadecuado y que como parte de esta pobre red de soporte no se lleven a cabo las indicaciones del médico tratante, no se toman los laboratorios y por tanto no se encontraron consignados en el expediente clínico reduciendo más la muestra en estudio.

El clínico debe ampliar su panorama y no centrarse únicamente en la agranulocitosis con la que podría cursar el paciente, y solicitar de forma rutinaria controles bioquímicos que incluyan glucemia, perfil lipídico, además de evaluar las mediciones antropométricas y no únicamente biometría hemática con atención en la línea blanca, para la detección oportuna de complicaciones que pueden llegar a ser fatales para el paciente.

Es importante mencionar que otro de los hallazgos de este estudio fue que no estuvo consignado en el expediente el inicio de tratamiento en los pacientes en que se detectó glucosa sérica por arriba de los 100 mg/dl, tampoco se encontró evidencia de que se refirieron con otros especialistas como medicina interna o endocrinología para el manejo metabólico. La Guía de Práctica Clínica mexicana, establece en su algoritmo que si se detectan resultados glucémicos fuera de los parámetros normales se deben indicar cambios en el estilo de vida (13) y la Asociación Estadounidense de Diabetes indica que se debe iniciar metformina inmediatamente al diagnosticar diabetes mellitus tipo 2 además de los cambios en los estilos de vida (14).

### **13. CONCLUSIÓN**

La hiperglucemia es una entidad que se presenta hasta en un 37.5% de la población de usuarios en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, ese porcentaje de pacientes presenta mayor morbimortalidad por el riesgo cardiovascular. Esto no se debe traducir como “el NO uso de clozapina”, sino en prestar especial atención para detectar y tratar de forma oportuna esta complicación, se debe tener presente que el paciente con esquizofrenia es más propenso a padecer diabetes por el sólo hecho de padecer ese trastorno primario, que es una persona con mayor tendencia al sedentarismo y que esto va condicionar otras alteraciones como la obesidad y esto va derivar en mayor riesgo de desarrollar alteraciones glucémicas.

Apegarnos al protocolo de uso de clozapina y tener controles de seguimiento tanto bioquímicos que incluyan hemoglobina glucosilada o glucosa sérica en ayunas y perfil de lípidos, así como mediciones antropométricas, a considerar índice de masa corporal, circunferencia de cintura, además de la exploración física para detectar signos que indiquen probable alteración metabólica. Se debe incluir un manejo multidisciplinario: nutriólogos, rehabilitadores físicos, endocrinólogos, para lograr resultados más óptimos en los pacientes y disminuir la mortalidad por causa cardiovascular.

#### **14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Mamakou V., Thanopoulou A., et al. (2018). Esquizofrenia y diabetes mellitus tipo 2. *Psikiatriki* 29 (1)
2. Reza, H., Díaz, L., et al. (2011). Prevalencia de síndrome metabólico en un hospital psiquiátrico de México. *Actas Esp Psiquiatr.* 39(2).
3. Flores, L., González-Zúñiga, L., (2019). Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación. *Med Int Méx.* 35(5).
4. Sthal M. Stephen. *Psicofarmacología esencial de Sthal. Guía del prescriptor*, Quinta edición. 2015. 159-165.
5. Ishibashi M, Matsui K, et al. Factores clínicos asociados con intolerancia a la glucosa de aparición reciente entre pacientes con esquizofrenia durante el tratamiento con clozapina: vigilancia de todos los casos en Japón. *Tohoku J Exp Med.* Octubre de 2020; 252 (2): 177-183. doi: 10.1620 / tjem.252.177. PMID: 33055431.
6. Sadock, B., Sadock, V., Ruiz, P., (2015). *Sinopsis de Psiquiatría*. Wolters Kluwer.
7. Guía basada en la evidencia de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y de la Asociación Psiquiátrica Mexicana para el tratamiento del paciente con esquizofrenia. *Salud Ment [revista en la Internet]*. 2014; 37 (Supl 1 ): 1-101. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252014000700001&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252014000700001&lng=es).
8. Orellana, G., Rodríguez, M., et al. (2017). Esquizofrenia y su asociación con enfermedades médicas crónicas. *Rev Med Chile.* 145.

9. Basto, A., Barrientos, T., et al. (2020). Prevalencia de diabetes y descontrol glucémico en México: Resultados de la ENSANUT 2016. Salud pública de México. 62(1).
10. Rosas J., Calles J., et al. (2009). Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Vol XVII, N°4.
11. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud; Año 1984; título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. CAPITULO I
12. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
13. Prevención, diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-093-19/RR.pdf>
14. Enfoques farmacológicos para el tratamiento glucémico: Estándares de atención médica en diabetes – 2020. Asociación Americana de Diabetes. Diabetes care 2020; 43 (suplemento 1); S98-S110

## 15. ANEXOS

Tlalpan, CDMX, 07 de junio del 2021  
**ASUNTO: PETICIÓN**

**DRA. ROSA MARIA OSIRIS PAZARAN GALICIA**  
DIRECTORA DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO  
"FRAY BERNARDINO ALVAREZ"  
**P R E S E N T E**

Por este medio solicito me sea autorizado el acceso al Archivo Clínico del Hospital que usted dignamente dirige, con la finalidad de obtener información de los pacientes en tratamiento con clozapina (se anexa listado de expedientes) para la realización del proyecto de investigación "**Frecuencia de hiperglucemia en pacientes con esquizofrenia y en tratamiento con clozapina, un estudio retrospectivo**". Se obtendrán datos demográficos de la historia clínica, antecedentes heredofamiliares positivos para diabetes, tratamiento con clozapina, polifarmacia, resultados de laboratorio consignados en el expediente; cuidando en todo momento la confidencialidad de identidad de cada usuario. Es importante reiterar que únicamente se recabarán datos anonimizados y no vinculables con los usuarios (no se consigna nombre y tampoco número de expediente en el proyecto de investigación).

Así mismo solicito me sea autorizado permanecer en el área de archivo clínico durante el tiempo de uso de los expedientes, para evitar sustraerlos al exterior y así no vulnerar la identidad del usuario, permitiendo además una mejor coordinación con el personal de ese servicio en cuanto a la búsqueda de cada registro.

De antemano agradezco su atención y consideración a la presente petición. Reciba un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

---

**Dr. Vicente Amaya Ocampo**  
**Médico Residente de 4to. año**

C.C.P.- DR. HECTOR CABELLO RANGEL.- JEFE DE LA DIVISION DE AUXILIARES DE DIAGNÓSTICOS Y SERVICIOS PARAMÉDICOS.

DRA. LORENA LOPEZ PEREZ.- JEFA DE ENSEÑANZA