



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

Título: Características clínicas de pacientes tratados con  
clozapina en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino  
Álvarez"

Presenta la Tesis para obtener el Diploma de Especialista en  
Psiquiatría:

Dra. Iliana Olbelida Pablo Valerio

Dra. María del Socorro González  
Valadez

Asesora teórica

Mtra. Psic. Janet Jiménez  
Genchi

Asesora metodológica

México, CDMX, Junio del 2016

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios y a mi madre la Sra. Rosa Valerio, quienes me han dado cuanto han podido. Sin su ayuda y su ejemplo no hubiera logrado uno más de mis sueños. Te amo mamá.

A mis padres Antonio Zamora y Luis Pablo. A mis hermanos Eduardo, Anais y Viridiana.

A mi amado Daniel Real por ser mi compañero de carrera y de vida.

A la Dra. Socorro González por su amabilidad y cariño, por ser mi amiga y otra madre, es una inspiración como ser humano y psiquiatra.

A las maravillosas personas que he conocido durante mi estancia en la Ciudad de México: Karen, Jazmín, Ishtar, la señora Eva, Andrea, Eduardo, Arantza, Waldo y Danae.

A la Maestra Janet Jiménez Genchi por su paciencia, conocimientos y compromiso en la realización de esta tesis.

Finalmente, a los pacientes del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" que me han enseñado lo maravillosa que es esta profesión y el grado de compromiso que requiere.

Josué 1:9 Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque Jehová tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas.

## ÍNDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1. Introducción                 | 8  |
| 2. Antecedentes y marco teórico | 10 |
| 3. Justificación                | 23 |
| 4. Planteamiento del problema   | 24 |
| 5. Objetivo general             | 24 |
| 6. Objetivos específicos        | 25 |
| 7. Variables                    | 25 |
| 8. Muestra y participantes      | 28 |
| 9. Diseño y tipo de estudio     | 28 |
| 10. Criterios de selección      | 29 |
| 11. Procedimiento               | 30 |
| 12. Consideraciones éticas      | 31 |
| 13. Análisis estadístico        | 32 |
| 14. Discusión                   | 43 |
| 15. Conclusiones                | 48 |
| 16. Alcances y limitaciones     | 51 |
| 17. Referencias bibliográficas  | 51 |

## **ABREVIATURAS**

SEP = Síntomas extrapiramidales

AA = Antipsicótico atípico

AT = Antipsicótico típico

FDA = Food and Drug Administration

D1 = Dopamina 1

D2 = Dopamina 2

D3 = Dopamina 3

D4 = Dopamina 4

D5 = Dopamina 5

EEG = Electroencefalograma

EKG = Electrocardiograma

APA = American Psychiatric Association

BAP = British Association for Psychopharmacology

CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technology in Health

CPA = Canadian Psychiatry Association

PAP = Psychopharmacology Algorithm Project

PORT = Patient Outcomes Research Team

TMPA = Texas Medication Algorithm Project

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale

BH = Biometría hemática

SPSS = Statistical Package for the Social Sciences

CIE 10 = Décima revisión, Clasificación Internacional de Enfermedades

F20.0 = Esquizofrenia paranoide

F20.3 = Esquizofrenia indiferenciada

F20.5 = Esquizofrenia residual

F25.0 = Trastorno esquizoafectivo tipo maniaco

F25.1 = Trastorno esquizoafectivo tipo depresivo

F25.2 = Trastorno esquizoafectivo tipo mixto

F25.9 = Trastorno esquizoafectivo sin especificación

F19.5 = Trastorno psicótico secundario a consumo de múltiples  
sustancias

F60.2 = Trastorno disocial de la personalidad

ISRS = Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

## **RESUMEN**

**Introducción:** La clozapina es el estándar de oro para el tratamiento de la esquizofrenia resistente; otras indicaciones son trastornos esquizoafectivos, ideación suicida y comportamiento violento persistente. La mayoría de los internamientos en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" se deben a estos problemas y se ha corroborado la efectividad de la clozapina, sin embargo, no contamos con información acerca de las características de pacientes que son tratados con este medicamento en términos de su indicación, dosis, efectos adversos y combinación con otros psicofármacos. **Objetivo:** Determinar las características clínicas de los pacientes tratados con clozapina en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez". **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo, mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes con tratamiento a base de clozapina. **Resultados:** Se incluyeron 50 expedientes de pacientes en el estudio, el 82% con diagnóstico de esquizofrenia paranoide. La indicación del manejo con clozapina fue la resistencia a tratamiento. Se empleó una dosis promedio de 279.5 mg al día, con una duración promedio del tratamiento de 3.25 años. El 76% reportó efectos adversos asociados al uso de clozapina, siendo los más frecuentes, sedación, sialorrea, aumento de

peso y dislipidemia. Los fármacos que con mayor frecuencia se administraron en combinación con clozapina fueron las benzodiazepinas y los ISRS. **Conclusiones:** Se deben hacer extensas las guías de práctica clínica de la institución e internacionales sobre el uso de clozapina para evitar efectos adversos y conocer las precauciones que se deben tomar en cuenta al prescribirla.

**Palabras clave:** clozapina, diagnósticos, indicaciones, efectos adversos.

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA EN EL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"

## 1. INTRODUCCIÓN

Hacia finales de la década de los cuarenta no se disponía de fármacos activos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas graves. En 1952, la aparición de las fenotiazinas en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, revolucionó el campo de la psicofarmacología. Posteriormente, se sintetizaron nuevos derivados que dieron lugar al nacimiento de lo que hoy conocemos como antipsicóticos o neurolépticos. <sup>(1)</sup>

Dentro de la familia de los antipsicóticos, hay numerosas moléculas, con estructura química diversa, pero con una característica en común: su actividad antidopaminérgica; sin embargo, éste no es el único mecanismo de acción que se les conoce. <sup>(1)</sup>

Hay diferentes clasificaciones de los antipsicóticos, la más aceptada es la que distingue entre antipsicóticos típicos (AT) y antipsicóticos atípicos (AA); los primeros bloquean los receptores dopaminérgicos, mientras que los últimos se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y ser eficaces contra los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Estos



fármacos se asocian globalmente, con la menor presencia de síntomas extrapiramidales (SEP) que los AT, sin embargo, los AA no están exentos de presentar otros problemas. <sup>(1)</sup>

La clozapina es el fármaco que dio origen al grupo de AA, que poseen propiedades diferenciales comunes frente a los AT: a) menor riesgo de producir SEP, incluyendo la discinesia tardía, b) generalmente no producen aumento en la secreción de prolactina, c) tienen mayor eficacia para controlar los síntomas negativos en la esquizofrenia y d) son los más recomendados en pacientes resistentes a los AT. Estas propiedades diferenciales se deben a una menor afinidad a los receptores dopaminérgicos y mayor por los receptores serotoninérgicos. <sup>(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14)</sup>

La evidencia a lo largo de los últimos 20 años, incluyendo las guías de práctica clínica y algoritmos terapéuticos, confirman que la clozapina es el estándar de oro para el tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento. <sup>(2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,35)</sup>

La prevalencia de la esquizofrenia se mantiene en forma relativa y uniforme a nivel mundial. En México se ha encontrado que los trastornos del espectro esquizofrénico están presentes entre el 1 al 2% de la población. Se reporta una incidencia anual, mundial y corregida por edad, de 10 a 20 casos nuevos de esquizofrenia por cada 100 000 habitantes.

(35) De éstos, se ha encontrado que la esquizofrenia resistente a tratamiento afecta del 20-30% de los pacientes con el diagnóstico de dicha enfermedad; sin embargo, los psiquiatras de acuerdo a su experiencia en la práctica clínica, mostraron que sólo un pequeño porcentaje de estos son tratados con este fármaco de elección (menor al 11%), pese a que se ha evidenciado que entre el 30-60% de los sujetos que no responden a antipsicóticos de primera generación, lo hacen con clozapina (3) y esto es debido a la toxicidad potencial a nivel hematológico (la agranulocitosis, el efecto adverso más temido por los prescriptores), afecciones que puede causar al sistema cardiovascular y al sistema nervioso central, reconocidas como los efectos más graves atribuibles al fármaco, sin embargo son los menos frecuentes. (23,27) Por otro lado la adherencia a las guías clínicas ha sido pobre a través de los años y este AA ha sido infrutilizado a nivel mundial, siendo más frecuente la polifarmacia y tratamiento a dosis altas con otros antipsicóticos (34%), antes de sugerir el uso de la clozapina. (29)

## **2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO**

La clozapina es el primer antipsicótico de segunda generación con reconocida eficacia en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y data de la década de los 60's. (1) Este

agente estuvo disponible en el mercado europeo para el tratamiento de la esquizofrenia con la promesa de una mejor tolerabilidad debido a la ausencia de SEP que afligían a los pacientes con antipsicóticos típicos. Sin embargo, en 1971 los reportes de agranulocitosis en pacientes finlandeses creó pánico entre los prescriptores, fueron confirmados un total de 17 casos en 100 pacientes tratados con clozapina, 8 de estos resultaron fatales y el fármaco fue retirado del mercado en 1975. No fue hasta 1988 cuando los resultados del Estudio multicéntrico de Clozaril en EUA fueron publicados y el importante rol del fármaco en la práctica clínica fue descubierto, lo que garantizó su acceso al mercado estadounidense y canadiense en 1990 y 1991, respectivamente. <sup>(29)</sup> Sin embargo, es hasta el 2002, cuando es aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para la reducción del riesgo suicida en pacientes con esquizofrenia.

Las indicaciones del uso de clozapina según la American Psychiatric Association (APA), British Association for Psychopharmacology (BAP), Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH), Canadian Psychiatry Association (CPA), Psychopharmacology Algorithm Project (PAP), Patient Outcomes Research Team (PORT) y Texas Medication Algorithm

Project (TAMP) son la esquizofrenia resistente al tratamiento, que se define como la falla en la respuesta terapéutica con dos diferentes antipsicóticos a dosis adecuadas y por tiempo adecuado, ideación suicida persistente y comportamiento violento u hostil persistente. <sup>(32,33,34)</sup> La Guía de prescripción de clozapina en la esquizofrenia (Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia) agrega a los trastornos esquizoafectivos resistentes a tratamiento. <sup>(30)</sup> También encontramos en la literatura otros padecimientos en los que se puede emplear, como los trastornos bipolares (cicladores rápidos), psicosis en enfermedad de Parkinson, psicosis en enfermedad de Huntington, discinesia tardía y distonía tardía. <sup>(33)</sup>

Hasta la fecha, los estudios clínicos demuestran una superioridad significativa del fármaco en el tratamiento de los trastornos psicóticos mencionados sobre el resto de antipsicóticos de primera y segunda generación con la ventaja de provocar menos SEP, discinesia tardía y menos impacto sobre la elevación de la prolactina; lo anterior puede atribuirse a que tiene una débil actividad bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 y D5 pero tiene una elevada afinidad por los receptores D4, además posee efectos noradrenérgicos, anticolinérgicos, antihistamínicos y

antiserotoninérgicos. <sup>(15)</sup> Se hipotetiza que su efecto sería el de promover la plasticidad neuronal o la remodelación sináptica a través de la normalización del glutamato en varias áreas cerebrales como: hipocampo, núcleo estriado y corteza prefrontal. <sup>(7,16)</sup>

En contraste con las ventajas de la clozapina, están los efectos adversos, el más frecuente a largo plazo y complejo de tratar es el aumento de peso, que puede llegar a ser de hasta 3 Kg. por mes durante el primer año de tratamiento con sus temidas consecuencias metabólicas como son la diabetes mellitus 2 (con una incidencia del 43%) y la dislipidemia. <sup>(4,17,18,19)</sup> Los pacientes con obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedad aterosclerótica pueden presentar empeoramiento de estas condiciones cuando son tratados con clozapina y sería requerido un tratamiento más agresivo para estas enfermedades. El monitoreo del perfil de lípidos e indicadores de resistencia a la insulina, HbA1C (Hemoglobina glucosilada), toma de signos vitales, medición de perímetro abdominal, peso, talla e índice de masa corporal en cada consulta, es imperativo en todos los pacientes tratados con el antipsicótico. En cuanto a la ganancia de peso, se recomienda utilizar metformina y mejorar la sensibilidad a la insulina.

Otras reacciones pueden ser: sedación, cefalea, insomnio, diaforesis, hipotensión al inicio del tratamiento, mareo y vértigo (19%); síncope y taquicardia (25%) que generalmente desaparece cuando se alcanza un régimen estable de tratamiento; sialorrea en una tercera parte de los pacientes, siendo esta de predominio nocturno, elevaciones benignas y transitorias de la temperatura corporal, generalmente durante las primeras semanas del tratamiento (sin embargo, cuando se presenta, se deberá determinar el conteo total de leucocitos para descartar casos de agranulocitosis), exacerbación de síntomas obsesivos, incontinencia urinaria (enuresis), priapismo, hipersensibilidad al fármaco, congestión nasal, cetoacidosis en pacientes con o sin diagnóstico previo de diabetes mellitus, dispepsia, hipomotilidad intestinal y constipación (estreñimiento), que en casos severos puede llegar a ser fatal al presentar íleo paralítico y complicaciones hidroelectrolíticas secundarias; rara vez se producen síntomas extrapiramidales y discinesia tardía, sin embargo en caso de notar algún movimiento involuntario anormal en el paciente, se recomienda la aplicación de la escala AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) cada 6 meses, alteraciones electrocardiográficas como prolongación del segmento Q-T, trombocitopenia y tromboembolia pulmonar.

(4,17,18,19,20,21,22,26)

Entre los efectos indeseados más estudiados se encuentra la disminución del umbral convulsivo, por lo que en el caso de pacientes con diagnóstico de epilepsia se recomienda un control óptimo de este padecimiento y toma de niveles del antiepiléptico en sangre antes de iniciar el tratamiento con el antipsicótico con observación estrecha y seguimiento mediante electroencefalograma (EEG) después de que se ha establecido el tratamiento con clozapina. En aquellos pacientes con riesgo alto de crisis convulsivas deberá considerarse tratamiento profiláctico con un antiepiléptico al iniciar la medicación, las más frecuentes son las tónico clónicas junto con las mioclónicas atónicas, es importante conocer el riesgo de crisis convulsivas ya que es dosis dependiente: <sup>(30,31)</sup>

1. Con dosis de 600 mg./día se tiene un riesgo del 4.4%
2. Dosis entre 300-600 mg./día es del 2.7%
3. Con 300 mg./día o menos tendría riesgo del 1%

El efecto adverso más temido, pero poco frecuente y potencialmente fatal es la agranulocitosis (1-2%) en los primeros meses de tratamiento, con un pico de riesgo entre las 6 y 18 semanas, lo que hace que la clozapina sea el antipsicótico con mayor regulación en la historia, ya que según la FDA, es necesario llevar un registro de los

pacientes a los que se les ha indicado el fármaco y llevar a cabo un control hematológico estricto de la siguiente forma: semanalmente durante los primeros 6 meses de la administración de clozapina, cada 2 semanas los siguientes seis meses, cada mes después de un año y durante todo el tratamiento y un mes posterior en caso de que se decida concluir el tratamiento. Gracias a la implementación de lo anterior y la consecuente detección oportuna de casos de riesgo, se ha logrado disminuir la morbimortalidad de los pacientes tratados con este medicamento y el riesgo fatal de este efecto adverso prácticamente se ha abolido (0.38%).

(27,29,30)

Según las guías de práctica clínica sobre las tendencias de prescripción de la clozapina, refieren que este fármaco debe iniciarse de forma gradual en pacientes con conteos de leucocitos totales y neutrófilos absolutos normales y se deben mantener en ciertos niveles (conteo de leucocitos totales  $\geq 3500/\text{mm}^3$  y neutrófilos absolutos  $\geq 2000/\text{mm}^3$ ), de esta forma se podrá identificar a los pacientes con riesgo de agranulocitosis antes de que pudiera representar un riesgo vital. En caso de que se desarrolle leucopenia o granulocitopenia durante el tratamiento hay tres opciones: hacer un monitoreo más frecuente, suspender temporalmente el manejo farmacológico o interrumpir definitivamente el



tratamiento, según sean las cifras de leucocitos y neutrófilos.

La susceptibilidad a la agranulocitosis se ha relacionado a un factor genético asociado al complejo mayor de histocompatibilidad, el sexo femenino y la edad avanzada.

(27,29,30)

En algunos casos, el tratamiento con este AA induce miocarditis (0.01-0.2% de los pacientes) la cual puede progresar rápidamente a cardiomiopatía y falla cardiaca congestiva, por lo que todos los sujetos deben ser monitoreados estrechamente por al menos las primeras 4 semanas de tratamiento; esto debe incluir la valoración clínica para encontrar signos de afección cardiaca como: toma de signos vitales en cada consulta, electrocardiograma (EKG) inicial y de seguimiento cada 6 meses; se sugieren otras pruebas semanales que incluyan conteo de eosinófilos, PCR y troponinas; este efecto adverso también se presenta al inicio del tratamiento, en promedio entre las primeras 4 a 8 semanas. (27,29,30)

Los pacientes con neutropenia preexistente, alguna enfermedad mieloproliferativa o que usen otros fármacos con riesgo de toxicidad en la médula ósea (como la carbamazepina) pueden hacer difícil el tratamiento con clozapina debido al conteo

bajo crónico de neutrófilos absolutos que puede disparar alertas en el médico tratante, ya que sería imperativo discontinuar el antipsicótico. Personas diagnosticadas con neutropenia étnica benigna (frecuente en pacientes con ascendencia africana) no pueden ser candidatos a tratamiento con clozapina debido a sus habituales conteos bajos de leucocitos. Los reportes clínicos sugieren que puede agregarse litio al tratamiento para incrementar el conteo de granulocitos. Si se presenta agranulocitosis se puede utilizar filgastrim (factor estimulador de colonias de granulocitos) para regresar a la normalidad los conteos de leucocitos y neutrófilos. (27,29,30)

Según los hallazgos en numerosos estudios acerca de los efectos adversos causados por la clozapina, la mayoría de las molestias colaterales son benignas, transitorias y tolerables, siendo las más graves y potencialmente mortales las de menor frecuencia y en las que se ha demostrado que con un seguimiento apropiado pueden evitarse, como en el caso de la agranulocitosis, crisis convulsivas y miocardiopatías. (6,23,24,25)

El inicio del tratamiento con clozapina usualmente es a dosis bajas (12.5 a 25 mg./día); durante la titulación inicial en

pacientes hospitalizados, la administración diaria se divide en dos o tres veces para reducir los efectos secundarios autonómicos como la hipotensión ortostática y tomar ventaja de los efectos sedantes. Si es bien tolerado, la dosis se incrementa gradualmente, de forma típica de 12.5 a 25 mg./día cada uno o dos días. Los niveles de clozapina en plasma se pueden evaluar después de dos semanas, cuando se encuentren entre 250-350 ng./mL. se considera una meta razonable para pacientes con esquizofrenia, sin embargo, los pacientes muestran gran variación en la respuesta sintomática y efectos adversos, por lo que una vez que la dosis meta es alcanzada, la respuesta clínica del paciente debe ser monitorizada por dos semanas más antes de valorar un aumento en la misma. Usualmente se requiere una dosis de mantenimiento entre 300-600 mg./día para lograr una respuesta eficaz, no se recomiendan dosis mayores a 900 mg./día. Una vez que el paciente alcanza la dosis de mantenimiento, toda o gran parte de la dosis debe ser dada por la noche y antes de dormir debido a la sedación que produce.

La clozapina es metabolizada extensamente por el sistema citocromo P450 en el hígado. Los agentes que inducen al citocromo CYP1A2 como el tabaco incrementan el metabolismo de la clozapina, por lo que los fumadores pueden requerir el doble de la dosis que los no fumadores para alcanzar niveles

sanguíneos similares. Los agentes que inhiben al CYP1A2 (teofilina, ciprofloxacino y fluvoxamina) disminuyen el metabolismo de la clozapina y pueden producir toxicidad a dosis usuales.

En América Latina se han realizado estudios con pacientes tratados a base de clozapina; Bustamante y colaboradores incluyeron a 100 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de un hospital psiquiátrico en Perú en 2004, se demostró que el efecto adverso más frecuente fue el aumento de peso, observado en el 100% de la muestra (7% en relación a su peso habitual y se evaluó a los 6 meses de tratamiento); sólo se encontraron 2 casos de leucopenia, que concuerda con los estudios internacionales. <sup>(27)</sup> Boehme, et. al. en Chile, incluyeron a 47 niños y adolescentes en un estudio descriptivo, entre los años 1985 y 2010, los trastornos psiquiátricos tratados con el antipsicótico por orden de frecuencia fueron: trastornos afectivos (64%), trastornos esquizomorfos (23%) y trastornos con predominio de pobre control de los impulsos (9%); las causas principales para la indicación del fármaco fueron: psicosis irreductible (36%), alto riesgo suicida persistente (33%), conducta agresiva y hostil persistente (25%) y efectos colaterales con otros fármacos (23%); la dosis promedio de mantenimiento fue de 200

mg./día; los efectos adversos más frecuentes fueron: sedación (76%), sialorrea (68%), aumento peso (66%) y baja inespecífica de neutrófilos (17%); llegando a la conclusión de que se trata de un fármaco útil, con efectos adversos frecuentes pero que en esa muestra no fueron graves y fueron transitorios. Hubo un caso con agranulocitosis que requirió de suspensión del tratamiento, pero se reinstaló 3 meses después sin reincidir ni presentar otros efectos adversos de gravedad. <sup>(28)</sup>

En México, Pérez González, et. al. realizaron un estudio descriptivo en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz", donde incluyeron a 45 pacientes que contaban con diagnóstico de esquizofrenia y 5 con trastorno esquizoafectivo en los últimos 18 años (hasta el 2014); encontrando que en promedio habían pasado 4.4 años de evolución desde el primer cuadro psicótico hasta la indicación de clozapina, se habían realizado en promedio 4 ensayos con distintos antipsicóticos típicos y atípicos, es decir, que el 56% de los pacientes recibió polifarmacia con antipsicóticos previamente al uso de clozapina, concluyendo y corroborando que el tiempo de latencia es elevado antes del inicio del tratamiento con clozapina, así como la cantidad de ensayos con distintos antipsicóticos y la polifarmacia que reciben los pacientes mexicanos, en quienes el retraso y el

número total de pruebas con otros medicamentos son superiores a lo que ocurre en los países de primer mundo.

Hace 5 años en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", el Dr. José María Conde Gómez analizó las características hematológicas de 13 pacientes después de iniciarles tratamiento con clozapina; fue un estudio observacional y transversal e incluyó a aquellos que tuvieran al menos 3 controles mediante biometrías hemáticas (BH) en los primeros 6 meses de tratamiento, periodo en el que existe hasta un 95% de riesgo de manifestar efectos adversos. Resultó que ninguno de los pacientes presentó leucopenia, neutropenia ni trombocitopenia y concluyó que no se desarrollaron alteraciones hematológicas debido a que se llevó a cabo una monitorización adecuada.

Según el departamento de estadística del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", en el año 2014 hubo 3671 egresos hospitalarios, de éstos 1260 pacientes tenían diagnóstico de esquizofrenia y 245 de trastorno esquizoafectivo, como se puede ver, los sujetos con estos diagnósticos representan más de una tercera parte de la población que amerita internamiento, por lo que es importante conocer las características clínicas de estos enfermos y

tener las herramientas para controlar su sintomatología de la mejor manera posible.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Se ha comprobado mediante la búsqueda en bases de datos de renombre que son escasos los estudios clínicos sobre el uso de la clozapina en nuestro país, en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" no se hallan registros apropiados de los pacientes con este tratamiento, por lo que se considera de suma importancia describir las características clínicas de los pacientes psiquiátricos que requieren este antipsicótico atípico y proporcionar esta información con la finalidad de conocer los efectos adversos más frecuentes para su prevención y que en un futuro se logre disminuir el tiempo de latencia para el inicio del tratamiento (en promedio 4 años y 6 meses) y la polifarmacia previa a la indicación del medicamento; incluso se podrían tomar en cuenta los resultados de esta investigación para la realización de un registro electrónico apropiado y útil sobre estos pacientes, lo que permitiría al hospital estar al nivel de otras instituciones psiquiátricas de países de primer mundo y se esperaría a largo plazo disminuir los gastos del nosocomio en otros antipsicóticos o en el internamiento de pacientes con exacerbaciones de su trastorno mental.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La clozapina se utiliza de forma rutinaria en los diferentes servicios de atención médica del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", donde se ha probado su efectividad; sin embargo, no se tiene disponible información de nuestro país ni de la institución acerca de las características clínicas de los pacientes que son tratados con clozapina, en términos de la indicación médica para iniciarla, la dosis promedio, el perfil de efectos adversos asociados y combinación del tratamiento con otros psicofármacos.

Las consideraciones previas, dan pauta a la formulación de la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes tratados con clozapina en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"?

#### **5. OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar las características clínicas de los pacientes tratados con clozapina en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".



## 6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los efectos adversos más frecuentes producidos por el medicamento.
2. Describir las indicaciones médicas para iniciar el fármaco.
3. Conocer los trastornos psiquiátricos tratados con este antipsicótico.
4. Especificar la dosis terapéutica promedio de clozapina en los pacientes del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".
5. Determinar la duración promedio con este tratamiento.
6. Reportar aquellos casos en los que se haya suspendido la clozapina por indicación médica y posteriormente se haya reinstaurado por recomendación del médico.

## 7. VARIABLES

| <b>VARIABLES CLÍNICO ASISTENCIALES</b> | <b>DEFINICIÓN</b>  | <b>NIVEL DE MEDICIÓN</b> | <b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b> |
|--|--|--------------------------|---------------------------|
| Efecto adverso.                        | Síntoma indeseable previsto que pueden presentar los pacientes | Nominal.                 | Presente o ausente.       |

|   |   |           |                                       |
|---|---|-----------|---------------------------------------|
|   | ante la prescripción de un fármaco (clozapina).   |           |                                       |
| Indicación médica del fármaco.          | Razón válida para justificar el uso de clozapina.   | Nominal.  | Diferentes diagnósticos y/o síntomas. |
| Dosis terapéutica promedio.             | Dosis comprendida entre la mínima y máxima que se administra para lograr el efecto deseado. | De razón. | mg./día.                              |
| Duración del tratamiento con clozapina. | Tiempo en el que el paciente ha sido medicado con este fármaco.                             | De razón. | Meses.                                |
| Reinicio de clozapina.                  | Casos en los que se suspendió el tratamiento con  | Nominal.  | Sí o No.                              |

|   | clozapina por indicación médica y posteriormente por misma indicación se reinstauró.             |                          |                           |
|---|--|--------------------------|---------------------------|
| <b>VARIABLES OPERATIVAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b> | <b>DEFINICIÓN</b>  | <b>NIVEL DE MEDICIÓN</b> | <b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b> |
| Sexo.   | Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos. | Nominal.                 | Masculino o Femenino.     |
| Edad.   | Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento.  | Intervalar.              | Número de años.           |
| Escolaridad.                                  | Nivel educativo  | Nominal.                 | Primaria,                 |

|            |   |          |  |
|------------|---|----------|--|
|            | alcanzado por el sujeto.                                      |          | secundaria, preparatoria, licenciatura, ingeniería, posgrado, etc. |
| Ocupación. | Tipo de trabajo, empleo, puesto u oficio que ocupa el sujeto. | Nominal. | Diferentes ocupaciones.  |

## **8. MUESTRA Y PARTICIPANTES**

Se realizó un muestreo no probabilístico mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes con tratamiento a base de clozapina que se encontraban en el listado proporcionado por la jefatura de la división de atención médica del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", independientemente del diagnóstico psiquiátrico, edad y sexo, en el periodo de octubre de 2014 a junio de 2015.

## **9. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, ya que no se realizaron intervenciones directas en el paciente, transversal porque sólo se hizo una revisión exhaustiva del

expediente clínico y retrospectivo, ya que la información que se utilizó para el presente estudio se encuentra plasmada en el expediente clínico.

## **10. CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### Criterios de inclusión:

1. Sujetos que cuenten con expediente clínico en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".
2. Que aparezcan en el listado de pacientes proporcionado por la jefatura de la división de atención médica del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez", en el periodo de octubre de 2014 a junio de 2015.
3. Cuyo tratamiento sea a base de clozapina.
4. Con o sin manejo conjunto con otros fármacos (siempre y cuando no sean otros antipsicóticos típicos o atípicos) como por ejemplo: antidepresivos, ansiolíticos, moduladores del estado de ánimo, etc.

### Criterios de exclusión:

1. Sujetos que no cuenten con expediente clínico en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".
2. Que no se encuentren en el listado proporcionado por la jefatura de la división de atención médica de la institución.
3. Que no tengan tratamiento con clozapina.

4. Que tengan tratamiento conjunto con otro antipsicótico atípico o típico.
5. Sujetos que hayan suspendido el tratamiento con el fármaco sin indicación médica y posteriormente lo hayan reiniciado de la misma manera.
6. Aquellos expedientes incompletos, ilegibles, o que no sean encontrados por el área de archivo clínico.

## **11. PROCEDIMIENTO**

Se entregó una copia del protocolo de investigación al director de la institución y se presentó a las autoridades de los comités de ética e investigación del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".

Una vez que fue aprobado se inició el estudio de investigación de la siguiente forma: se solicitaron los expedientes clínicos al archivo clínico del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" de los pacientes con tratamiento a base de clozapina que aparecían en el listado proporcionado por la jefatura de la división de atención médica de la institución, quien se encarga de proveer el fármaco a través de un vale de almacén de la farmacia en el que se consigna el nombre del paciente, número de expediente y dosis requerida, del periodo de octubre de 2014 a junio de 2015, para obtener un mínimo de 50 expedientes clínicos. Se

recabó la siguiente información: nombre completo del paciente, edad, sexo, ocupación, escolaridad, diagnóstico psiquiátrico, indicación para el tratamiento con clozapina, dosis terapéutica actual de clozapina, efectos adversos asociados a la clozapina, medicamentos utilizados en conjunto con el antipsicótico, duración del tratamiento con el fármaco y los casos donde se haya suspendido y posteriormente reinstaurado el tratamiento con clozapina por indicación médica.

La información recabada se registró en una base de datos de excel y se transportó al software estadístico IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences), aplicándose análisis estadístico descriptivo (donde se obtuvieron frecuencias y porcentajes).

## **12. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se cumplió el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación 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.

Nivel I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos

y aquellos 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.

### **13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

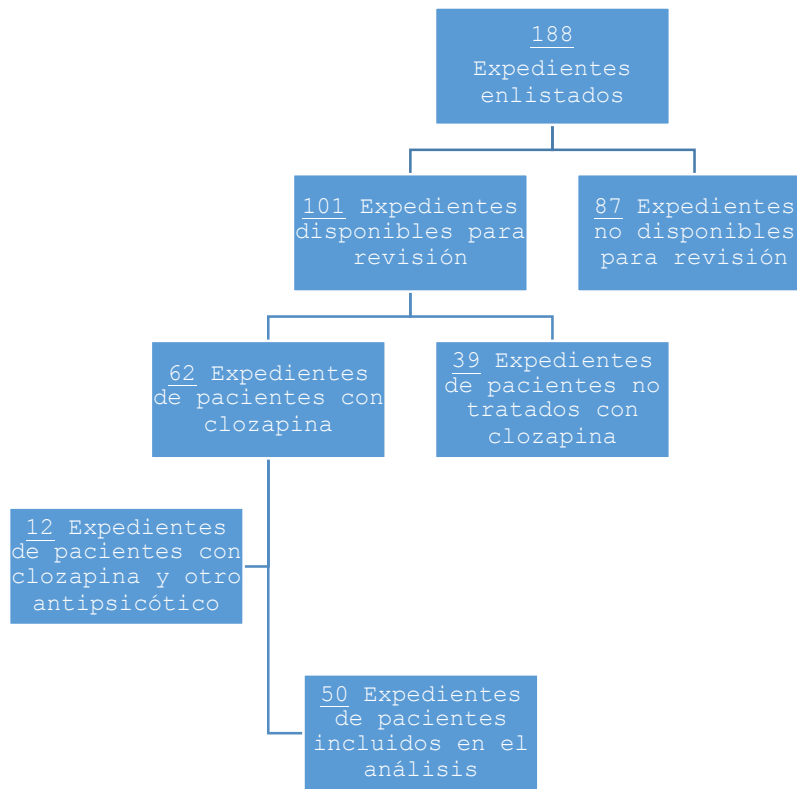
Con base en una lista de 188 expedientes de pacientes registrados con tratamiento a base de clozapina en el intervalo de octubre de 2014 a junio de 2015, proporcionada por la jefatura de división de atención médica, estuvieron disponibles para su revisión 101 expedientes, no fue posible revisar 87 expedientes porque no se encontraban en archivo clínico.

De los 101 expedientes seleccionados, 39 correspondían a pacientes que no tenían indicado, en ningún momento de la evolución de su padecimiento, el tratamiento con clozapina, por lo que fueron excluidos; el resto, 62 expedientes, correspondieron a pacientes con manejo farmacológico a base de clozapina, de estos, 12 expedientes fueron de pacientes con tratamiento combinado con otro antipsicótico distinto a clozapina (haloperidol, trifluoperazina, levomepromazina,



risperidona, aripiprazol, decanoato de haloperidol o risperidona de depósito), por lo que fueron eliminados del estudio. Finalmente, 50 expedientes clínicos se incluyeron en el análisis estadístico. (Figura 1)

**Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el número de expedientes clínicos incluidos en el análisis estadístico.**



#### Características sociodemográficas.

De los 50 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión, el 62% (n=31) correspondieron a pacientes masculinos y el 38% (n=19) a pacientes femeninos;

el rango de edad fue de 22 a 61 años, con un promedio de 38 años (37.78).

En cuanto a la escolaridad, el 42% (n=21) tuvieron el nivel secundaria, el 30% (n=15) de preparatoria, el 14% (n=7) de primaria, 8% (n=4) de licenciatura, 4% (n=2) de ingeniería y el 2% (n=1) de posgrado.

El 70% (n=35) no tiene ninguna ocupación laboral actual, el 16% (n=8) son ayudantes generales, el 10% (n=5) son vendedores ambulantes y el 4% (n=2) son empleados. (Cuadro 1)

**Cuadro 1. Datos sociodemográficos.**

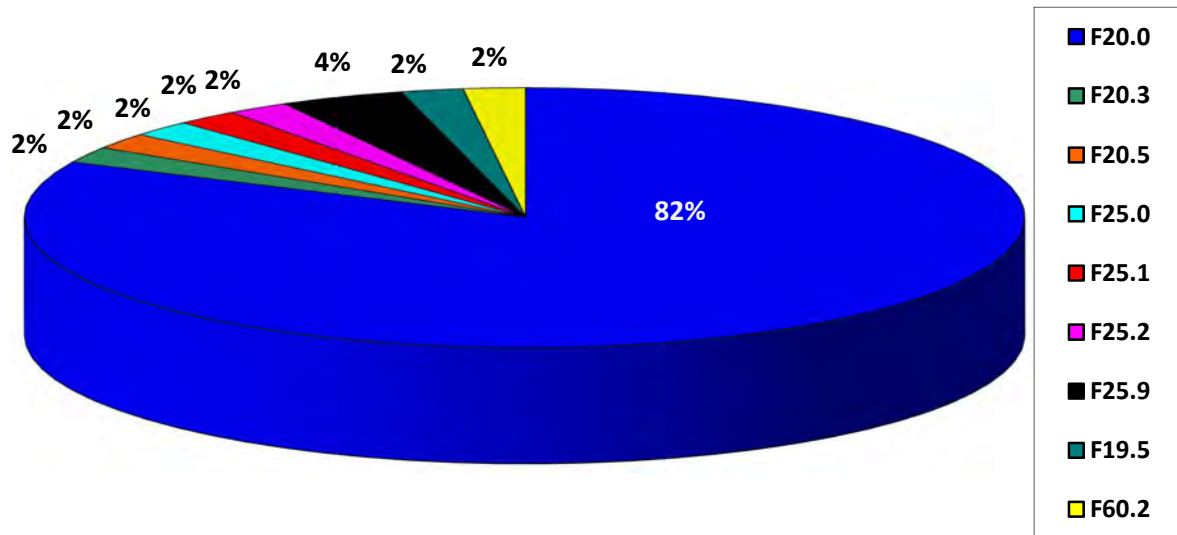
| <b>Variable</b>     | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Sexo</b>         |                   |                   |
| <b>Masculino</b>    | 31                | 62%               |
| <b>Femenino</b>     | 19                | 38%               |
| <b>Escolaridad</b>  |                   |                   |
| <b>Primaria</b>     | 7                 | 14%               |
| <b>Secundaria</b>   | 21                | 42%               |
| <b>Preparatoria</b> | 15                | 30%               |
| <b>Licenciatura</b> | 4                 | 8%                |
| <b>Ingeniería</b>   | 2                 | 4%                |
| <b>Posgrado</b>     | 1                 | 2%                |
| <b>Ocupación</b>    |                   |                   |
| <b>Ninguna</b>      | 35                | 70%               |

|                           |   |     |
|---------------------------|---|-----|
| <b>Ayudante general</b>   | 8 | 16% |
| <b>Empleado</b>           | 2 | 4%  |
| <b>Vendedor ambulante</b> | 5 | 10% |

Características clínicas.

Los expedientes de los pacientes a los que se les indicó con mayor frecuencia el fármaco clozapina, tenían el diagnóstico de acuerdo a la CIE 10, de esquizofrenia paranoide (F20.0) en un 82% (n=41), seguidos del trastorno esquizoafectivo sin especificación (F25.9) en un 4% (n=2), esquizofrenia indiferenciada (F20.3) en un 2% (n=1), esquizofrenia residual (F20.5) en un 2% (n=1), trastorno esquizoafectivo tipo maniaco (F25.0) en un 2% (n=1), trastorno esquizoafectivo tipo depresivo (F25.1) en un 2% (n=1), trastorno esquizoafectivo tipo mixto (F25.2) en un 2% (n=1), trastorno psicótico secundario a consumo de múltiples sustancias (F19.5) en un 2% (n=1) y trastorno disocial de la personalidad (F60.2) en un 2% (n=1). (Figura 2)

Figura 2. Porcentajes de los diagnósticos de pacientes tratados con clozapina, según la CIE 10.



La indicación de prescripción de clozapina con mayor frecuencia reportada en los expedientes clínicos fue la resistencia a tratamiento con otros antipsicóticos en un 92% (n=46), seguida de la ideación suicida persistente en un 6% (n=3) y finalmente, ideas homicidas y heteroagresividad persistente en un 2% (n=1). (Cuadro 2)

Cuadro 2. Indicación para el tratamiento con el fármaco clozapina.

| Indicación                         | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------------|------------|------------|
| Resistencia a otros antipsicóticos | 46         | 92%        |
| Ideación suicida                   | 3          | 6%         |

---

**persistente**

|  |   |    |
|--|---|----|
| <b>Ideas homicidas y heteroagresividad persistente</b> | 1 | 2% |
|--|---|----|

La dosis promedio de clozapina que se indicó en los expedientes fue de 279.5 mg./día, con una dosis mínima de 75 mg./día y máxima de 550 mg./día.

La duración promedio del tratamiento desde su indicación hasta el mes de marzo de 2016 fue de 3.25 años (39 meses), con un mínimo de 7 meses y un máximo de 184 meses (15.3 años).

Efectos adversos reportados en los expedientes clínicos asociados a la clozapina.

En el 76% (n=38) de los expedientes clínicos de pacientes tratados con clozapina se reportó la presencia de efectos adversos en comparación al 24% (n=12) en los que no se reportó ninguno. (Cuadro 3)

**Cuadro 3. Frecuencia de pacientes con efectos adversos asociados al tratamiento con clozapina.**

| <b>Efecto adverso</b> | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Sí</b>             | 38                | 76%               |
| <b>Ninguno</b>        | 12                | 24%               |

Los efectos adversos que se reportaron por orden de frecuencia fueron: sedación 50% (n=25), sialorrea 28% (n=14), aumento de peso 24% (n=12), dislipidemia 20% (n=10), estreñimiento 18% (n=9), enuresis 10% (n=5), taquicardia 10% (n=5) y dispepsia 6% (n=3); los efectos adversos más temidos como la neutropenia 4% (n=2) y leucopenia 2% (n=1), fueron leves; otros efectos adversos, también menos frecuentes, fueron: hipotensión 4% (n=2), mareo 4% (n=2), congestión nasal 4% (n=2), prolongación del segmento Q-T 2% (n=1), acatisia 2% (n=1), discinesia 2% (n=1), cefalea 2% (n=1), náuseas 2% (n=1) y exacerbación de ideas obsesivas 2% (n=1).

(Cuadro 4)

**Cuadro 4. Frecuencia de efectos adversos en pacientes tratados con clozapina.**

| <b>Efecto adverso</b> | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Sedación</b>       | 25                | 50%               |
| <b>Sialorrea</b>      | 14                | 28%               |

|  |    |     |
|--|----|-----|
| <b>Aumento de peso</b>                     | 12 | 24% |
| <b>Dislipidemia</b>                        | 10 | 20% |
| <b>Estreñimiento</b>                       | 9  | 18% |
| <b>Enuresis</b>                            | 5  | 10% |
| <b>Taquicardia</b>                         | 5  | 10% |
| <b>Dispepsia</b>                           | 3  | 6%  |
| <b>Hipotensión</b>                         | 2  | 4%  |
| <b>Neutropenia leve</b>                    | 2  | 4%  |
| <b>Mareo</b>                               | 2  | 4%  |
| <b>Congestión nasal</b>                    | 2  | 4%  |
| <b>Leucopenia leve</b>                     | 1  | 2%  |
| <b>Prolongación del<br/>segmento Q-T</b>   | 1  | 2%  |
| <b>Acatisia</b>                            | 1  | 2%  |
| <b>Discinesia</b>                          | 1  | 2%  |
| <b>Cefalea</b>                             | 1  | 2%  |
| <b>Náuseas</b>                             | 1  | 2%  |
| <b>Exacerbación de<br/>ideas obsesivas</b> | 1  | 2%  |
| <b>Ninguno</b>                             | 12 | 24% |

Al comparar los diagnósticos psiquiátricos y los efectos adversos asociados a la clozapina, se reportaron más síntomas no deseados en los expedientes de pacientes con esquizofrenia

paranoide (F20.0) 66% (n=33); en cambio, no se reportaron en expedientes de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada (F20.3), trastorno psicótico secundario a consumo de múltiples sustancias (F19.5) y trastorno disocial de la personalidad (F60.2). (Cuadro 5)

**Cuadro 5. Frecuencia de efectos adversos reportados en los expedientes clínicos de pacientes tratados con clozapina según el diagnóstico psiquiátrico.**

| Diagnóstico  | Con efectos         |            | Ningún                   |            |
|--------------|---------------------|------------|--------------------------|------------|
|              | adversos reportados | Porcentaje | efecto adverso reportado | Porcentaje |
| <b>F20.0</b> | 33                  | 66%        | 8                        | 16%        |
| <b>F20.3</b> | 0                   | 0%         | 1                        | 2%         |
| <b>F20.5</b> | 1                   | 2%         | 0                        | 0%         |
| <b>F25.0</b> | 1                   | 2%         | 0                        | 0%         |
| <b>F25.1</b> | 1                   | 2%         | 0                        | 0%         |
| <b>F25.2</b> | 1                   | 2%         | 0                        | 0%         |
| <b>F25.9</b> | 1                   | 2%         | 1                        | 2%         |
| <b>F19.5</b> | 0                   | 0%         | 1                        | 2%         |
| <b>F60.2</b> | 0                   | 0%         | 1                        | 2%         |



En el 74% (n=37) de los expedientes de pacientes tratados con clozapina se reportó la prescripción de otros fármacos no antipsicóticos como adyuvantes para el control de la sintomatología psiquiátrica dependiendo del diagnóstico y sólo el 26% (n=13) estaban medicados únicamente con clozapina. (Cuadro 6)

**Cuadro 6. Frecuencia de expedientes de pacientes con indicación de fármacos adyuvantes a la clozapina.**

| <b>Fármacos</b>     | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| <b>coadyuvantes</b> |                   |                   |
| <b>Sí</b>           | 37                | 74%               |
| <b>Ninguno</b>      | 13                | 26%               |

Los fármacos que con mayor frecuencia se indicaron conjuntamente a la clozapina fueron: las benzodiacepinas 40% (n=20), principalmente el clonazepam y lorazepam; los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS) 36% (n=18), entre ellos, fluoxetina, sertralina, paroxetina y escitalopram; fármacos no psiquiátricos en un 22% (n=11) para el tratamiento o disminución de los efectos adversos asociados, entre ellos, ranitidina, omeprazol, propranolol, bezafibrato, pravastatina y metformina; los anticolinérgicos como biperideno y trihexifenidilo en un 16% (n=8) y

moduladores del afecto 16% (n=8), entre ellos, el valproato de magnesio, carbonato de litio y topiramato. (Cuadro 7)

**Cuadro 7. Frecuencia de fármacos indicados con clozapina.**

| <b>Fármacos</b>                        | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|--|-------------------|-------------------|
| <b>coadyuvantes</b>                    |                   |                   |
| <b>Benzodiacepinas</b>                 | 20                | 40%               |
| <b>ISRS</b>                            | 18                | 36%               |
| <b>Otros fármacos no psiquiátricos</b> | 11                | 22%               |
| <b>Anticolinérgicos</b>                | 8                 | 16%               |
| <b>Moduladores del afecto</b>          | 8                 | 16%               |
| <b>Ninguno</b>                         | 13                | 26%               |

Sólo en dos casos se suspendió el tratamiento con clozapina por indicación médica, ambos con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y presentando el efecto adverso en el mes posterior al inicio del fármaco.

1. Un femenino de 36 años de edad, la cual presentó leucopenia leve.
2. Un masculino de 22 años de edad, quien presentó taquicardia entre 100 a 110 latidos por minuto.

Sin embargo, en ambos casos, al no observar mejoría de la sintomatología psiquiátrica con otros antipsicóticos en el mes siguiente a la suspensión de la clozapina, su médico tratante indicó el reinicio del fármaco, a dosis más bajas y con elevaciones paulatinas, así como monitorización estrecha mediante biometrías hemáticas de control y toma de signos vitales. Se han mantenido en monoterapia a dosis de 250 y 200 mg./día, respectivamente, sin volver a presentar el efecto adverso que motivó el retiro del fármaco.

#### **14. DISCUSIÓN**

El 70% de los pacientes que se incluyeron en la muestra de este estudio han permanecido sin ocupación, probablemente debido al deterioro en las capacidades cognitivas y a la consecuente disfunción global que se asocia a la enfermedad mental, específicamente con la esquizofrenia, que fue el principal diagnóstico para el que se indicó clozapina, y sobre todo por tratarse de pacientes con psicosis resistente a tratamiento. <sup>(35)</sup>

Los diagnósticos psiquiátricos para los cuales se ha reservado la prescripción de la clozapina, según múltiples guías internacionales, son por orden de frecuencia, la esquizofrenia resistente a tratamiento, trastornos

esquizoafectivos resistentes a tratamiento, ideación suicida persistente y comportamiento violento u hostil persistente, lo que coincide con los resultados del presente estudio, ya que se encontró que el 86% de los expedientes clínicos correspondían a pacientes con diagnósticos de trastornos del espectro de la esquizofrenia, seguidos del 5% correspondiente a los trastornos esquizoafectivos. Los resultados del estudio son de gran relevancia debido a que la mayoría de los internamientos en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" corresponden a pacientes con los diagnósticos arriba citados. Las indicaciones para prescribir clozapina, según los resultados del estudio, fueron la resistencia a otros antipsicóticos en el 92% de los expedientes revisados, ideación suicida persistente en el 6% e ideas homicidas y heteroagresividad persistente en el 2%, manteniendo la concordancia con las guías clínicas internacionales.

(30,32,33,34)

En la presente investigación, se encontraron pacientes tratados con clozapina que tenían diagnósticos de trastorno psicótico secundario a consumo de múltiples sustancias en un 2% y trastorno disocial de la personalidad en otro 2% de expedientes revisados a pesar de que no existe información en la literatura médica de ser diagnósticos para los que se

indique la clozapina, sin embargo sí contaban con los criterios para prescribir el fármaco, ya que se trataban de pacientes con ideación suicida, ideación homicida y heteroagresividad persistentes.

En cuando a la dosis estándar, usualmente se requiere una dosis de mantenimiento entre 300 y 600 mg./día para lograr una respuesta eficaz, lo que difiere de lo encontrado en este estudio, pues la dosis promedio que recibieron los pacientes fue de 279.5 mg./día, con una mínima de 75 mg./día y una máxima de 550 mg./día, es decir, dosis subóptimas. (1,2,5,9,29,30)

No se ha especificado en la literatura médica la duración promedio del tratamiento con este fármaco, pero en la muestra estudiada se encontró un intervalo amplio, desde 7 meses hasta 15.3 años con un promedio de duración de 3.25 años.

En este estudio se encontró que el 76% de la muestra presentó efectos adversos en comparación al 24% en los que no se reportó ninguno, estos últimos tendrán que ser objeto de mayor investigación ya que hay que descartar que sea por omisión en el registro de efectos adversos en el expediente porque verdaderamente no se han presentado o porque ante ciertos diagnósticos existe una mayor vigilancia médica, ya

que los pacientes que manifestaron efectos adversos con mayor frecuencia tenían el diagnóstico de esquizofrenia paranoide (33%) en comparación con los que tenían diagnóstico de trastorno psicótico secundario a consumo de múltiples sustancias y trastorno disocial de la personalidad, en cuyos expedientes se registró que no presentaron efectos adversos.

En la literatura médica se reporta que el efecto adverso más frecuente a largo plazo es el aumento de peso, incluso existen reportes de estudios en el que se presenta en el 100% de los pacientes, otros reportan que es mayor al 66%; con la asociación en el incremento del riesgo de comorbilidades metabólicas como la diabetes mellitus y la dislipidemia.

(4,17,18,19,27) En los resultados de este estudio se observó que el aumento de peso ocupa el tercer lugar, con un 24%, mientras que la dislipidemia ocupa el cuarto sitio, con un 20%; lo anterior nos lleva a la reflexión sobre el seguimiento adecuado del control de peso y del perfil de lípidos en los pacientes tratados con clozapina.

Los principales efectos adversos reportados en este estudio, fueron: sedación, presente en el 50% de los pacientes tratados con clozapina y la sialorrea en un 28%. En la literatura reportan a la sedación como un efecto adverso frecuente, presente hasta en el 76% de los pacientes y se

advierte sobre la sialorrea de predominio nocturno en un 33% a un 68% de los pacientes tratados con el fármaco por lo que podemos decir, que es muy parecido a lo encontrado en este estudio. <sup>(28)</sup>

En frecuencia, los efectos adversos que siguieron a los principales fueron: estreñimiento (18%), enuresis (10%), taquicardia (10%), dispepsia (6%), hipotensión (4%), mareo (4%), congestión nasal (4%), cefalea (2%), náuseas (2%) y exacerbación de ideas obsesivas (2%); comparado a lo encontrado en la literatura, la frecuencia del mareo fue menor, ya que está reportado hasta en el 19% de los pacientes, lo mismo ocurre con la taquicardia la cual se puede presentar en el 25% de los pacientes. El resto de los síntomas no deseados se describen como frecuentes, lo que difiere de los resultados encontrados en este estudio, por lo que se tendría que investigar si no se están reportando los efectos adversos asociados a la clozapina. <sup>(4,17,18,19,20,21,22,26)</sup>

Los efectos adversos encontrados con menor frecuencia y descritos también como raros en la literatura internacional son: neutropenia leve (4%), prolongación del segmento Q-T (2%), acatisia (2%), discinesia (2%) y leucopenia leve (2%).  
(15)

En cuanto a los efectos no deseados más temidos de la clozapina, no se encontró ningún caso de agranulocitosis,

crisis convulsivas ni miocardiopatías, lo cual se corresponde con la información internacional, donde se refiere que el riesgo de agranulocitosis está prácticamente abolido (0.38%), siendo la mayoría de las molestias colaterales benignas, transitorias y tolerables. (27,29,30)

No hay información disponible sobre la frecuencia con la que se emplean fármacos adyuvantes a la clozapina, en efecto, se describen algunos para hacer sinergia con clozapina y tratar de disminuir algún síntoma, también como tratamiento de algún efecto adverso asociado a la misma. En el estudio se encontró que el 74% de la muestra tienen indicados distintos fármacos no antipsicóticos, principalmente benzodiazepinas (40%), posteriormente ISRS (36%), fármacos no psiquiátricos (22%), anticolinérgicos (16%) y moduladores afectivos (16%); la menor frecuencia en la indicación de los dos últimos pudiera deberse al menor riesgo descrito de síntomas extrapiramidales asociados con clozapina y al menor número de pacientes con diagnóstico de algún trastorno esquizoafectivo.

## **15. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes tratados con clozapina en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" cumplen con el diagnóstico psiquiátrico (esquizofrenia paranoide) y con el motivo principal para la prescripción de



clozapina (resistencia a tratamiento con otros antipsicóticos) de acuerdo a lo establecido en numerosas guías de práctica clínica a nivel internacional.

2. La dosis empleada se encuentra por debajo de la estándar mínima de 300 mg./día.
3. Los efectos adversos más comunes no corresponden a los descritos en la literatura como son el aumento de peso y dislipidemia, distintos a la sedación y sialorrea reportados en esta muestra, por lo que no queda claro si es por la falta de reporte en los expedientes clínicos o por algún otro factor de la muestra.
4. En relación a los dos casos donde el médico indicó la suspensión del fármaco y posteriormente reinició debido a la falta de respuesta con otros medicamentos, es decir el riesgo beneficio del paciente, se siguieron las guías de práctica clínica internacionales. En el caso de la paciente que presentó leucopenia leve, se tenían tres opciones, hacer un monitoreo más frecuente, suspender temporalmente el manejo farmacológico o interrumpir definitivamente el tratamiento según las cifras de leucocitos y neutrófilos, en este caso se realizaron las dos primeras acciones por seguridad de la

paciente, primero la suspensión y luego la vigilancia estrecha al reiniciar el fármaco; actualmente la paciente continúa en tratamiento sin haberse reportado otro efecto adverso. En el caso del masculino con taquicardia en las primeras semanas del tratamiento con clozapina, no se tomó en cuenta que generalmente dicho efecto desaparece cuando se alcanza un régimen estable de tratamiento y que la frecuencia cardiaca no sobrepasó los 110 latidos por minuto, por lo que podría haberse considerado un fármaco adyuvante antes de la suspensión del tratamiento, sin embargo, se reinstauró la medicación y no se volvió a reportar dicho efecto ni otros. Ambos pacientes han continuado medicación sólo a base de clozapina y con dosis de mantenimiento menores a las recomendadas, por debajo de 300 mg./día.

5. Se deben hacer extensas las guías de práctica clínica de la institución e internacionales sobre el uso de clozapina para identificar y manejar adecuadamente los efectos adversos en caso de que se presenten, así como conocer la forma de instalar y dar seguimiento al tratamiento con dicho fármaco.
6. Es necesario hacer difusión de la información con respecto a los efectos adversos de la clozapina para

que los médicos en formación y psiquiatras los busquen intencionadamente y el riesgo de efectos adversos potencialmente fatales permanezca prácticamente abolido.

## **16. ALCANCES Y LIMITACIONES**

Durante la realización del estudio se dificultó el acceso a los expedientes clínicos, una gran cantidad de ellos fueron excluidos del estudio ya que no se encontraban en el archivo clínico. Se observó que en algunos expedientes no se registra si se interrogó o no propositivamente la presencia de efectos adversos ni la somatometría de los pacientes por lo que no podrían ser detectados a tiempo.

No hay otros estudios en la institución ni en el país donde se pueda comparar el uso combinado con otros fármacos, tampoco sobre el tiempo de uso de la clozapina, por lo que se podrían realizar investigaciones al respecto.

## **17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Melzer, et. al. Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. Acta Psychiatry Scand 1994; 90: 95.
2. Kane, et. al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with

- chlorpromazine. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45 (9): 789-96.
3. Lieberman, et. al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. Am. J. Psychiatry 1994; 151 (12): 1744-52.
  4. De Hert, et. al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. Schizophr Res. 2008; 101 (1-3): 295-303.
  5. Sporn, et. al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2007; 46 (10): 1349-56.
  6. Kumra, et. al. Efficacy and tolerability of second generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. Schizophr Bull 2008; 34 (1): 60-71.
  7. Frazier, et. al. Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. J. Clin. Psychopharmacol 2003; 23(1): 87-91.
  8. Shaw, et. al. Childhood-Onset Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Clozapine-Olanzapine Comparison. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 721-30.

9. Kumra, et. al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory earlyonset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *J. Clin. Psychopharmacol* 2007; 27 (4): 369-73.
10. Agid, et. al. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *Biol. Psychiatry*. 2008; 63 (5): 524-9.
11. Chalasani, et. al. Clozapine impact on clinical outcomes and aggression in severely ill adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 2001; 46 (10): 965-8.
12. Kumra, et. al. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69 (4): 21-5.
13. Mitsonis, et. al. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 2007; 31 (2): 373-7.
14. Bachmann, et. al. Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry*. 2009; 42 (4): 153-7.

15. Sporn, et. al. Clozapine versus "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: an open-label extension study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol* 2008; 18 (4): 307-16.
16. Piontkewitz, et. al. Clozapine Administration in Adolescence Prevents Postpubertal Emergence of Brain Structural Pathology in an Animal Model of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2009; 66: 1038-46.
17. Fleischhaker, et. al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J. Neural Trans.* 2008; 115(11): 1599-608.
18. Gebhardt, et. al. Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorders. *J. Neural Transm* 2007; 114 (8): 1091-5.
19. Fleischhaker, et. al. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J. Neural Transm* 2007; 114 (2): 273-80.
20. Palmer, et. al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69 (5): 759-68.

21. Gerbino-Rosen, et. al. Hematological Adverse Events in Clozapine-Treated Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2005; 44 (10): 1024-31.
22. Harrison-Woolrych, et. al. Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: a nationwide prospective cohort study. *Drug Saf* 2007; 30 (7): 569-79.
23. Maskasame, et. al. The incidence of clozapine-induced leukopenia in patients with schizophrenia at Srinagarind Hospital. *J. Med. Assoc. Thai* 2007; 90 (10): 2175-80.
24. Gogtay, et. al. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9 (3): 459-65.
25. Findling, et. al. Is there a role for clozapine in the treatment of children and adolescents? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 46 (3): 423-8.
26. Boehme, et. al. Clinical experience in Chile with clozapine in child and adolescents under 18 years. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat* 2012; 50 (2): 85-99.
27. Davis, et. al. Discontinuation of clozapine: A 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatry Scand* 2014; 130: 30-39.
28. Bustamante, et. al. Efficiency of the clozapine in the treatment of psychotic patients. *Rev. de Neuro-Psiquiat.* 2007; 70: 1-4.

29. Warnez, et. al. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry 2014; 14: 102.
30. McEvoy, et. al. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. UpToDate Inc. 2013.
31. William, et. al. Seizure Associated with Clozapine: Incidence, Etiology and Management. CNS Drugs 2015; 29: 101-111.
32. Meltzer, et. al. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 2003; 60.
33. Ciaparelli, et. al. Clozapine in Treatment-Resistant Patients with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Psychotic Bipolar Disorder: A Naturalistic 48-Month Follow-Up Study. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 451-458.
34. Citrome, et. al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol on hostility among patients with Schizophrenia. Psychiatric Services 2001; 52 (11).
35. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. 2014.