



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE

**Estudio descriptivo sobre las características sociodemográficas y del
tratamiento psicofarmacológico de pacientes con esquizofrenia o
trastorno esquizoafectivo que han recibido clozapina**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

Dr. Armando Javier Pérez González

ASESORES

Dr. Ricardo Arturo Saracco Álvarez
Tutor Teórico

Dr. Raúl Iván Escamilla Orozco
Tutor de Metodología

México, D.F.
Mayo de 2013.



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.

*Dedicada a mi esposa, Nydia, a mis padres y hermanos.
Pero sobre todo a todos mis pacientes, de quienes he tenido la fortuna de poder
aprender, y que me han permitido atenderlos y conocerlos.*

Índice

Marco teórico-----	página 3
Introducción-----	página 3
Generalidades y panorama mundial-----	página 3
Esquizofrenia resistente al tratamiento-----	página 3
Utilidad de clozapina en esquizofrenia y en aquella resistente al tratamiento-----	página 4
Relevancia de la historia de la clozapina-----	página 5
Perfil farmacológico de clozapina-----	página 7
Variables sociodemográficas del uso de clozapina-----	página 8
Coyuntura actual-----	página 9
Planteamiento del problema-----	página 10
Justificación-----	página 10
Hipótesis-----	página 11
Objetivos-----	página 11
Objetivos generales-----	página 11
Objetivos específicos-----	página 11
Material y Método-----	página 11
Criterios de inclusión-----	página 12
Criterios de exclusión-----	página 12
Variables del estudio-----	página 12
Variable dependiente-----	página 12
Variable independiente-----	página 12
Validez y confiabilidad -----	página 12
Análisis estadístico-----	página 13
Consideraciones éticas-----	página 13
Resultados-----	página 14
Características sociodemográficas-----	página 14
Características del tratamiento psicofarmacológico-----	página 19
Tiempo de evolución y ensayos recibidos-----	página 19
Polifarmacia-----	página 25
Discusión-----	página 28
Conclusiones-----	página 32
Referencias-----	página 33

ANTECEDENTES

Generalidades y panorama mundial

La esquizofrenia es un padecimiento mental grave que es responsable de una enorme carga de morbilidad y un prominente decremento en la calidad de vida y productividad para aquellas personas que afecta, la cual se estima en aproximadamente el 1% de la población mundial¹. Actualmente es la octava causa principal de discapacidad asociada con pérdida de años de vida² y según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa hasta el 1.1% del total de las pérdidas globales a este respecto³.

Esquizofrenia resistente al tratamiento

Aunque existe actualmente una amplia gama de psicofármacos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia, una porción significativa de aquellos que los reciben continúa experimentando importantes síntomas residuales, repercutiendo enormemente en la calidad de vida, tanto de los sujetos como de sus familias. Se estima que al menos un tercio de los pacientes con esquizofrenia desarrollará en algún momento resistencia al tratamiento farmacológico, pero esta cifra pudiera aumentar considerablemente en función de la definición empleada⁴⁻⁶. Definir “refractario” en esquizofrenia⁷ puede ser más complicado de lo que a simple vista pudiera creerse debido a diferentes factores. Las definiciones iniciales de la respuesta al tratamiento se enfocaban principalmente a la mejoría de la sintomatología positiva, pero más recientemente se ha puesto mayor énfasis en los síntomas negativos y cognitivos del padecimiento, y pese a que son más difíciles de cuantificar, son precisamente estas áreas las que influyen mayormente en la morbilidad y el pronóstico global. La resistencia al tratamiento de la esquizofrenia ha sido definida por diversos autores, entre ellos Kane y colaboradores en 1988, quienes establecieron dicha característica para aquellos sujetos que no mostraron respuesta ante al menos tres ensayos con antipsicóticos diferentes, y a quienes posteriormente se les administró a manera de ciego simple, durante 6 semanas, haloperidol (dosis media de 61 ± 14 mg/día). Aquellos pacientes que no mostraron mejoría aún después de esto, se les consideró resistentes al tratamiento y se les asignó aleatoriamente a recibir, de manera doble ciego, clozapina (más de 900 mg/día) o clorpromazina (más de 1800 mg/día) durante seis semanas.

Otras denominaciones más recientes han sido las utilizadas por el Proyecto de Algoritmo Psicofarmacológico Internacional (IPAP por sus siglas en inglés). Ellos definen la resistencia al tratamiento como 1) la carencia de un periodo de buen funcionamiento en los 5 años previos, 2) falta de respuesta a al menos dos medicamentos antipsicóticos de dos diferentes clases químicas por al menos 4 a 6 semanas, cada uno a un equivalente de al menos 400 mg de clorpromazina o 5 mg/día de risperidona, y 3) moderada a grave presencia de psicopatología, especialmente de síntomas positivos, tales como desorganización conceptual, suspicacia, delirios, o conducta alucinada⁸. Aunque estos criterios se enfocan en los síntomas positivos, el IPAP también toma en consideración los síntomas negativos y cognitivos, violencia, conducta suicida y sintomatología afectiva como elementos importantes de la resistencia al tratamiento, pues la meta última de todo tratamiento de cualquier padecimiento no debe incluir únicamente la remisión de los síntomas sino

la recuperación funcional completa de dicha enfermedad, y la esquizofrenia no debería ser una excepción.

El Proyecto de Algoritmo de Medicación de Texas⁹ (TMAP por sus siglas en inglés) provee una útil estructura para organizar las estrategias de tratamiento para diversos trastornos mentales, y entre ellos la esquizofrenia. En su más reciente actualización los autores emiten 4 recomendaciones clave: 1) que la dosificación de los antipsicóticos durante el primer episodio de tratamiento sea diferente en comparación con la administrada durante el tratamiento crónico, pues los sujetos que experimentan un primer episodio son más sensibles a los efectos secundarios de los fármacos antidopaminérgicos; 2) aunque los antipsicóticos de segunda generación (ASG) son considerados como la primera línea de manejo en esquizofrenia, los antipsicóticos de primera generación (APG) son una opción razonable de segunda línea, y se prefiere realizar esto antes que seguir lo previamente recomendado de administrar un segundo ensayo con ASG previo al empleo de cualquier antipsicótico típico; 3) Deberá considerarse el tratamiento con clozapina tras contar con evidencia de que dos ensayos con medicamentos antipsicóticos han fallado en mostrar suficiente mejoría sintomatológica, en vez de realizar hasta tres ensayos, como previamente se recomendaba en las guías de tratamiento, y finalmente 4) en aquellos casos en donde el tratamiento con clozapina es insuficiente, deberá considerarse la opción de potenciar el manejo con otro antipsicótico o con estimulación cerebral, ya sea terapia electroconvulsiva (ECT por sus siglas en inglés) o estimulación magnética transcraneal repetitiva (sTMS por sus siglas en inglés)¹⁰

Utilidad de clozapina en esquizofrenia y ante aquella resistente al tratamiento

Aunque no existe algún tratamiento definitivo para los síntomas negativos, los positivos suelen responder bien a diferentes abordajes terapéuticos, entre ellos los psicofarmacológicos, electroterapéuticos y algunos psicoterapéuticos. Pese a que muchos pacientes se benefician de estos, muchos otros también continuarán presentándolos de forma persistente pese al tratamiento, incluso con el uso de clozapina, agente que se considera el tratamiento recomendado en casos de esquizofrenia resistente debido a la abrumadora evidencia de su superioridad en cuanto a efectividad en comparación con los antipsicóticos de primera generación y otros antipsicóticos de segunda generación¹¹. Kane y colaboradores fueron los primeros en demostrar la efectividad de clozapina sobre los APG específicamente para la esquizofrenia resistente al tratamiento en su clásico ensayo controlado y aleatorizado de 1988¹², mismo que posteriormente fue replicado por otros estudios¹³ y meta-análisis¹⁴. Además, en una revisión meta analítica reciente se demostró de forma significativa que clozapina es más eficiente que los antipsicóticos de primera generación (APG), y algunos (pero no todos) de segunda generación (ASG), en la reducción sintomatológica global, pues el tamaño del efecto (Hedges' g) para clozapina fue de -0.52, en comparación con amisulpiride (g=-0.31); olanzapina (g=-0.28); y risperidona (g=-0.13)¹⁵.

La clozapina además parece ser un antipsicótico con utilidad de amplio espectro, pues cuenta con evidencia de ser efectiva en la prevención de conductas suicidas, agresivas y para reducir la frecuencia del uso de sustancias. Por ejemplo, en un ensayo clínico controlado y aleatorizado¹⁶ realizado con sujetos con esquizofrenia que no eran resistentes al tratamiento pero que habían presentado episodios confirmados de agresión física y/o verbal de forma persistente durante un año

de hospitalización se comparó a clozapina con olanzapina y haloperidol, encontrándose que la primera resultó ser más eficiente en reducir el número y la gravedad de los ataques y en reducir considerablemente la agresividad mostrada.

El consenso actual es que más del 60% de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento mostrarán mejoría con clozapina¹⁹, sin embargo, puede tomar de 6 a 12 meses para que esto ocurra, y hasta 2 a 3 años de tratamiento para estabilizar lo suficiente la sintomatología para permitirles a los pacientes retornar al trabajo y evitar las comunes rehospitalizaciones^{19, 20}.

Relevancia de la historia de la clozapina

La clozapina fue sintetizada en 1958 por la compañía suiza Wander AG, pero cuando Sandoz Ltd adquirió a la compañía creadora del fármaco en 1967, ya se había observado su efectividad en países no occidentales en cuanto a la reducción de la sintomatología positiva y negativa asociados a la esquizofrenia. Además, su administración parecía no estar asociada con la aparición de efectos secundarios neurológicos graves como la discinesia tardía, tan comúnmente observada con los APG, en aquellos momentos muy usados en todo el mundo. El desarrollo e investigación con esta molécula inició hasta 1973 en los EE.UU., pero un hecho surgido en 1975 complicó aún más su accidentada trayectoria histórica: en septiembre de 1975, la junta de salud nacional de Finlandia reportó que 16 pacientes desarrollaron agranulocitosis, y ocho de ellos fallecieron producto de la misma²³. Esto ocasionó que en 1976 Sandoz Ltd detuviera abruptamente la investigación y el desarrollo de clozapina en todo el mundo. Tras la realización de ensayos clínicos exitosos en esquizofrenia en EE.UU.¹² la U.S Food and Drugs Administration (FDA por sus siglas en inglés) aprobó formalmente a la sustancia de Sandoz, a la cual patentó con el nombre “Clozaril” en septiembre de 1989, y la que finalmente entró al mercado estadounidense hasta febrero de 1990.

Resulta interesante que diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado sólo un apoyo limitado a la superioridad de los antipsicóticos de segunda generación sobre los típicos²⁶⁻²⁸. Debido a que gran parte de la evidencia acerca de la eficacia de estos medicamentos emergieron de estudios realizados a corto plazo, financiados por la industria farmacéutica, donde los pacientes fueron altamente seleccionados, existieron altas tasas de abandono y los resultados están basados primordialmente en comparaciones estadísticas de puntuaciones en escalas sintomáticas se creó incertidumbre y fundada suspicacia en torno a la verdadera eficacia y eficiencia de estos fármacos²⁹. Fue debido a este panorama tan confuso que, tanto el Instituto Nacional de Salud Mental en los EE.UU. (NIMH por sus siglas en inglés) y la Oficina de Evaluación de Tecnología en Salud (NHS Health Technology Assessment R&D Office) del Reino Unido iniciaron en los años noventa y sin patrocinio de la industria farmacéutica, proyectos de forma separada y con la encomienda de llevar a cabo ensayos clínicos pragmáticos que contaran con amplios criterios de inclusión y donde se realizara un amplio periodo de evaluación longitudinal, con la finalidad de acercarse a la realidad clínica, y que a su vez cumpliera con un diseño riguroso de aleatorización. De esta manera nacieron los estudios más influyentes e importantes realizados en la historia del estudio del tratamiento de la esquizofrenia: US Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) y el Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS).

La superioridad de la clozapina fue apoyada por los resultados encontrados en ambos proyectos. Por ejemplo, en la fase 2 del estudio CATIE³⁰ aquellos participantes que no lograron el efecto terapéutico en la primera etapa, fueron aleatorizados nuevamente para recibir de forma abierta clozapina o bien a manera de doble ciego risperidona, olanzapina o quetiapina. El tiempo transcurrido hasta la discontinuación del medicamento por cualquier causa fue significativamente mayor para clozapina, en comparación con todos los otros fármacos comparados, con excepción de olanzapina. El número necesario de pacientes a tratar (NNT por sus siglas en inglés) para cualquier causa de discontinuación para clozapina fue de 4 en comparación con risperidona, y 3 en comparación para quetiapina. En el caso del estudio CUtLASS³¹, de 136 participantes que mostraron una pobre respuesta a 52 diferentes antipsicóticos fueron re-aleatorizados para recibir clozapina o algún ASG diferente a clozapina, y se les evaluó en cuanto a calidad de vida a lo largo de un año, encontrándose que clozapina fue significativamente superior a los ASG en relación al control de los síntomas y una clara tendencia hacia la superioridad en cuanto a la mejoría en calidad de vida (P=0.08). Tiihonen y colaboradores³², realizaron en Finlandia un amplio estudio longitudinal donde encontró que posterior al primer ingreso hospitalario por esquizofrenia, aquellos individuos tratados con clozapina presentaron el menor riesgo de discontinuar su tratamiento y de ser re-hospitalizados en comparación con todos los medicamentos antipsicóticos orales estudiados. Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes discontinúa la toma de clozapina durante los primeros 6 meses y más del 45% durante los primeros 2 años⁴³. Se ha observado que el mayor periodo de continuación del tratamiento con clozapina se da en los hospitales en los que se prescribe este medicamento a un mayor número de pacientes, posiblemente los clínicos con mayor contacto con dicho fármaco, desarrollan la experiencia suficiente para alentar al paciente a perseverar en el ensayo, especialmente cuando se enfrentan ante los efectos secundarios comunes durante las fases iniciales⁴⁴.

Perfil Farmacológico de Clozapina

Clozapina (CZP) es una dibenzodiazepina que fue desarrollada originalmente por Hunziker, Schmutz y Stille en 1959. Su biodisponibilidad después de la administración oral varía desde 22 hasta más de 90%, con un promedio entre 50 y 60%, lo que indica un importante efecto de “primer paso hepático”⁵⁴. El metabolismo de CZP involucra muchas enzimas del sistema CYP450, en particular de CYP1A2 y CYP3A4, y en menor medida del CYP2D6⁵⁵. El 80% de la CZP administrada aparece en la orina y en las heces como productos de su degradación, por lo que su administración en pacientes con alteraciones renales y/o hepáticas debe seguir lineamientos especiales⁵⁶. Aproximadamente el 5% de la concentración sanguínea de CZP lo constituye la fracción libre, y el resto está unido a proteínas; su volumen de distribución aparente -4 a 8 l/kg de peso- es menor que el de otros agentes antipsicóticos, lo que sugiere un secuestro tisular bajo⁵⁷. El pico máximo de los niveles sanguíneos de la CZP se alcanza alrededor de dos horas después de la ingestión oral (rango, 0.5 a 4 hr). La vida media de eliminación es de aproximadamente de 12 horas (rango de 6 a 33 hr)⁵⁸. El “estado estable” de las concentraciones plasmáticas se alcanza en una semana con la administración oral dos veces al día; sin embargo, debido a que en la práctica clínica la dosis se incrementa paulatinamente –para evitar los efectos secundarios severos-, dicho estado se alcanza más tardíamente. La concentración plasmática de CZP con la administración de dosis terapéuticas (300-400 mg/día ó 5 mg/kg de peso al día) es variable, observándose niveles desde 60-100 ng/ml, hasta 1000 ng/ml, con un promedio de 200 a 400 ng/ml; incluso en un mismo individuo dicha concentración puede variar en dos momentos a los largo del tiempo, pese a recibir la misma dosis, debido principalmente a cambios en la absorción⁵⁷. Sin embargo, puede decirse que, en

general, una vez alcanzado el “estado estable”, los niveles sanguíneos de CZP y de su metabolito principal, norclozapina, se correlacionan moderadamente con la dosis ($r=0.5$ a 0.7). En las mujeres se reporta que los niveles plasmáticos son superiores en un 20 a 30% -a dosis equivalentes, comparados con los observados en los varones-, y en los ancianos, comparados con los sujetos jóvenes sanos⁵⁹. Algunos pacientes, especialmente aquellos que son fumadores y jóvenes, pueden requerir hasta 900 mg/día para obtener niveles terapéuticos óptimos⁶⁰. Aunque la dosis de CZP autorizada es de hasta 900 mg/día, con un promedio de 300 mg/día para las mujeres y de 400 mg/día, muchos psiquiatras se muestran renuentes a recetar más de 600 mg/día⁶¹.

Al igual que sucede con la mayoría de los antipsicóticos, la correlación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y los beneficios clínicos y/o los efectos secundarios, es débil⁶². Actualmente sabemos que los niveles plasmáticos umbrales para determinar la respuesta adecuada a clozapina son de 350 ng/ml a 420 ng/ml, con duración mínima de 12 semanas^{63,64,65}. Aunque si el paciente recibe dos o más dosis al día, el nivel necesario podría ser de sólo 250 ng/ml⁶⁶.

El mecanismo de acción por el que CZP es efectiva en aquellos pacientes que no responden a otros antipsicóticos, o que muestran intolerancia ante otros medicamentos de esta familia continúa siendo un misterio. Sabemos que, en términos de afinidad absoluta, las interacciones más potentes de la CZP son con los receptores alfa-1⁶⁷, 5-HT1a,b,c⁶⁸, 5-HT2⁶⁹, muscarínicos⁷⁰, histamínicos H1, el dopaminérgico D4⁷¹; y que también cuenta afinidad moderada –lo que podría tener un significado clínico- por los receptores D1, D2, D3 y D5⁷². Sin embargo, se ha sugerido que pudiera ser la afinidad diferencial sobre los receptores D1/D2 lo que pudiera conformar, en parte, la explicación de porqué CLZ, a diferencia de lo que sucede con otros antipsicóticos atípicos, sí es efectiva en la esquizofrenia resistente al tratamiento⁷³.

Aunque los estudios iniciales revelaron cierta similitud en las acciones de la CZP y en las de los neurolépticos convencionales, pronto se identificaron diferencias entre ambos tipos de medicamentos; por ejemplo, CZP es un potente antimuscarínico⁷⁴, e incrementa los niveles séricos de prolactina sólo por periodos breves⁷⁵. A diferencia de lo que claramente sucede con los antipsicóticos típicos, CZP antagoniza débilmente los movimientos estereotipados inducidos por la apomorfina y la anfetamina en las ratas, y muy importantemente, su capacidad para producir catalepsia en roedores es casi nula⁷⁶, por lo que resulta inapropiado llamar neuroléptico a CZP. En contraste con lo que sucede cuando se administra CZP, con el uso de los antipsicóticos de primera generación se provoca un fenómeno de tolerancia que incrementa el recambio dopaminérgico en el cuerpo estriado; además, tras la administración aguda de tales medicamentos, también es posible apreciar un aumento de la frecuencia de disparo de las fibras dopaminérgicas mesencefálicas; en tanto que, con la administración crónica de éstos, se produce un bloqueo despolarizante de las fibras dopaminérgicas de las vías mesolímbicas y mesocorticales (área A10), incluyendo aquellas que se proyectan al cuerpo estriado (región A9). Contrariamente, con CZP éste último bloqueo no sucede⁷⁷.

De esta forma, no resulta sorprendente que los efectos de la administración de CZP sean sensiblemente diferentes en comparación con los antipsicóticos típicos, lo que puede explicar el bajo potencial del fármaco para generar efectos extrapiramidales (EEP). De hecho, mediante el uso de la tomografía con emisión de positrones (PET), se ha comprobado que la ocupación de los receptores D2 observada en pacientes vivos cuando se utiliza CZP, es significativamente menor (59-63%) en comparación con lo que ocurre en el caso del uso neurolépticos clásicos (70-89%). Se ha constatado también que, con las dosis de CZP empleadas comúnmente en la práctica clínica para lograr el efecto terapéutico, no se consiguen ocupar la cantidad suficiente de receptores D2 para producir efectos extrapiramidales (74-82%). Incluso, usando modelos matemáticos de la interacción receptor/ligando se ha podido predecir que sólo una dosis diaria de 2,000 mg/día o mayor de CZP,

producirían una ocupación del 80% de los receptores D2 y, por lo tanto, efectos extrapiramidales⁷⁸. Debemos añadir que, la administración crónica de CZP no resulta en un aumento de la densidad de los receptores D2 –pero sí de D1- en el cuerpo estriado, un efecto característico de los neurolépticos clásicos, lo que parece estar estrechamente relacionado con la mínima capacidad del medicamento para producir discinesia tardía⁷⁹. Aunque existe otra interesante posibilidad que podría explicar la razón por la que CZP cuenta con poca capacidad de producir EEP, y consiste en que quizá esos efectos estarían siendo contrarrestados por una interacción del medicamento con otros neurotransmisores. Por ejemplo, su efecto antimuscarínico pudiera ser responsable de la falta de actividad cataléptica observados en la rata y la ausencia de distonías de torsión y parkinsonismo en los pacientes. Esta hipótesis se apoya en las observaciones clínicas de que la combinación de neurolépticos típicos con agentes anticolinérgicos reduce significativamente la incidencia de los efectos extrapiramidales agudos más no la de discinesia tardía⁸⁰.

Una característica de CZP que recibió inicialmente mucha atención fue su propiedad antagonista de los receptores 5-HT, en relación con su perfil de efectos extrapiramidales, pero sobre todo en cuanto al posible efecto que pudiera tener sobre los síntomas negativos de la enfermedad⁸¹. Aunque por el efecto antagonista de CZP sobre los receptores de 5-HT2, podría esperarse una regulación a la alta de los mismos, sin embargo, el efecto observado con la administración del fármaco es el contrario: disminución la densidad de dichos receptores en la corteza cerebral y en la región ventral estriatal en hasta un 30%, lo que no ocurre con el uso de haloperidol⁸². Finalmente, otro aspecto que ahora conocemos con mayor claridad es que CZP disminuye el umbral convulsivo, tal como se vislumbraba en los estudios incipientes, pues en ellos se encontró que el fármaco producía un incremento de espigas en el EEG del conejo, que a dosis intravenosas de 0.6 mg/kg generaba un efecto mucho mayor del que ocurría al usar dosis equivalentes de haloperidol, clorpromazina, flufenazina o loxapina.

Variables sociodemográficas en el uso de clozapina

El empleo generalizado de clozapina, no sólo en esquizofrenia, se ve limitado por sus conocidos efectos secundarios, principalmente neutropenia (definida como conteo de neutrófilos de 0.5–1.5 x 10⁶/l) y agranulocitosis (definida como un conteo de neutrófilos <0.5 x 10⁶/l), que llegan a presentarse en hasta 3 y 0.8% de los pacientes respectivamente, llegando a ser fatal en hasta .03% de los mismos³³. Entre otros efectos secundarios importantes encontramos la posibilidad de desarrollo de miocarditis y miocardiopatía, embolismo pulmonar, la muy común ganancia de peso (más del 20% de los pacientes incrementarían el 10% su peso basal a lo largo del primer año), la posibilidad de inicio de diabetes mellitus. Disminución del umbral convulsivo con el posible incremento de episodios convulsivos (3 a 10%), hipotensión ortostática (9%), constipación (10 %), hipersalivación (31 a 54%) y sedación (10 al 58%)^{34, 35}. En una revisión crítica de la literatura, publicada recientemente, se estimó que tanto mediante datos epidemiológicos, como farmacológicos, existen suficientes elementos para pensar que hay mayores posibilidades de aparición de síntomas obsesivo compulsivos, o bien, un incremento de los mismos con el uso de clozapina⁵³.

Entre los factores de mayor influencia que afectan la continuación de la terapéutica con clozapina se encuentran la edad, pues mientras más joven sea el paciente al inicio del establecimiento del tratamiento con este medicamento se ha demostrado de forma consistente una asociación con mayor tiempo de mantenimiento del mismo, en tanto que la posibilidad de discontinuación es directamente proporcional con el incremento de la edad⁴⁴.

Coyuntura actual

A pesar de la enorme evidencia en torno a su eficacia y balance positivo costo beneficio, el tratamiento con clozapina se retrasa más de lo que es clínicamente deseable. Por ejemplo Taylor y cols³⁶, encontró que se prescribieron en promedio 9.2 ensayos de medicación con antipsicóticos antes de que se iniciara clozapina. La media de tiempo de retraso en su inicio fue de 5 años y que incluso se emplearon más frecuentemente en la práctica clínica altas dosis de antipsicóticos de segunda generación y polifarmacia, antes que iniciar clozapina.

El subempleo de clozapina ha sido corroborado en diferentes partes del mundo, por ejemplo el National Institute for Health in Clinical Excellence (NICE) refiere que 63 mil individuos presentaban esquizofrenia resistente a tratamiento en 2002 pero solo 13 500 (21%) de ellos recibía clozapina, para 2007 esta cifra se elevó hasta el 30%³⁷. Tras conocer la historia de la clozapina no resulta sorprendente enterarse que la prescripción de esta molécula en los EE.UU. haya demostrado un decremento constante desde la introducción de otros antipsicótico de segunda generación, pasando a representar del 11% en 1999 de todos los antipsicóticos recetados en ese país a sólo el 5% en 2002³⁸. Además, en un estudio reciente realizado en el Reino Unido por Mortimer y colaboradores³⁹ reportaron que sólo 54% de aquellos que presentaban esquizofrenia resistente a tratamiento estaban recibiendo clozapina.

Algunos de los factores que afectan que los psiquiatras prescriban la clozapina, según un estudio reciente⁴⁰, son principalmente la poca experiencia en su uso y la creencia de que los pacientes que reciben este medicamento muestran menor satisfacción que aquellos tratados con otros antipsicóticos³⁸

Aunque la preocupación por los efectos secundarios que pueden surgir con el uso de clozapina es sumamente legítima, un muy reciente estudio cualitativo⁴¹ concluyó que existe una tendencia por parte de los clínicos a sobreestimar la prevalencia y severidad de tales efectos, y que los pacientes no suelen reportar grandes dificultades al tomar la clozapina. Adicionalmente, Angermeyer y cols⁴² encontró que tanto los pacientes como sus familiares se daban cuenta de los beneficios del medicamento -en comparación con los antipsicóticos de primera generación- aunque diferían en su evaluación de la importancia de varios de ellos.

Tiihonen y colaboradores⁴⁵ compararon las tasas de mortalidad de 66,881 pacientes que tomaban antipsicóticos de forma regular con la población general de Finlandia, que es de aproximadamente 52 millones de personas, a lo largo de 11 años y encontró que las personas que tomaban con regularidad clozapina presentaron el menor riesgo de muerte prematura comparados con aquellos que recibían otros antipsicóticos o bien, ninguna medicación de forma regular.

Se piensa que este efecto protector de clozapina pudiera estar relacionado con su propiedad antisuicidio, pese a sus conocidos y bien documentados efectos secundarios cardio-metabólicos, aunque en este estudio, la frecuencia de muertes causadas por enfermedades cardiacas no fue diferente para clozapina en comparación con cualquier otro fármaco estudiado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia mundial de esquizofrenia se ha estimado en aproximadamente 1%, y aproximadamente uno de cada tres individuos con este padecimiento presentará resistencia ante el tratamiento. Este fenómeno debe incentivarlos a investigar cómo optimizar nuestros recursos como trabajadores especializados en la salud mental, pues de llegar a hacer más eficiente, podrían ahorrarse importantes recursos humanos y económicos. Si cada uno de los pacientes recibe una serie de ensayos farmacológicos innecesarios e ineficientes previamente a recibir clozapina, para ese momento crucial ignoramos qué cantidad de tiempo transcurrió desde el inicio del tratamiento, la cantidad de ensayos que recibió con anterioridad al inicio del fármaco estándar de oro, clozapina, y cuántos de los ensayos previos fueron apropiados.

Es por ello la importancia de plantearnos: ¿Cuáles son las características socio demográficas y del tratamiento psicofarmacológico de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que han recibido clozapina?

Las variables a evaluar sean:

1. Fecha del inicio del diagnóstico de esquizofrenia plasmada en el expediente clínico, a partir del inicio del primer episodio de psicosis como principio del padecimiento.
2. Recuento de ensayos totales con antipsicóticos recibidos previamente a la llegada del paciente al INPRF que aparezcan plasmados en el expediente clínico.
3. Fecha de llegada e ingreso al sistema del INPRF.
4. Cantidad de fármacos antipsicóticos, antiepilépticos, antidepresivos, litio, benzodiazepinas y correctores, con fechas iniciales y finales, dosis mínimas y máximas de cada uno de ellos, recibidos por pacientes durante su tratamiento en el INPRF.

JUSTIFICACIÓN

Es importante conocer la situación que vivieron los pacientes, con quienes finalmente se empleó clozapina como tratamiento para esquizofrenia en nuestro entorno clínico, porque ayudará a entender cuál es la realidad sobre un aspecto poco reconocido y estudiado en nuestro país, e incluso, en el mundo entero.

Conocer esta información podrá dar pie a otros estudios que examinen aspectos más precisos de esta situación, mediante la creación de bases de datos o programas institucionales que alerten al psiquiatra acerca de cómo no alejarse de las recomendaciones que cuentan con el mayor nivel de evidencia en el tratamiento de la esquizofrenia. De esta manera conseguiremos encaminarnos a romper con el subempleo de la clozapina, familiarizando paulatinamente al clínico con el uso juicioso de este importante agente.

Dada esta circunstancia, ocurre que tras el poco uso de este antipsicótico por parte del personal encargado de brindar tratamiento a estos pacientes, no se logra familiarizarlos lo suficiente con el mismo, como para permitirles poder vigilar adecuadamente al paciente, y de esa forma prevenir con mayor éxito los efectos secundarios, y sus potenciales eventos adversos tan ampliamente conocidos. Todo lo anterior causa un perjuicio directo en el paciente y su familia, pero también, a nuestro país.

Es por esto que resulta una vía de investigación útil a nuestra institución dar este primer paso. De esta forma, resulta trascendental conocer las características socio demograficas y del tratamiento farmacológico de todos aquellos pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que han recibido clozapina y así poder implementar estrategias que logren mejorar el abordaje, seguimiento y pronóstico de estos pacientes.

Hipótesis

Existe una asociación entre la latencia de inicio de tratamiento de la esquizofrenia hasta el inicio de la clozapina con algunas características socio demográficas y del tratamiento psicofarmacologico en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que han recibido dicho tratamiento.

Objetivos

Objetivo General:

Describir la latencia de tiempo entre el inicio del tratamiento de la esquizofrenia hasta el inicio de clozapina, analizando las características del tratamiento psicofarmacológico y sociodemográficas de la muestra.

Objetivos específicos:

Describir el número de ensayos previos al uso de la clozapina.

Describir el tiempo estimado desde el inicio del tratamiento psicofarmacoterapéutico inicial hasta el inicio de clozapina.

Describir el uso de fármacos diferentes de antipsicóticos usados en la terapéutica.

Material y método.

Este estudio descriptivo, exploratorio, retrolectivo y sin intervención en el paciente. Su base fue únicamente los datos vertidos al expediente clínico por el médico psiquiatra con las dosis usadas y las fechas anotadas; por esta razón, es especialmente importante reconocer que no podemos saber muchos datos relevantes sobre la situación clínica del paciente, sin embargo nuestro objetivo no es ese: sólo intentamos describir lo que queda plasmado en dicho documento y hacer un recuento de las características del tratamiento psicofarmacológico y sociodemográficas de los sujetos de la muestra.

La muestra de este estudio es de todos aquellos pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRF) que cuentan con el diagnóstico de esquizofrenia y que reciben o han recibido en algún momento tratamiento a base de clozapina.

Estimamos que podríamos contar con al menos 50 expedientes de pacientes que han recibido clozapina a lo largo de la evolución de su enfermedad.

Dado que los expertos en la materia son los asesores del presente anteproyecto de tesis, ellos estuvieron dispuestos a proporcionar los datos básicos que necesité para identificar a aquellos sujetos que reciben –o recibieron- clozapina en algún momento de la evolución del padecimiento de

tales pacientes, pues la mayoría de estos son, o fueron atendidos por alguno de ellos en la Clínica de Esquizofrenia de esta institución.

Los criterios de inclusión son:

Pacientes que:

1. Padecen esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
2. Que reciben –o recibieron- clozapina en su tratamiento.
3. De cualquier sexo, origen étnico, estrato socioeconómico, y edad.
4. Que se disponga de información útil y suficiente acerca de las variables de estudio dentro de su expediente clínico.

Los criterios de exclusión son:

1. Que el paciente tenga como el diagnóstico principal cualquier otro distinto de Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
2. No disponer del expediente clínico para poderlo incluir en el análisis de datos.
3. Pacientes cuyo tratamiento no sea manejado en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable dependiente:

- cantidad de ensayos previos a la utilización de clozapina,
 - definiendo un ensayo como el recetar un antipsicótico de cualquier grupo químico (plasmando dosis y tiempos) durante al menos 24 horas.

Variable independiente:

- Uso de clozapina como tratamiento para Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
 - Este tipo de variable es de tipo cualitativa, siendo usada una escala de medición nominal: Sí o No.

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD.

No fue necesaria la aplicación de escalas, ya que la información se extrajo directamente de los expedientes clínicos de cada paciente. Siempre se hizo una estimación acerca de la pulcritud y confiabilidad relativa de los datos vertidos en el documento clínico y fue discutida por el autor con los asesores acerca de su importancia y relevancia para ser incluida en el análisis de datos final.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

1. Se realizó una cuantificación de la totalidad de ensayos con antipsicóticos, estimando el promedio, rango, media, mediana y desviación estándar, pues presenta una distribución normal.
2. Se describió la presencia de cualquier fármaco (diferente de ser antipsicótico) instaurado (incluyendo tiempos de duración y dosis) y se desglosó en orden de frecuencia de mayor a menor cada uno de estos medicamentos.
3. Finalmente se determinó en cantidad de meses transcurridos desde que el paciente recibió su primer ensayo antipsicótico documentado en el expediente clínico, la cantidad de ensayos totales con neurolepticos, hasta que finalmente, recibió clozapina.

Procedimiento General de la Investigación

La muestra incluyó a:

1. 50 expedientes de pacientes del INPRF
2. de los cuales se contó con el expediente clínico
3. y que recibieron tratamiento en a base de clozapina (CZP).

Una vez recabado la información se procedió al análisis estadístico de los datos encontrados, donde se obtuvieron media, mediana, desviaciones estándar, rangos y porcentajes.

Consideraciones éticas

El estudio cumplió con las consideraciones éticas necesarias para toda investigación en la que el ser humano es sujeto de estudio, donde prevalece el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. La captura de los datos se realizó dentro del Instituto Nacional de Psiquiatría. Esta investigación cumplió con los requisitos para ser una investigación sin riesgo. Los resultados de la investigación son con fines únicamente científicos. No se revisaron los datos personales de los participantes y se realizó el análisis estadístico de manera ciega en cuanto a cualquier dato personal.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se incluyeron 50 expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la

Fuente” (INPRF) que contaban con el diagnóstico de esquizofrenia (n=45) o trastorno esquizoafectivo (n=5) y que recibieron en algún momento de su tratamiento un primer ensayo con el fármaco antipsicótico clozapina (CZP) (Tabla 1). De ellos, 29 (58%) fueron del género masculino y 21 (42%) femenino. La muestra contó con una edad promedio de 37.6 años para los varones, de 39.6 para las mujeres, y de 38.4 años para la muestra en general. El promedio de años de escolaridad de los participantes masculinos fue de 11.1 años, los femeninos de 12.7 años, en tanto que el promedio global fue de 11.7 años.

Pacientes totales	50
Esquizofrenia	45
Trastorno esquizoafectivo	5
Sexo femenino	21 (42%)
Sexo masculino	29 (58%)
Edad actual general en años (rango)	38.4 (21-61)
Edad actual de los hombres (rango)	37.6 (21-57)
Edad actual de las mujeres (rango)	39.6 (23-61)
Escolaridad (años)	11.7
Escolaridad en hombres (años)	11.1
Escolaridad en mujeres (años)	12.7

Hasta el 62% de la muestra (n= 31) no laboraba al momento del estudio (Tabla 2), 18% (n=9) se consideraba estudiante, 10% (n=5) se encontraba en el sub-empleo, 6% (n=3) sólo contaba con un empleo de medio tiempo, el 2% se consideraba ama de casa, y tan sólo un individuo trabajaba jornada completa (2%).

No labora	31 (62%)
Estudiante	9 (18%)
Sub-empleo	5 (10%)
Medio tiempo	3 (6%)
Ama de casa	1 (2%)

Jornada completa	1 (2%)
------------------	--------

El estado civil ([Tabla 3](#)) de la muestra fue predominantemente sin pareja, pues hasta 90% (n=45) de la misma se consideró en este estatus, tan sólo el 6% (n=3) estaba casado, 2% (n=1) se encontraba en una relación de noviazgo, y una persona (2%) se encontraba divorciada.

Sin pareja	45 (90%)
Casado	3 (6%)
Divorciado	1 (2%)
Noviazgo	1 (2%)

La religión predominante fue la católica ([Tabla 4](#)), conformando hasta el 94% de la muestra (n=47), las tres personas restantes profesaban la religión cristiana, testigo de Jehová, o bien se consideraba no creyente, respectivamente.

Católica	47 (94%)
Cristiana	1 (2%)
Testigo de Jehová	1 (2%)
No practicante	1 (2%)

En el 74% (n=37) de la muestra, constó en el expediente, que habían cursado con al menos una hospitalización a lo largo de la evolución de su padecimiento ([Tabla 5](#)), siendo el total de números de internamientos registrados de 106. Es decir, cada uno de los sujetos presentó en promedio 2.9 hospitalizaciones durante la evolución de su padecimiento. Se encontró que hasta el 34% (n=17) de los sujetos contaba con algún antecedente heredofamiliar de trastorno bipolar y/o esquizofrenia. Se consideró que el 92% (n=46) de la muestra contaba con resistencia al tratamiento, empero, en el resto de los sujetos (n=4) sólo se consideró la necesidad de iniciar el primer ensayo con clozapina debido a otras causas, tales como contar con el diagnóstico de disquinesia tardía, o bien porque el clínico estimó un alto riesgo de suicidio. El 36% (n=18) de los sujetos incluidos en el estudio contaban con un consumo activo de tabaco y una cantidad promedio de 18.4 cigarrillos al día. Se encontró que 16% de los sujetos consumían café con regularidad, tomando en promedio 3 tazas de 250 ml al día.

Tabla 5. Hospitalizaciones, antecedentes heredofamiliares, resistencia al tratamiento, consumo de tabaco y café

Antecedente de hospitalización	37 (74%)
Promedio de hospitalizaciones	2.9
Antecedentes familiares con esquizofrenia y/o trastorno bipolar	17 (34%)
Con resistencia al tratamiento	46 (92%)
Consumo activo de tabaco	18 (36%)
Promedio de cigarrillos consumidos diariamente	18.4
Consumo activo de café	8 (16%)
Promedio de tasa de café consumidas diariamente	3

Se pudo apreciar también que, 7 sujetos contaron con el antecedente o el uso actual de sustancias (Tabla 6), entre ellas alcohol: uso (n=4, 8%), abuso (2, 4%); cocaína: uso (n=2, 4%), abuso (n=1, 2%), dependencia (n=1, 2%); solventes: uso (n=1, 2%), abuso (n=1,2%); marihuana: uso (n=3, 6%); y alucinógenos: (n=1, 2%).

Tabla 6. Consumo de sustancias	
Antecedente o uso activo de sustancias	7 (14%)
Alcohol	Uso (n=4, 8%), abuso (2, 4%)
Cocaína	Uso (n=2, 4%), abuso (n=1, 2%), dependencia (n=1, 2%)
Marihuana	Uso (n=3, 6%)
Alucinógenos	Uso (n=1, 2%)
Solventes	Uso (n=1, 2%), abuso (n=1,2%)

El 44% (n=22) de la muestra contaba con al menos una comorbilidad en eje 1 (Tabla 7), siendo las más frecuentes: el trastorno depresivo mayor en el 32% (n=16) de los sujetos, el trastorno obsesivo compulsivo en 12% (n=6), distimia y trastorno de ansiedad generalizada contribuyendo cada uno de ellos con 4% (n=2); en tanto que los trastornos de la conducta alimentaria, la fobia específica, los trastornos de la identidad sexual, los trastornos adaptativos y otros, sólo contribuyeron cada uno con 2% (n=1), respectivamente.

Tabla 7. Comorbilidades psiquiátricas

Comorbilidad en eje 1	22 (44%)
Trastorno depresivo mayor	16 (32%)
Trastorno obsesivo compulsivo	6 (12%)
Distimia	2 (4%)
TAG	2 (4%)
Trastorno de la conducta alimentaria	1 (2%)
Fobia específica	1 (2%)
Trastorno de la identidad sexual	1 (2%)
Trastorno adaptativo	1 (2%)
Otros	1 (2%)

En el 28% (n=14) de los sujetos se identificó algún diagnóstico en eje 2 (Tabla 8), siendo los principales encontrados: esquizoide en el 14% de los sujetos (n=7), limítrofe, sociopática y discapacidad intelectual, cada una en el 4% de la muestra (n=2), en tanto que el individuo restante presentó esquizotipia.

Tabla 8. Personalidad y discapacidad intelectual

Comorbilidad en eje 2	14 (28%)
Esquizoide	7 (14%)
Limítrofe	2 (4%)
Esquizotípico	1 (2%)
Sociopática	2 (4%)
Discapacidad intelectual	2 (4%)

Las comorbilidades más importantes en el eje 3 fueron aquellas relacionadas con aspectos metabólicos (Tabla 9), tales como diabetes mellitus, síndrome metabólico y obesidad, contribuyendo cada uno de ellos con un 16% de la muestra (n=8); aunque también se encontró dislipidemia en el 12% de los sujetos (n=6), disquinesia tardía en el 10% (n=5), enfermedades gastrointestinales en el 6% (n=3), además de epilepsia y enfermedades respiratorias contribuyendo cada una con un adicional 2%.

Tabla 9. Padecimientos médicos no psiquiátricos

Comorbilidad en eje 3	28 (56%)
Diabetes mellitus	8 (16%)
Síndrome metabólico	8 (16%)
Disquinesia tardía	5 (10%)
Enfermedades respiratorias	1 (2%)
Epilepsia	1 (2%)
Enfermedades gastrointestinales	3 (6%)
Obesidad	8 (16%)
Dislipidemia	6 (12%)

Los pacientes presentaron diversos estresores (Tabla 10), pues en hasta el 62% de la muestra (n=31) se encontró al menos un área afectada, siendo los más frecuentemente encontrados: económicos en 44% (n=22), de grupo primario en 26% (n=13), de grupo secundario y con la enseñanza, contribuyendo cada uno de ellos con un 6% (n=3), en tanto que los de vivienda sólo representaron el 2% (n=1).

Tabla 10. Principales tipos de estresores	
Comorbilidad en eje 4	31 (62%)
De grupo primario	13 (26%)
De grupo secundario	3 (6%)
Con la enseñanza	3 (6%)
De vivienda	1 (2%)
Económicos	22 (44%)
Otros	1 (2%)

Se pudo encontrar, gracias al expediente clínico, que hasta 12 individuos (24%) de la muestra habían intentado suicidarse en algún momento durante el transcurso de la evolución de su padecimiento (Tabla 11), promediando cada individuo un intento. Los métodos elegidos fueron diversos, entre ellos: mediante ingesta de medicamento (8%, n=4), lanzamiento al vacío y con arma punzocortante (2%, n=1), cada uno. Sin embargo, hasta el 12% (n=6) empleó otros métodos diferentes. Adicionalmente, se buscó propositivamente notas en donde se refiriera episodios de

agresividad por parte del paciente en algún momento de su evolución y previamente a recibir CZP. Se encontró un total de 22 individuos (44%) que presentaron episodios de agresividad. Los principales tipos de agresión plasmadas en el expediente fueron: físicas contra personas en 30% (n=15), verbal en el 8% (n=4), y física contra objetos en el 6% (n=3).

Tabla 11. Suicidio y agresividad	
Antecedente de intentos de suicidio	12 (24%)
Promedio de intentos totales	1
Con arma punzocortante	1 (2%)
Ingesta de medicamentos	4 (8%)
Lanzamiento al vacío	1 (2%)
Otras	6 (12%)
Antecedente de episodios de agresividad	22 (44%)
Verbal	4 (8%)
Física contra otras personas	15 (30%)
Física contra objetos	3 (6%)

Características del tratamiento psicofarmacológico

Tiempo de evolución y ensayos recibidos

El tiempo de evolución promedio transcurrido por los pacientes (N=50) desde el primer episodio psicótico que aparece plasmado en el expediente clínico, y hasta la fecha actual (marzo 2013), fue de 18.6 años, con un rango que osciló desde 4 a 43 años de evolución, desviación estándar de 8.9 años y mediana de 17.5 años (Tabla 12).

Tabla 12. Tiempo total de evolución hasta marzo 2013	
Individuos incluidos	50
Meses de evolución total	223.68
Años de evolución total	18.64
Tiempo mínimo de evolución total (meses)	48
Tiempo máximo de evolución total (meses)	516

Tiempo mínimo de evolución total (años)	4
Tiempo máximo de evolución total (años)	43
Desviación Estándar (meses)	106.9404
Desviación Estándar (años)	8.911721243
Mediana (meses)	210
Mediana (años)	17.5

El tiempo que transcurrió previamente a la llegada de los pacientes (n=50) por primera vez al INPRF fue en promedio de 10.2 años, con un rango de tiempo que osciló desde 5 meses hasta 30.75 años, desviación estándar de 7.8 años y mediana de 7.92 años (Tabla 13). Durante ese periodo los pacientes recibieron en promedio 3 ensayos diferentes con medicamentos antipsicóticos, con un rango que osciló desde 0 a 8 ensayos, desviación estándar de 1.98 ensayos, y mediana de 3 ensayos (Tabla 14). Es decir, aparentemente recibieron en promedio un ensayo con fármacos antipsicóticos cada 41 meses.

Tabla 13. Tiempo de evolución hasta llegar al INPRF	
Individuos incluidos	50
Meses de evolución hasta llegar al INPRF	122.7
Años de evolución hasta llegar al INPRF	10.225
Mínimo de tiempo de evolución hasta llegara a INPRF (meses)	5
Máximo de tiempo de evolución hasta llegara a INPRF (meses)	369
Mínimo de tiempo de evolución hasta llegara a INPRF (años)	0.416666667
Máximo de tiempo de evolución hasta llegara a INPRF (años)	30.75
Desviación Estándar (meses)	94.00244243
Desviación Estándar (años)	7.833333333
Mediana (meses)	95
Mediana (años)	7.916666667

Tabla 14. Cantidad de ensayos farmacológicos con antipsicóticos previos a llegar al INPRF

Promedio de ensayos farmacológicos	3.02
Mínimo de ensayos farmacológicos	0
Máximo de ensayos farmacológicos	8
Desviación Estándar	1.98
Mediana	3

A partir de que los pacientes llegaron al INPRF (N=50) y hasta que recibieron su primera administración de CZP en esta institución (n=47; 3 pacientes fueron excluidos de estos análisis debido a que ya habían recibido este medicamento previamente a su arribo al INPRF), transcurrieron en promedio 4.4 años, con un rango de tiempo que osciló desde 0 meses a 14.8 años, desviación estándar de 4.5 años y mediana de 2.8 años ([Tabla 15](#)).

Individuos incluidos	47
Meses de evolución en el INPRF antes de CZP	52.6
Años de evolución en el INPRF antes de CZP	4.4
Mínimo de tiempo en INPRF antes de CZP (meses)	0
Máximo de tiempo en INPRF antes de CZP (meses)	178
Mínimo de tiempo en INPRF antes de CZP (años)	0
Máximo de tiempo en INPRF antes de CZP (años)	14.8
Desviación Estándar (meses)	54.1
Desviación Estándar (años)	4.5
Mediana (meses)	34
Mediana (años)	2.8

Durante este periodo de tiempo transcurrido en el INPRF previamente al inicio de CZP, los pacientes recibieron en promedio 3.9 ensayos con antipsicóticos, con un rango que osciló desde 0 a 19 ensayos, desviación estándar de 3.74 ensayos, y mediana de 3 ensayos. Es decir, los pacientes recibieron un ensayo con algún antipsicótico, cada 13.5 meses ([Tabla 16](#)).

Tabla 15. Cantidad de ensayos farmacológicos con antipsicóticos en el INPRF

Promedio de ensayos farmacológicos en INPRF	3.9
Mínimo de ensayos farmacológicos en INPRF	0
Máximo de ensayos farmacológicos en INPRF	19
Desviación Estándar	3.74
Mediana	3

La preferencia de los clínicos por las diferentes opciones de tratamiento con antipsicóticos fue mayormente por haloperidol (30 ensayos; 16%), risperidona (26 ensayos; 14%), sulpiride (16 ensayos; 9%), y olanzapina (14 ensayos; 8%). En la [tabla 16](#) y en la [ilustración 1](#) podemos apreciar la totalidad de antipsicóticos recetados a nuestra muestra de pacientes del INPRF previamente a recibir su primer ensayo con CZP. También se encontró que del total de ensayos con antipsicóticos que recibieron los pacientes, 116 (63%) fueron con agentes de típicos, en tanto que 69 (37%) fueron con agentes atípicos ([Tabla 17](#)).

Antipsicótico	Número de ensayos	Porcentaje
Haloperidol	30	16%
Risperidona	26	14%
Sulpiride	16	9%
Olanzapina	14	8%
Penfluridol	13	7%
Levomepromazina	11	6%
Quetiapina	11	6%
Tioridazina	10	5%
Decanoato de Haloperidol	8	4%
Trifluoperazina	6	3.5%
Ziprazidona	6	3.5%
Clorpromazina	5	3%
Risperdal Consta®	5	3%
Flupentixol	4	2%
Perfenazina	4	2%

Aripiprazol	4	2%
Amisulpiride	3	1.5%
Zuclopentixol	2	1%
Decanoato de Zuclopentixol	2	1%
Palmitato de Pipotiazina	2	1%
Pipotiazina	1	0.5%
Flufenazina	1	0.5%
Decanoato de Flupentixol	1	0.5%

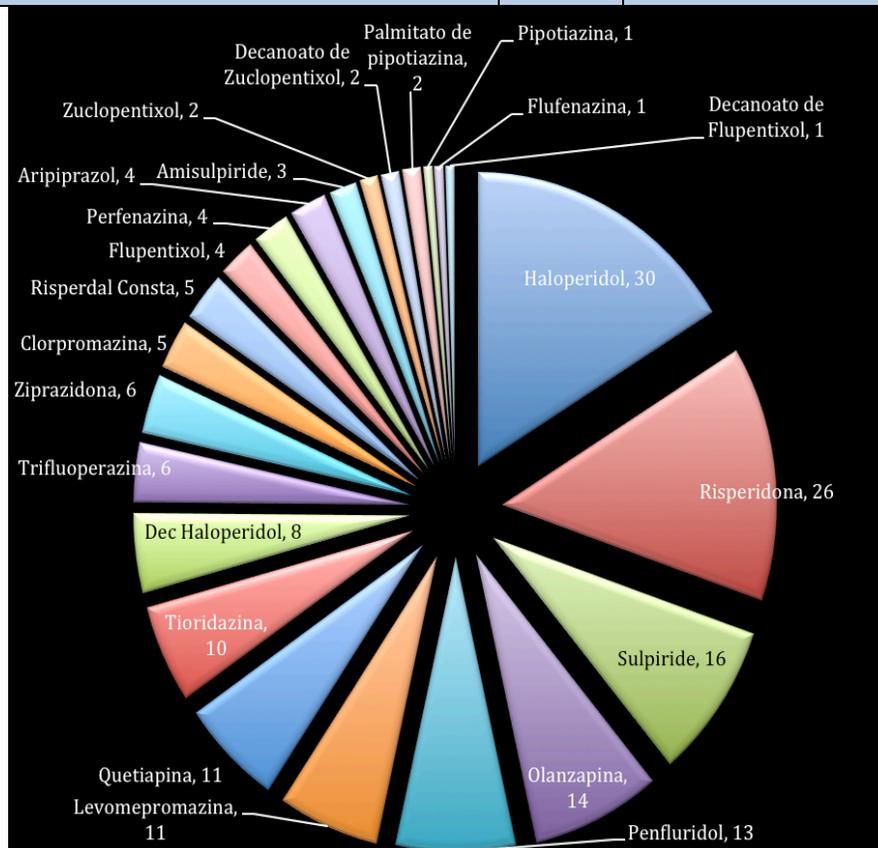


Ilustración 1: Variedad de antipsicóticos totales recibidos en el INPRF previamente a CZP.

Tabla 17. Antipsicóticos típicos vs atípicos recibidos en INPRF antes de CZP

Típicos	116	63%
Atípicos	69	37%

Un aspecto que también se evaluó, fue la cantidad de dichos ensayos que fueron adecuados, es decir, aquellos que se instauraron con una duración de al menos 4 semanas y a una dosis equivalente de por lo menos 400 mg de clorpromazina. Se encontró que en el tiempo transcurrido por los pacientes (n=47) en el INPRF previamente a recibir CZP, que fue en promedio de 4.4 años, éstos recibieron un total de 185 ensayos con antipsicóticos, de los cuales 111 fueron adecuados, es decir, sólo el 60% de ellos (Tabla 18).

Ensayos totales	185
Ensayos adecuados totales (%)	111 (60%)
Individuos incluidos	47

El periodo de tiempo que transcurrió para los pacientes que recibieron finalmente su primer ensayo con CZP en el INPRF (n=47), y que abarcó desde el momento en que experimentaron su primer brote psicótico hasta el momento en que recibieron dicho fármaco, fue de 14.74 años, con rango que osciló desde 0 meses hasta 39 años, con desviación estándar de 9 años y mediana de 12.8 años (Tabla 19).

Individuos incluidos	47
Tiempo total transcurrido para quienes recibieron CZP en INPRF (meses)	176.87
Tiempo total transcurrido para quienes recibieron CZP en INPRF (años)	14.73916667
Tiempo mínimo transcurrido para quienes recibieron CZP en INPRF (meses)	0
Tiempo máximo transcurrido para quienes recibieron CZP en INPRF (meses)	468
Tiempo mínimo transcurrido para quienes recibieron CZP en INPRF (años)	0
Tiempo máximo transcurrido para quienes recibieron CZP en INPRF (años)	39
Desviación Estándar (meses)	108.1512188
Desviación Estándar (años)	9.012601567
Mediana (meses)	153.5
Mediana (años)	12.79166667

Igualmente, se pudo recopilar información acerca de la cantidad de pacientes que recibieron al

menos un ensayo con medicamentos antipsicóticos de depósito, encontrando que previamente al inicio de CZP, sólo 14 de los 50 pacientes de la muestra total los recibieron, lo que significa apenas un 28%, y que cada uno de estos sujetos experimentó en promedio 1.6 ensayos con dichos fármacos durante algún momento de su tratamiento.

Tabla. Pacientes que recibieron medicamentos antipsicóticos de depósito.	
Pacientes potenciales	50
Pacientes que sí recibieron al menos un ensayo	14 (28%)
Ensayos/Persona	1.6

Polifarmacia

Se pudo apreciar que en 28 pacientes (56%) se utilizó lo que denominamos “polifarmacia con antipsicóticos”, y que significa que se usaron concomitantemente al menos dos antipsicóticos durante al menos un mes en el curso del tratamiento.

La “polifarmacia con anticonvulsivantes” se apreció en hasta 29 pacientes (N=47), es decir, en el 62% de la muestra. O lo que es lo mismo, cada uno de estos sujetos recibió en promedio 1.96 ensayos. Los medicamentos más usados fueron carbonato de litio (18 ensayos; 32%), valproato de magnesio (18 ensayos; 32%) y carbamazepina (9 ensayos; 16%), tal como se muestra en la [tabla 18](#).

Tabla 18. Total de medicamentos anticonvulsivantes o Litio recibidos en el INPRF		
Carbonato de Litio	18	32%
Valproato de magnesio	18	32%
Carbamazepina	9	16%
Oxcarbazepina	4	7%
Lamotrigina	4	7%
Gabapentina	2	4%
Topiramato	1	1%
Otros	1	1%
Total	57	100%

Empero, si excluimos de éstos a todos aquellos que contaban con el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo (n=5) y que recibieron concomitantemente un anticonvulsivante con algún antipsicótico durante al menos un mes en el curso del tratamiento, entonces incluimos sólo 42 pacientes, y de ellos, 25 pacientes fueron los que experimentaron dicho evento, lo que representa el

59% de la muestra. Los principales medicamentos recibidos se desglosan en la [tabla 19](#). Como consecuencia, cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia y que recibió anticonvulsivantes, experimentó en promedio 1.8 ensayos.

Tabla 19. Medicamentos anticonvulsivantes y Litio recibidos por los pacientes con el diagnóstico de ESQUIZOFRENIA		
Litio	15	33%
AVP	14	31%
Carbamazepina	8	18%
Oxcarbazepina	4	9%
Lamotrigina	3	7%
Topiramato	1	2%
Gabapentina	0	0%
Otros	0	0%

Además, los pacientes que recibieron ensayos con antidepresivos durante su tratamiento en el INPRF fueron 32 de los 47 potenciales, es decir, el 69% recibió al menos un ensayo con dichos fármacos. Los más utilizados por los clínicos fueron los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) en 84.5% de los casos. En la [tabla 20](#) apreciamos la totalidad de los medicamentos antidepresivos que fueron utilizados.

Tabla 20. Antidepresivos recibidos en INPRF antes de iniciar CZP	
ISRS	49
Fluoxetina	32
Sertralina	7
Paroxetina	5
Citalopram	4
Escitalopram	1
TRICÍCLICOS	5
Imipramina	2
Clomipramina	3

DUALES	4
Duloxetina	3
Venlafaxina	1

En el tiempo transcurrido durante el tratamiento llevado a cabo en el INPRF, 35 pacientes (74.5%) recibieron al menos un ensayo con benzodiazepinas, sumando una cantidad de 53 ensayos totales con estos fármacos. Lo que es lo mismo, cada una de esas persona recibió 1.5 ensayos en promedio (Tabla 21).

Tabla 21. Ensayos con benzodiazepinas recibidas en INPRF antes de iniciar CZP	
Clonazepam	37
Alprazolam	4
Lorazepam	6
Otras	6
Total	53
Porcentaje	74.50%
Ensayos/Persona	1.5

Se encontró que los pacientes que recibieron hasta 69 ensayos con correctores, previamente al inicio del tratamiento con CZP, es decir, el 70% de los pacientes recibió al menos un ensayo, lo que representó 2.1 ensayos en promedio por cada uno de ellos (Tabla 22).

Tabla 22. Ensayos con correctores recibidos en el INPRF antes de iniciar CZP	
Biperideno	33
Propranolol	30
Trihexifenidilo	3
Otros	3
Porcentaje	70%
Ensayos/Persona	2.1

DISCUSIÓN

El presente estudio cuenta con tres hallazgos principales. El primero consiste en que se encontró que en la práctica cotidiana del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” (INPRF) el tratamiento con el antipsicótico clozapina (CZP) se ha retrasado en un promedio de casi 4 años y medio; el segundo consiste en que ahora sabemos que se suele hacer uso de combinaciones de antipsicóticos, anticonvulsivantes, litio, antidepresivos, correctores y benzodiacepinas de manera considerable en la mayoría de los pacientes que cuentan con el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, previamente al inicio de la terapéutica con CZP. El tercero estriba en la enorme cantidad de ensayos totales con antipsicóticos que han recibido este complejo segmento de pacientes: encontramos que de los sujetos a quienes finalmente se les retó con un primer ensayo con CZP en el INPRF, para ese momento éstos ya habían recibido hasta 4 ensayos previamente con antipsicóticos.

Sin embargo, el promedio de tiempo que transcurrió previamente al arribo de los pacientes al INPRF fue de 10.2 años, y en ese periodo recibieron sólo 3 ensayos con antipsicóticos. Lo anterior contrasta con lo que ocurrió durante su estancia en nuestra institución, pero que es entendible debido a que la metodología del estudio no nos permite ir más allá de lo que está plasmado en el expediente clínico. Creemos que es muy posible que los pacientes y sus familiares refirieran al clínico una menor cantidad de ensayos con antipsicóticos que los que realmente recibieron, por la sencilla razón de que no los recordaban o bien no les explicaron claramente dicha información, por lo que es importante considerar el sesgo de recuerdo en este resultado.

Woodall y colaboradores (20) estudiaron el uso de CZP en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento y su impacto en las tasas de hospitalizaciones en relación a si el fármaco estaba recetado conforme a las guías del NICE desde 1996 a 2001, encontrando que de los 59 pacientes con esquizofrenia incluidos en ese estudio y que se consideró que eran resistentes al tratamiento, hasta el 83% habían sido considerados para iniciar un primer ensayo con CZP, sin embargo, sólo el 48% la recibían, 20% de los pacientes rechazaron recibirla, y 15% dejó de recibirla por efectos secundarios. Sin embargo, la tasa media anual de hospitalizaciones entre aquellos que recibían CZP fue de sólo 13.5 días, lo cual fue significativamente menor que la de aquellos que no recibían dicho fármaco, que fue de 34 días ($p=0.03$). En nuestro estudio encontramos que la cantidad de individuos que había cursado con al menos una hospitalización fue de 37, lo que representa que hasta el 74% de los sujetos de la muestra habían estado internados en algún momento por motivos psiquiátricos, y cada uno de esos pacientes experimentó casi 3 internamientos en promedio antes del inicio de CZP.

Debido a que sabemos que CZP es el único fármaco antipsicótico aprobado en los EE.UU. por la FDA (U.S. Food and Drug Administration), no sólo para tratar aquellos casos de esquizofrenia resistente al tratamiento sino también para la prevención de suicidios en los pacientes que padecen esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (49), decidimos averiguar si podríamos encontrar notas que nos sugirieran el antecedente de episodios de violencia o intentos de suicidio, y encontramos que en hasta el 44% de los expedientes se pudo encontrar descripciones acerca de eventos de episodios de agresividad física y verbal heterodirigida (principalmente hacia familiares), y hasta 24% de los sujetos contó con el antecedente de algún intento de suicidio durante algún momento del padecimiento. Empero, aunque esta información pudiera estar sub reportada, ya sea porque los pacientes y los familiares no la refieren al clínico, éste no la cuestiona o bien porque no se plasma fielmente en el expediente, es posible que estas cifras sean realmente más altas de lo que encontramos nosotros, por lo que consideramos de utilidad diseñar estudios con una metodología adecuada que investigue en nuestra población este relevante fenómeno.

El análisis de las trayectorias que han seguido los pacientes que finalmente recibieron un primer ensayo con CZP nos arroja algunos descubrimientos interesantes y útiles, y pese a que ya se conocen algunas de estas características en otras partes del mundo (principalmente en los países con altos niveles de desarrollo económico) (36,47), ha sido a través de este primer estudio realizado con nuestra población, que hemos podido obtener los primeros datos que nos ayuden a orientarnos para comprender las circunstancias específicas de nuestro país con respecto a este importante tema.

Conocemos la existencia de tres estudios similares: dos realizados en Gran Bretaña y uno en Nueva Zelanda. El primero de ellos es el más similar al nuestro en términos de metodología, fue realizado en el año 2003, por Taylor y colaboradores (36) y consistió en analizar las historias de prescripción de antipsicóticos encontradas en los expedientes clínicos de 112 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo previamente a haber recibido un primer ensayo con CZP, en 4 diferentes hospitales de Londres. Ellos encontraron que la duración media del padecimiento hasta la fecha de realización del estudio (abril de 2001) fue de 15.1 años, en tanto que nosotros apreciamos una duración algo similar hasta la fecha del estudio (marzo de 2013): 18.6 años.

Nosotros dividimos el estudio en dos momentos el tiempo de evolución del padecimiento, a saber: desde el primer episodio psicótico hasta la llegada al INPRF y desde dicho arribo hasta el inicio de CZP. El tiempo medio de evolución del padecimiento antes de llegar al INPRF fue de 10.2 años, con rango de 0.4 a 30.8 años; y los pacientes habían recibido en promedio 3 ensayos con antipsicóticos (rango 0 a 8 ensayos). En tanto que la evolución transcurrida en el INPRF tuvo una duración media de 4.4 años (rango 0 a 14.8 años) y recibieron un promedio de 3.9 ensayos (rango 0 a 19) con antipsicóticos previamente al inicio de CZP. Si analizamos estos dos conjuntos y hacemos la comparación con el estudio inglés constatamos que en la población mexicana encontramos un tiempo total de evolución promedio hasta el inicio de CZP muy superior: 14.6 años, en tanto que en Inglaterra fue de sólo 5 años, con rango de 0 a 11.1 años (muy parecido al tiempo que transcurrió *únicamente* en el INPRF: 4.4 años, rango de 0 a 39 años). Nosotros contabilizamos una cantidad promedio de 6.9 ensayos con antipsicóticos previamente al inicio de CZP, los investigadores ingleses encontraron 9.2 ensayos (rango de 2 a 35 ensayos), y de estos sólo 5.7 fueron considerados adecuados (rango de 0 a 25 ensayos). Sin embargo, si consideramos que el promedio de ensayos recibidos previamente a la llegada de los pacientes al INPRF fue de sólo 3, y que estos datos pueden contar con un importante sesgo de recuerdo, es posible especular que la cantidad de ensayos totales sea mayor que el que aquí reportamos. Además, debido a carencia de información válida y confiable acerca de las dosis y los tiempos en que los antipsicóticos fueron recibidos previamente a la llegada al INPRF, no nos fue posible realizar en éstos el análisis de ensayos adecuados.

Nosotros sólo pudimos evaluar si los ensayos habían sido adecuados en base a la información plasmada en el expediente del INPRF, encontrando que de los 3.9 ensayos totales recibidos, sólo el 60% fueron considerados adecuados, es decir, sólo 2.3 ensayos. También, hasta en un 65% de los casos que se consideraron en el estudio inglés que los pacientes habían experimentado polifarmacia con antipsicóticos durante algún momento de su tratamiento, en tanto que nosotros (únicamente durante el tratamiento en el INPRF) encontramos una frecuencia muy similar, aunque algo menor: 56%.

Un segundo estudio similar fue el realizado por Weeler en 2008 (50), en donde se examinaron las características del tratamiento farmacológico de pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo en Nueva Zelanda. En este estudio se incluyeron 917 sujetos que habían recibido CZP, obtenidos gracias a las bases de datos con que cuentan los principales hospitales de dicho país. Se encontró que el tiempo promedio de evolución de la enfermedad hasta la fecha de realización del estudio (octubre 2004), fue de 14.7 años, en el nuestro fue de 18.6 años. La investigadora neozelandesa encontró que el tiempo promedio de duración del padecimiento previamente al inicio de clozapina fue de 9.7 años, en cambio, nosotros encontramos una latencia de

tiempo de 14.6 años desde el primer episodio psicótico descrito en el expediente y la primera administración de CZP en el INPRF; es decir, en el caso mexicano encontramos cinco años de retraso comparativo adicional. En el país oceánico se encontró que los pacientes que finalmente recibieron un primer ensayo con CZP, en promedio habían experimentado 3 ensayos con antipsicóticos con anterioridad; en este primer abordaje en México, encontramos que en nuestra muestra habían recibido un promedio de 6.9 ensayos con antipsicóticos antes de iniciar CZP: 3.9 ensayos más que en Nueva Zelanda.

El tercer estudio similar al nuestro, fue realizado en Inglaterra por el mismo grupo inglés que señalamos que realizó la primera investigación en 2001, pero ahora encabezados por Howes y colaboradores (51). En él se intentó determinar el retraso teórico de inicio de CZP, además de cuantificar el uso de polifarmacia con antipsicóticos. Se incluyeron 149 expedientes de pacientes que habían recibido CZP por primera vez en el período que abarcó desde el año 2006 al 2010, en el hospital londinense South London and Maudsley NHS Foundation Trust. Este grupo de investigadores encontraron que el tiempo promedio de latencia para iniciar CZP fue de 4 años, es decir, un año menos de retraso que lo que encontraron hace 11 años en el mismo país. Además, ahora la cantidad de ensayos con antipsicóticos que recibieron los pacientes fue de 5.6 en promedio (rango de 1 a 20 ensayos), es decir, 3.6 ensayos menos que los 9.2 ensayos que recibían en promedio hace 11 años. Además, en el estudio inglés realizado en 2012, los pacientes ya recibían en promedio 3.7 ensayos adecuados con antipsicóticos: 2 ensayos adecuados en promedio menos que hace 11 años.

Lo anterior significa que, pese a que los investigadores de Inglaterra encontraron mejorías en el tiempo de retraso para la instauración del primer ensayo con CZP y en la cantidad de ensayos totales y adecuados con antipsicóticos recibidos por los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, los resultados siguen siendo poco halagadores, por lo que los autores concluyen: *“En resumen, en la práctica clínica rutinaria aún existe un considerable retraso previo al uso de clozapina. Además, durante este periodo, otros antipsicóticos son usados comúnmente a dosis altas, o bien, en combinación, pese a la ausencia de evidencia que sustente dichas estrategias”*.

Se han realizado esfuerzos por elaborar algoritmos que hagan más eficaz y eficiente el tratamiento en estas patologías, entre algunos de los más importantes deseamos citar los estudios realizados por Agid y colaboradores. En el primero de ellos (52) se realizó un algoritmo de tratamiento para un programa con pacientes que habían experimentado su primer episodio psicótico y que ya habían recibido dos ensayos previos con dos antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina o risperidona, a dosis bajas, medias y altas), y posteriormente recibieron un ensayo con CZP tan temprano como 25 semanas después del inicio del tratamiento inicial. Aquellos sujetos que no respondieron al tratamiento con dos antipsicóticos y que aceptaron un ensayo con clozapina mostraron importantes mejorías en las puntuaciones promedio de la escala Brief Psychiatric Rating Scale, pasando de 53.5 puntos a 34.5 puntos, además de una mejoría en el puntaje promedio del Clinical Global Inventory de 5.4 puntos a 3.5 puntos, es decir, pasando de gravemente enfermo a levemente enfermo. Aquellos que rechazaron el inicio de CZP tuvieron un incremento de dos puntos en la escala Brief Psychiatric Rating Scale, pasando de 53 a 55 puntos, además de un incremento de 0.6 puntos en promedio de la gravedad en la escala Clinical Global Inventory con puntajes de 5.4 a 6 puntos en promedio, es decir, permanecieron gravemente enfermos. En el estudio más reciente reportado por el mismo grupo de investigadores (48), se encontró que entre aquellos pacientes que llegaron a solicitar ayuda psiquiátrica por primera ocasión experimentando un primer episodio psicótico, y que tras dos ensayos con antipsicóticos de diferentes grupos químicos, y tras sólo un mínimo de tiempo de 4 semanas con cada uno de ellos, ahora fue posible encontrar una respuesta favorable con CZP en hasta el 75% de los sujetos que no habían respondido previamente con los otros antipsicóticos.

Por otra parte, en nuestro estudio constatamos que las características sociodemográficas fueron muy parecidas a aquellas descritas para los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo en general, tales como una edad de inicio del padecimiento menor para los varones que para las mujeres, mayor escolaridad en las mujeres así como las posibilidades de encontrarse en la actualidad con alguna pareja y con un empleo con niveles de responsabilidad altos. Las características de nuestra muestra es representativa de la población mexicana en cuanto a religión, pues la católica fue la preponderante, estando presente en el 90% de la misma.

También se encontró en los expedientes de los pacientes incluidos en el análisis, que hasta el 34% de ellos contaba con al menos un miembro de su familia con algún trastorno mental de tipo esquizofrenia y/o trastorno bipolar. Así mismo, se consideró que 92% de los sujetos incluidos en el estudio presentaban resistencia al tratamiento convencional con antipsicóticos. El 36% de los sujetos se consideraba fumador activo, promediando cada uno de ellos un consumo superior a 18 cigarrillos al día. Lo anterior resulta importante, pues dicho consumo causa interacciones farmacológicas con los medicamentos antipsicóticos y otros psicofármacos, al incrementar el metabolismo de muchos de ellos, y reduciendo la vida media de dichos agentes terapéuticos. Igualmente, pudimos constatar que 14% de la muestra contaba con algún antecedente de consumo de sustancias (principalmente alcohol y marihuana).

Además, evaluamos las comorbilidades más frecuentes por ejes, siendo el trastorno depresivo mayor (presente en 16 individuos) y el trastorno obsesivo compulsivo (presente en 6 individuos) las comorbilidades más frecuentemente descritas en el eje uno; en el eje dos fue el trastorno esquizoide de personalidad el más prevalente, apreciándose en 7 sujetos. Los padecimientos de orden metabólico, tales como diabetes mellitus y el síndrome metabólico se encontraron en 12 sujetos, aunque la disquinesia tardía se encontró en 5 sujetos. Los estresores más prevalentes fueron los de orden económico y aquellos relacionados con los del grupo primario de los pacientes, representando el 44 y 26%, respectivamente.

Constatamos que el fenómeno de “polifarmacia”, y que consiste en usar paralelamente al tratamiento con un antipsicótico, otros medicamentos, ya sean antipsicóticos, anticonvulsivantes, litio, antidepresivos, correctores o benzodiacepinas, no fue un evento excepcional, sino bastante frecuente, a pesar de su pobre sustento en base a la evidencia. La “polifarmacia con antipsicóticos”, que fue definida como el uso concomitante de al menos un par de fármacos antipsicóticos durante más de un mes, se encontró en 56% de los pacientes que recibieron por primera vez un ensayo con CZP en el INPRF. La “polifarmacia con anticonvulsivantes” se apreció en hasta 62% de la muestra. Sin embargo, en la cifra anterior se incluyeron los pacientes que contaban con el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. Al incluir únicamente aquellos pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, encontramos que 59% de ellos la habían experimentado. De los 47 sujetos que recibieron su primer ensayo con CZP en el INPRF, se encontró la presencia de “polifarmacia con antidepresivos” en el 69% de ellos, en tanto que la “polifarmacia con correctores” se observó en el 70%, y la “polifarmacia con benzodiacepinas” en hasta 74.5%.

Este estudio, sin embargo, por su naturaleza meramente descriptiva, retrospectiva y con obtención de datos basada exclusivamente en la lectura de los expedientes clínicos de forma sistematizada, posee importantes limitaciones, tales como ausencia de absoluta fiabilidad de la información sobre algunas de las variables que se intentaron recopilar (por ejemplo, en la cantidad de fármacos recibidos por el paciente previamente a su llegada al INPRF). Además, sabemos que mucha información valiosa referida por el paciente no se llega a plasmar siempre en el expediente clínico, y debido a que no se entrevistaron a los pacientes ni a sus familiares, los datos recabados no se corroboraron con ellos. También el tamaño de la muestra fue reducido, aunque en base a nuestras estimaciones acerca de la totalidad de pacientes que circulan regularmente en el sistema de consulta

externa del INPRF, la muestra muy probablemente supera las dos terceras partes de la población total de individuos con tratamiento a base de CZP.

Empero, el presente estudio también cuenta con fortalezas que cabe la pena mencionar, pues es el primer estudio realizado en México -que nosotros tengamos conocimiento-, sobre la trayectoria del tratamiento psicofarmacológico y de las características sociodemográficas de los pacientes que recibieron su primer ensayo con el antipsicótico clozapina. De esta manera, sentamos un precedente acerca del panorama sombrío, que ahora sabemos, atraviesan los pacientes antes de iniciar el antipsicótico clozapina.

CONCLUSIONES

Clozapina ha demostrado utilidad y está aprobada por la FDA de los EE.UU. no sólo en el tratamiento de esquizofrenia resistente, sino también en la prevención de suicidio. Además existe evidencia de su utilidad en la reducción de conductas agresivas y consumo de sustancias. Pese a lo anterior, diversos estudios han demostrado que su uso se retrasa significativamente debido a diversos factores, tales como la percepción del clínico acerca de los efectos secundarios y la falta de familiarización de los psiquiatras con el uso del fármaco.

México se encuentra rezagado en comparación con los tres estudios similares que fueron citados en la discusión de esta tesis, por lo que quedará en manos de investigaciones posteriores el averiguar cuáles son las razones del retraso y el frecuente uso de polifarmacia por parte de los clínicos en los pacientes que cuentan con características que los hagan candidatos al inicio de un ensayo con CZP, además de conocer si la situación ha mejorado o no en nuestra población.

Debido al sufrimiento y a la inversión económica que significa esta patología para nuestra comunidad, y a que es nuestro deber como personal encargado de proporcionar servicios de salud mental el ofrecer a nuestros pacientes la atención más eficiente y eficaz disponible en base a los mayores niveles de evidencia disponibles, este estudio debe representar una invitación abierta a seguir impulsando la creación de una senda en el campo de la terapéutica en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, y muy especialmente, en aquella basada en el uso oportuno y juicioso de clozapina, que como pudimos observar mediante este primer estudio realizado por primera vez en México, nuestro país no es la excepción del resto del mundo en cuanto al retraso de la instauración de la terapéutica con esta opción medular de abordaje farmacológico. De por sí, el trayecto que atraviesan estos pacientes es de los más complicados, en nuestro país parece ser incluso más largo y sinuoso que en los países desarrollados.

Hoy tenemos ante nuestros ojos un panorama arduo, pero a su vez, estimulante: si somos capaces de ayudar de forma oportuna y eficiente a la mayor cantidad de pacientes que pudieran convertirse en candidatos a un primer ensayo con clozapina, podríamos evitar gran cantidad de sufrimiento a los seres humanos que padecen estos desafiantes trastornos mentales y ahorrar considerables gastos económicos para nuestra nación en su conjunto.

REFERENCIAS

1. Saha S CD, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:141.
2. Rössler W SH, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399–409.
3. Brundtland G. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. *JAMA* 2001;286:2391.
4. Essali A A-HHN, Li C, et al Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;1.
5. Borgio JG BR, Barbosa Neto JB, Daltio CS. Refractory schizophrenia: a neglected clinical problem. *Rev Bras Psiquiat* 2007;29:292–3.
6. Elkis H MH. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiat* 2007;29:S41–S7
7. HY M. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1990;16:563–5.
8. Project IPA. Treatment resistant schizophrenia; 2008.
9. Moore TA BR, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1751–1762 2007;68:1751–62.
10. Moore TA CN, Essock SM, Miller AL. Real-world antipsychotic treatment practices. *Psychiatric Clinics of North America* 2007;30:401–16.
11. Leucht S KK, Rummel-Kluge C, et al A meta-analysis of head to head comparisons of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:152–63
12. Kane J HG, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine *Archives of General Psychiatry* 1988;45:789–96.
13. Rosenheck R CJ, Xu W, et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 1997;337:809–15.
14. Wahlbeck K CM, Essali A, et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:990–9.
15. Leucht S CC, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a metaanalysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
16. Krakowski MI CP, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry* 2006;63:622–9.
17. Brunette MF DR, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:637.
18. Duggan A WJ, Knapp M, et al. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *British Journal of Psychiatry*;182:505–8.
19. H M. Treatment resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Current Medical Research and Opinion* 1997;14:1–20.
20. Woodall AA MD, Trevelyan TR, et al. A study of clozapine and long-term hospitalisation rates. *Psychiatric Bulletin* 2004;28:285–8.
21. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Historical Psychiatry* 2007;18:39-60.
22. Hippus H. A historical perspective of clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:22-3.

23. Idanpaan-Heikkila J, Alhava, E., Olkinuora, M. et al. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *European Journal of Clinical Psychopharmacology* 1977;11:193-8.
24. Kane J HG, Singer J, Meltzer H. . Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:789–96.
25. Harvey PD KR. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:176–84.
26. Geddes J FN, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal* 2000;321:1371–6.
27. Leucht S WK, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics vs low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2003;36:1581–9.
28. Davis JM CN, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:553–64.
29. Heres S DJ, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second generation antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:185–9.
30. McEvoy JP LJ, Stroup TS, Davis SM, Meltzer H Y, Rosenheck RA, al e. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:600–10.
31. Lewis SW BT, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:715–23.
32. Tiihonen J WK, Lonnqvist J, Klaukaa T, Ioannidis JPA, Volavka J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 2230 patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow up study. *British Medical Journal* 2006;333:224.
33. Atkin K KF, Gould D, et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *British Journal of Psychiatry* 1996;169:483–8.
34. Iqbal M RA, Husain Z, et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Annals of Clinical Psychiatry* 2003;15:33–48.
35. Taylor D PC, Kapur S. Clozapine – serious haematological and cardiovascular adverse effects. . 10 ed; 2009.
36. Taylor D YC, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:30–4.
37. Downs J ZM. Clozapine: national review of postcode prescribing. *Psychiatric Bulletin* 2007;31:384–
38. Kelly D KJ, Buchanan R, et al. Why not clozapine? . *Clinical Schizophrenia and Related Psychosis* 2007;1:92–5.
39. Mortimer AM SP, Shepherd CJ, et al. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 2010;4:49–55.
40. Nielsen J DM, Lublin H, et al. Psychiatrists’ attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2010;24:965–71.
41. Hodge K JS. Side effects and treatment with clozapine: a comparison of the views of consumers and their clinicians. *International Journal of Mental Health Nursing* 2008;17:2–8.
42. Angermeyer M LW, Muller P, et al. Angermeyer M, Loffler W, Muller P, et al. Patients’ and relatives’ assessment of clozapine treatment 2001;31:509–17.
43. Hayhurst KP BP, Lewis SW. Postcode prescribing for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2003;182:281–3.

44. Whiskey E WT, Duncan-McConnell D, et al. Continuation of clozapine treatment: practice makes perfect. *Psychiatric Bulletin* 2003;27:211–3.
45. Tiihonen J LJ, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
46. Kelly DL MR, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim JC, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71:304–11.
47. Oliver D. Howes, Francis Vergunst, Siobhan Gee, Philip McGuire, Shitij Kapur and David Taylor. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *BJP* 2012, 201:481-485.
48. Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1439–44.
49. Meltzer HY, Alphas L, Green Al y cols. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psych.* Enero 2003;60(1):82-91.
50. Weeler, A. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zeland. *The Annals of Pharmacotherapy.* Junio 2008;42:852-860.
51. Howes O, Vergunst F, Gee S y cols. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *British Journal of Psychiatry* 2012, 201:481-485.
52. Agid O, Remington G, Kapur S y cols. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2007 Aug;27(4):369-73.
53. Frederike Schirmbeck and Mathias Zink. Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A Critical Review. *Current Neuropharmacology*, 2012, 10, 88-95.
54. Cheng YF, Lundberg T, Bondesson U, Linstrom L, Gabrielson J: Clinical pharmacokinetics of clozapine in patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 34:445-449, 1988.
55. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:585–589.
56. Bailey P, Barnes P, Rosengrenkeith B, Loew DM, Moeglen JM, Wormser P: *Leponex/Clozaril Product Claims and Evidence.* B. Ward, pp 1-72, Inglaterra, 1990.
57. Choc MG, Lehr RG, Hsuan F y cols: Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharmacol Res*, 4:402-405, 1987.
58. Ackenheil M: Clozapine pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacol*, 99(suppl):S32- S37,1989.
59. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H: Dose-related plasma levels in clozapine: influence of smoking behavior, sex and age. *Psychopharmacol*, 99(suppl):S38-S40,1989.
60. Maccall C, Billcliff N, Igrbrude W, Natynczuk S, Spencer E, Flanagan R. Clozapine: more

than 900 mg/day may be needed. *J Psychopharmacol* 2009;23:206–210.

- 61 Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol* 2010;24:965–971.
- 62 Brau H, Burkhardt A, Pacha A y cols: Relationships between effects and plasma levels of clozapine. *Arzn Forsch Drug Res*, 28:1300, 1978.
- 63 Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment- refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231–235).
- 64 Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl B):133–136.
- 65 Kronig MH, Munne RA, Szymanski S et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:179– 182.
- 66 Vanderzwaag C, Mcgee M, Mcevoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153: 1579–1584.
- 67 Peroutka SJ, U'Prichard DC, Greenberg DA, Snyder S: Neuroleptic drug interactions with norepinephrine alpha receptor binding sites in rat brain. *Neuropharmacol*, 16:549-556,1977.
- 68 Coward DM: General pharmacology of clozapine. *Brit J Psychiatry*, 160:5-11, 1992.
- 69 Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC: Classification of dopamine D1, D2, and serotonin Ki values. *J Pharmacol Exper Ther*, 251:238- 246,1989.
- 70 Bolden C, Cusack B, Richelson E: Clozapine is a potent and selective muscarinic antagonist at the five cloned human muscarinic acetylcholine receptors expressed in CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol*, 192:205-206, 1991.
- 71 Seeman P: Dopamine receptors sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacol*, 7:261-284,1992.
- 72 Gerlach J, Hansen L: Clozapine and D1/D2 antagonism in extrapyramidal functions. *Brit J Psychiatry*, 160 (suppl 17):34-37, 1992.
- 73 Tauscher J, y cols. Equivalent Occupancy of Dopamine D1 and D2 Receptors With Clozapine: Differentiation From other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1620–1625.
- 74 Snyder S, Greenberg D, Yamamura HI: Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. *Arch Gen Psychiatry*, 31:58- 61,1974.
- 75 Meltzer HY, Nash JF, Koeing JI, Gudelsky GA: Clozapine: neuroendocrine studies of an atypical neuroleptic. *Clin Neuropsychopharmacol*, (suppl4)9:316-318, 1986.
- 76 Stille G, Lauener H, Eichenberg E: The pharmacology of 8-chloro 11-(4methylpiperazynil)5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine (clozapine). *II Pharmaco*, 26:603-625,1971.

- 77 Chiodo LA, Bunney BS: Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*, 5:2539-2544, 1985.
- 78 Pastore D, Rodríguez M: Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (1998) 248 : 209–211.
- 79 Gerlach J, Lublin H, Peacock L (1996) Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 14 : 35–39.
- 80 Gerlach J: The relationship between parkinsonism and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*, 143: 781-784, 1977.
- 81 Meltzer HY: The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 17:263-287,1991.
82. Lahoste GJ, O'Dell SJ, Widmark CB, y cols: Differential changes in dopamine and serotonin receptors induced by clozapine and haloperidol. En: *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 1, Tamminga CA, Schultz SC. (eds) Raven Press, pp. 351-361, Nueva York, 1991.