



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO PREVIO AL USO DE CLOZAPINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN EL HPFBA.

Presenta la Tesis para obtener el Diploma de Especialista en
Psiquiatría

Dra. Cindy Guadalupe Hernández Cruz.
Residente de 4to año de psiquiatría.

Dra. Ma. Socorro González Valadez.
Tutor Teórico

Dr. Miguel Herrera Estrella.
Tutor metodológico

México DF, a 12 de julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos:

A las mujeres más importantes de mi vida: mi madre y hermana; mis Blancas.

A mi familia que es chiquita y rota; pero es buena.

A mis amigos, por ser la familia que yo escogí y fui construyendo a lo largo de mi vida.

A todos los pacientes, médicos, asesores y compañeros, por ser parte de este camino y ayudar a formarme como persona y como profesional, en especial a la Dra. Socorro González.

i.	Índice	
ii.	Lista de cuadros, tablas, gráficas y abreviaturas	
iii.	Resumen	
iv.	Introducción	7
v.	Marco teórico	9
	▪ Conceptos	9
	▪ Criterios diagnósticos	15
	▪ Tratamiento farmacológico	17
	▪ Efectos secundarios y su manejo	19
	▪ Cambio de antipsicótico	21
	▪ Pacientes resistentes al tratamiento	23
vi.	Método	38
	▪ Justificación	38
	▪ Planteamiento del problema	39
	▪ Pregunta de investigación	39
	▪ Objetivos general y específicos	40
	▪ Hipótesis	40
	▪ Muestra	40
	▪ Variables	41
	▪ Criterios de selección	41
	▪ Tipo de estudio	42
	▪ Muestreo	42
vii.	Instrumentos	43
viii.	Procedimiento	43
ix.	Consideraciones éticas	43
x.	Análisis estadístico y resultados	46
xi.	Discusión	56
xii.	Conclusiones	58
xiii.	Bibliografía	61

TABLA/GRÁFICO	PÁGINA
Tabla 1.0 Total de la muestra y variables incluidas en el estudio	46
Tabla 2.0 Tipo de esquizofrenia, diferencia entre sexos.	46
Tabla 3.0 Relación entre edad y sexo.	47
Tabla 4.0 Descripción de grupos por combinación de antipsicóticos y frecuencia de uso previo al inicio de Clozapina.	48
Tabla 5.0 Frecuencia de dosis máxima de Clozapina utilizadas como tratamiento.	50
Tabla 6.0 Frecuencia y porcentaje de las causas de inicio de Clozapina como tratamiento.	51
Tabla 7.0 Frecuencia de antipsicótico típico utilizado por mayor tiempo.	52
Tabla 8.0 Frecuencia de antipsicótico atípico utilizado por mayor tiempo.	53
Tabla 9.0 Motivo de inicio de tratamiento con Clozapina y dosis utilizadas.	54
Gráfico 1.0 Relación entre hombres y mujeres y presentación en grupos de edades.	47
Gráfico 2.0 Descripción de grupos de tratamiento antipsicótico y frecuencias.	49
Gráfico 3.0 Descripción de dosis máximas de Clozapina utilizadas por sexo.	50
Gráfico 4.0 Descripción de causas de inicio de tratamiento con Clozapina	52
Gráfico 5.0 Frecuencia de uso de antipsicóticos típicos y atípicos previos al tratamiento de Clozapina.	55

ABREVIATURAS

OMS. Organización mundial de la salud.

AVAD. Años vida ajustados por discapacidad.

APA. Asociación Psiquiátrica Americana.

CIE 10. Clasificación Internacional de Enfermedades, decima edición.

DSM VI TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastorno Mentales, en su cuarta edición revisada.

IPP. Información para prescribir.

EKG. Electrocardiograma.

EEG. Electroencefalograma.

BPRS. Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica.

CGI. Impresión Clínica Global.

PANSS. Positive and Negative Syndrome Scale

FDA. Food and Drug Administration.

RESUMEN

ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO PREVIO AL USO DE CLOZAPINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EN EL HPFBA.

Hernández Cruz Cindy Guadalupe MR4, Herrera Estrella Miguel MA, González Valadez Ma. Socorro MJD.

Introducción: Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y debe ser considerada como el paso siguiente a considerar para el paciente con una resistencia al tratamiento establecida.

Se denomina esquizofrenia resistente a tratamiento, tras el fracaso de tres antipsicóticos a dosis adecuadas y en tiempos adecuados, la guía del Hospital Fray Bernardino Álvarez considera el uso de Clozapina tras haber dado dos antipsicóticos en dosis adecuadas durante 6 semanas cada uno y no mostrar mejoría.

Objetivo: describir el tratamiento previo al manejo de Clozapina en pacientes con esquizofrenia hospitalizado en el Hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y observar las dosis máximas utilizadas de este fármaco.

Material y método: Se revisaran expedientes de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia que se hospitalizaron durante el periodo de Octubre 2014 a Julio 2015, los cuales recibieron tratamiento con Clozapina, dicha información se recabará en la Cédula de recolección de datos.

Conclusiones: El antipsicótico típico más utilizado previamente al uso de Clozapina es el haloperidol, mayormente administrado de forma intramuscular por la presencia de negativismo a medicamentos que presenta el paciente en forma aguda.

Así como se encontró que el antipsicótico atípico de mayor uso previamente al manejo de Clozapina fue la risperidona. El tratamiento previo a Clozapina que más se presentó en este estudio fue la combinación de 3 antipsicóticos atípicos más un típico, 2 atípicos, y la combinación de 2 atípicos y un típico.



Palabras claves: Clozapina, esquizofrenia resistente, antipsicótico típico, antipsicótico atípico.

INTRODUCCIÓN

La palabra esquizofrenia viene del griego, *schizo*: "división" o "escisión" y *phrenos*: "mente".

El término esquizofrenia define a un conjunto de trastornos psicóticos, caracterizados por la presencia de síntomas psicóticos (positivos) en algún momento de su desarrollo, donde los síntomas negativos y cognitivos se asocian a un grado variable de discapacidad.

La Esquizofrenia se considera una enfermedad crónica. Debido a la ausencia de remisión sintomática total, existen diferentes niveles de respuesta al tratamiento así como de resistencia al mismo. En general, aquellos pacientes que no mejoran con el tratamiento antipsicótico son llamados indistintamente como resistentes, refractarios o no respondedores.

La esquizofrenia resistente a tratamiento se caracteriza por su cronicidad, su polimorfismo sintomático, su evolución mal conocida y un tratamiento mal codificado.

Existe evidencia de que tratar la esquizofrenia refractaria, o algunos padecimientos psicóticos resistentes al tratamiento, con Clozapina es el estándar de oro, ¿pero cuantos otros antipsicóticos se deben probar antes?. La presente investigación va dirigida a conocer un promedio de antipsicóticos utilizados previamente y el promedio de días que transcurre desde el ingreso hasta el inicio de tratamiento con Clozapina.

Se conoce que este fármaco se puede utilizar en un primer episodio psicótico, que influye en la suicidabilidad del paciente con esquizofrenia y que tiene una mayor

eficacia sobre otros antipsicóticos. Por consiguiente, creemos que es importante realizar este estudio con la posible finalidad de proporcionar un mejor tratamiento a los pacientes y que a la larga resulte ser más costo-efectivo el manejo farmacológico.

Si no hay respuesta, hay pobre adherencia o riesgo persistente de suicidio, es recomendable usar Clozapina, informando al paciente y familiares sobre las ventajas y riesgos. Si no están de acuerdo, otros ensayos con atípicos o típicos pueden ser justificados.

Con lo cual se podrán observar el seguimiento farmacológico durante el primer internamiento psiquiátrico de pacientes con esquizofrenia a los cuales se les inicia Clozapina y tras cuantos días y cuantos antipsicóticos se decide el mismo.

MARCO TEORICO

Esquizofrenia_ Grupo de enfermedades mentales correspondientes a la antigua demencia precoz, que se declaran hacia la pubertad y se caracterizan por una disociación específica de las funciones psíquicas, que conduce, en los casos graves, a una demencia incurable.

Esquizofrenia resistente a tratamiento_ aquellos pacientes que no mejoran con el tratamiento antipsicótico a dosis máximas y por tiempo suficiente son caracterizados indistintamente como resistentes, refractarios o no respondedores al tratamiento.

Antipsicótico típico_ también conocidos como antipsicótico de primera generación, antipsicótico convencional, neurolépticos clásicos o tranquilizantes mayores. Son una clase de medicamentos antipsicóticos que se desarrollaron en los años 1950 para el tratamiento de la psicosis, en particular la esquizofrenia, y que por lo general han sido reemplazados por antipsicóticos atípicos.

Antipsicótico atípico_ también llamados antipsicóticos de segunda generación, son una clase de medicamento usado para el tratamiento de ciertos trastornos psiquiátricos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud en el año 2001, la Esquizofrenia es el trastorno mental más grave e incapacitante en todo el mundo, representando el 40-50% de las hospitalizaciones psiquiátricas. Dentro de las primeras seis causas de

años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) 4 son neuropsiquiátricas, una de ellas es la esquizofrenia, provocando el 1.1% del total de AVAD de todas las enfermedades.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000, había en el mundo 45 millones de personas mayores de 15 años de edad, que en algún momento de su vida habían presentado un cuadro esquizofreniforme o un trastorno esquizofrénico franco, calculándose en el año 2002 que quienes en ese momento tenían la enfermedad eran 25 millones de personas. Otro dato relevante es que a pesar de que el tratamiento reduce sustancialmente los síntomas y puede retardar el deterioro, aproximadamente el 40% de los enfermos no reciben tratamiento. No obstante, las tasas de prevalencia son similares en todo el mundo, pero se ha descrito la existencia de alta prevalencia en algunas áreas específicas, por lo que sus estimaciones han variado desde el 0.2 al 2.0% en muchos estudios extensos. La prevalencia de la esquizofrenia se considera actualmente entre el 0.5 y el 1 % y es la misma en hombres y mujeres, sin embargo, se observan diferencias respecto a la edad de inicio y su curso. (3)

La esquizofrenia tiene una incidencia relativamente baja. Puesto que tiende a ser crónica, las tasas de incidencia son considerablemente inferiores a las tasas de prevalencia y se estiman en aproximadamente 20-40/100,000 al año, aunque el rango puede ser tan amplio como entre 7.7 y 43 x 100,000. (1)

El principal grupo de edad en riesgo de padecer esquizofrenia es de 15-35 años. Es todavía incierto si la esquizofrenia, como las psicosis de inicio tardío, después de los 60 años podría ser clasificada como tal tanto etiológica como psicopatológicamente.

La tasa más elevada fue en el grupo de edad de 16-25 años, con un ligero segundo pico en el grupo de edad de 46-55 años, y un tercer pico (más evidente) en el grupo por arriba de 65 años. Un cuidadoso análisis de las variables demográficas y fenomenológicas reveló algunas diferencias entre los pacientes con inicio temprano y tardío (después de los 44 años) del padecimiento. (3)

El inicio en las mujeres suele ser más tardío y el curso más benigno en comparación con los hombres, por lo que la media de inicio de la enfermedad en ellos es de 15 años de edad mientras que en las mujeres es de más de 20 años.

Aunque dos tercios de los pacientes esquizofrénicos tratados necesitan ser hospitalizados, solo la mitad de ellos reciben tratamiento, a pesar de la gravedad del trastorno. Así, los pacientes esquizofrénicos ocupan un 50% de todas las camas disponibles en los hospitales psiquiátricos y constituyen el 16% de los enfermos mentales que reciben algún tipo de tratamiento. En 75% de los casos, la primera admisión hospitalaria es precedida por una fase prodrómica con una duración media de 5 años y una fase psicótica de un año de duración. La probabilidad de ser readmitido en un hospital durante los dos años siguientes a la primera hospitalización es de un 40 a un 60%.

Más del 80% de todos estos pacientes tienen otras enfermedades médicas concurrentes y más del 50% de todas estas enfermedades no están diagnosticadas. El suicidio es una causa de muerte frecuente en estos pacientes. Un 50% de los pacientes intentan suicidarse por lo menos una vez en su vida, de un 10 a un 15% de estas personas mueren por esta causa en períodos de seguimiento a 20 años.

La fase psicótica se divide a su vez en tres fases denominadas aguda, recuperación o estabilización y en la fase estable. El primer episodio psicótico puede ser abrupto o insidioso con una duración entre el inicio de los primeros síntomas psicóticos y el comienzo de un tratamiento adecuado de 1 a 2 años, denominado como duración de la psicosis no tratada. La fase aguda se refiere a la presencia de síntomas que involucran distintas esferas psicológicas como son la percepción, contenidos y procesos del pensamiento, sentimientos, conducta, atención, concentración, motivación y juicio. Al afectarse estas áreas se presenta un deterioro en el funcionamiento social y ocupacional.

Los síntomas que se presentan en la fase aguda se han dividido en tres categorías: síntomas positivos, negativos y desorganizados. Inicialmente los síntomas generales de la esquizofrenia se dividieron en síntomas positivos y negativos, donde conceptualmente los síntomas positivos se asocian a la liberación de una función por lesión de centros corticales inhibitorios y los síntomas negativos se asocian con la pérdida de la función por lesión de otras áreas cerebrales. Los síntomas positivos incluyen las alucinaciones y los delirios.

Los síntomas negativos incluyen una restricción en el rango e intensidad de las expresiones emocionales (afecto aplanado), una disminución en la producción del pensamiento y lenguaje (alogia), una disminución en la sensación de placer (anhedonia) y una disminución en la iniciación de la conducta dirigida a objetivos (avoliación). Recientemente se han dividido los síntomas negativos en primarios y secundarios. Los síntomas negativos primarios (afecto aplanado, alogia, abulia y

anhedonia) son intrínsecos a la esquizofrenia y los secundarios como el aislamiento social se deben a la presencia de síntomas psicóticos agudos, depresión, privación ambiental (hospitalización) o por efectos secundarios asociados al tratamiento (disforia).

Posteriormente los síntomas desorganizados se agregaron como una categoría debido a que son independientes a los síntomas positivos y negativos. Incluyen el pensamiento y discurso desorganizado, conducta desorganizada y pobre atención. Los síntomas negativos primarios y los síntomas desorganizados se han correlacionado con el déficit cognoscitivo descrito en la esquizofrenia, las alteraciones cognoscitivas involucran disminución en funciones ejecutivas (habilidad para captar e interpretar información y tomar decisiones basados en esta información), problemas para poder sostener la atención y alteraciones en la memoria de trabajo (habilidad para retener información reciente y utilizarla). Estas alteraciones cognoscitivas se consideran como una dimensión psicopatológica que se presenta en las etapas premórbida, prodrómica y psicótica, por lo que se ha propuesto como una dimensión intrínseca de la esquizofrenia.

La fase de estabilización o recuperación se refiere a un periodo de 6 a 18 meses posterior al tratamiento agudo seguida por la fase estable donde se presentan síntomas negativos y síntomas positivos residuales que son menos severos que en la fase aguda. En la última fase algunos pacientes pueden estar asintomáticos mientras que otros pueden presentar tensión, ansiedad, depresión o insomnio.

Se conoce como curso temprano de la esquizofrenia a los primeros 5 años posteriores a la recuperación, periodo donde ocurre con mayor frecuencia el deterioro en el funcionamiento e incremento de los síntomas, ya que después de 5 a 10 años de haber presentado el primer brote la mayoría de los pacientes experimentan una fase de meseta donde la severidad de la enfermedad y el funcionamiento se mantienen estables, sin variaciones importantes.

El período crítico comprende los primeros 5 años, ya que alrededor del 80% de los pacientes presentan una recaída. Se ha descrito previo a la recaída un periodo prodrómico de alrededor de 4 semanas de duración caracterizado por síntomas no psicóticos e inestabilidad afectiva que es seguida por la reinstalación de síntomas psicóticos. Se considera que entre 10 a 15% de los pacientes presentan una recuperación total, la mayoría cursan con deterioro clínico con fluctuaciones entre remisiones y recaídas y alrededor del 10 al 15% se mantienen con síntomas psicóticos severos y crónicos.

Las variables que se han asociado a un buen pronóstico son el género femenino, antecedente familiar de trastornos afectivos, ausencia de antecedentes familiares de esquizofrenia, buen funcionamiento premórbido, coeficiente intelectual alto, tener pareja, inicio tardío, inicio agudo precipitado por un evento relacionado a estrés, pocos episodios previos, patrón bifásico de episodios y remisiones, corta duración de la psicosis no tratada, adherencia al tratamiento, comorbilidad mínima, subtipo paranoide y síntomas predominantemente positivos.(5)

Criterios Diagnósticos DSM IV-TR

La clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana señala seis criterios o condiciones indispensables para establecer el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico:

1. Síntomas característicos, dos o más de la siguiente lista y cada uno han estado presentes la mayor parte del tiempo durante al menos un mes: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico, síntomas negativos.
2. Disfunción social y laboral: trabajo, relaciones interpersonales o cuidado de sí mismo claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.
3. Duración: signos continuos de las alteraciones durante al menos seis meses, que pueden incluir un mes con los síntomas enunciados en 1 y los periodos prodrómicos y residuales caracterizados por la presencia de síntomas negativos.
4. Exclusión de trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo: o bien no han estado presentes episodios de manía o depresión durante la fase activa, o su duración ha sido breve o relacionadas con las fases prodrómica o residual.
5. Exclusión del consumo de sustancias o enfermedad médica como causa del trastorno.
6. Si existe relación con un Trastorno Generalizado del Desarrollo, como el Autismo u otros, las ideas delirantes y las alucinaciones se mantienen durante al menos un mes.

El DSM IV-TR incluye a las variedades de esquizofrenia que aparecen en la CIE 10, a excepción de la forma simple, y modificando la denominación de “hebefrénica” a “desorganizada” para esta variedad. Sustenta el diagnóstico de cada categoría en los siguientes elementos: (2)

- Paranoide: una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- Desorganizada: lenguaje y comportamiento desorganizados, afecto aplanado.
- Catatónica: catalepsia, actividad motora excesiva carente de propósito, negativismo extremo, mutismo, posturas extrañas, movimientos peculiares, ecolalia o ecopraxia.
- Indiferenciada: no corresponde a ninguna de las variedades enunciadas.
- Residual: síntomas negativos y síntomas del criterio 1 presentes en forma atenuada.

A diferencia de la clasificación de la OMS, la clasificación americana incluye elementos para especificar el curso de la enfermedad. Propone los siguientes, limitando su empleo a aquellos casos que han iniciado desde hace un año o más:

- Episódica con síntomas residuales interepisódicos.
- Con síntomas negativos prominentes.
- Episódica sin síntomas residuales interepisódicos.
- Continua.
- Episodio único en remisión completa.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

1) Fases aguda y de estabilización

a) Elección del antipsicótico

Cuadro clínico: Identificar los síntomas presentes y su intensidad, determinando si el paciente cursa con su primer episodio o si es una recurrencia. En este caso, indagar acerca de los tratamientos previos, la respuesta clínica y la aparición de efectos indeseables.

Propiedades del antipsicótico: Existen diferencias en el perfil de afinidad a receptores y esto les confiere ciertas particularidades.

Mecanismo de acción: Básicamente es similar y los resultados de efectividad no muestran diferencias significativas. La diferencia fundamental corresponde al perfil de tolerabilidad y seguridad (efectos adversos). Esta condición más el estado clínico general del paciente debe permitir seleccionar apropiadamente un fármaco específico para un paciente específico.

Otros factores: Preferencias del paciente y la familia hacia determinado antipsicótico, disponibilidad y costo de los mismos y probabilidad de mantener el apego a la prescripción.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Pacientes que cursan con primer episodio, o bien con recurrencia pero que alcanzan la remisión completa de su sintomatología, el tiempo de toma de medicamentos debe ser de 12 a 24 meses.

En quienes han presentado varios episodios o no alcanzan la remisión, el uso del medicamento es por un mayor “lapso de tiempo” y eventualmente es de por vida (juicio clínico).

DOSIS:

Mantener la dosis con la cual se alcanza la remisión, cuando menos por un lapso de 3-6 meses, si bien algunos autores recomiendan no hacer ajustes hasta un año después.

La disminución de la dosis de mantenimiento no debe exceder del 20% con la que se logró el control de los síntomas.

Los ajustes deben hacerse en lapsos no menores a tres meses hasta identificar la dosis mínima adecuada para mantener la remisión.

Los ajustes hacia el incremento o disminución deben efectuarse de acuerdo a la evolución clínica.

Cuando se toma esta decisión, se recomienda hacerlo con intervalos de dos semanas.

Cuando el caso lo requiera utilizar antipsicóticos de depósito, indicados en aquellos pacientes con poco apego al tratamiento oral; los que no tienen advertencia de

enfermedad; aquellos en los que la familia no puede supervisar la toma de medicamentos; o bien, en los que elijan esta vía de administración.

Las dosis se apegan a las establecidas en la Información Para Prescribir (IPP) del fabricante y corresponden a los hábitos de prescripción promedio en nuestro medio y, asimismo, pueden no ajustarse a las dosis usadas en otras unidades hospitalarias o en otros países.

En pacientes con antecedentes de poco o nulo apego al tratamiento se sugiere utilizar una combinación de antipsicóticos orales y de depósito desde su ingreso al hospital hasta su estabilización, al egreso mantener sólo con la presentación de depósito hasta que las intervenciones psicoeducativas permitan el cambio a presentación oral si la evaluación clínica y psicosocial así lo permite. Eventualmente, algunos de ellos se mantendrán con la combinación de antipsicóticos orales y de depósito. (4)

EFFECTOS SECUNDARIOS Y SU MANEJO

La elección del antipsicótico debe responder al beneficio que se obtendrá con su administración y que los efectos colaterales no sobrepasen ese beneficio.

a) Efectos sobre el aparato cardiovascular

Hipotensión arterial es el efecto más común de las fenotiazinas alifáticas y de las piperidínicas (pipotiazina), producido por bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos periféricos; cuando la hipotensión es grave se debe suspender el antipsicótico y administrar líquidos y sustancias noradrenérgicas.

En el EKG se observa alargamiento del segmento QT, aparición de onda U y anomalías en la onda T.

El retardo de la repolarización ventricular, segmento Q-T, no está vinculado a las alteraciones de la onda T; es más frecuente con las fenotiazinas que con las butirofenonas.

Las arritmias continúan siendo la causa más importante de muerte súbita por fibrilación ventricular, este efecto se observa con algunos antipsicóticos por su acción antagonista del calcio.

b) Efectos anticolinérgicos

El más común es el muscarínico. Con los derivados de las fenotiazinas se presentan retención urinaria, trastornos de la acomodación visual, agravamiento del glaucoma, sobre todo el de ángulo cerrado, constipación, vértigo.

c) Reacciones por hipersensibilidad

Las que se presentan más frecuentemente son la agranulocitosis, dermatitis producida por fotosensibilidad, trastornos oculares y hepatitis colestática. Su instalación depende de las dosis utilizadas y del tiempo del tratamiento.

d) Efectos neurológicos

Síntomas extrapiramidales, disquinesia precoz, que aparece dentro de los primeros días de manejo, acatisia, parkinsonismo, que puede aparecer desde la primera hasta la cuarta semana.

La disquinesia tardía se presenta con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos, dentro de los factores de riesgo encontramos historia de alcoholismo y presencia de temblores o movimientos anormales previos al tratamiento.

Para su prevención se deben ajustar las dosis iniciales, indicar la suspensión progresiva una vez finalizado el tratamiento, cambios de dosis gradual y lentamente, utilizar en todos los casos dosis bajas eficaces.

e) Síndrome Neuroléptico Maligno

Los pacientes geriátricos son más propensos a padecerlo, además de los que presentan deterioro de tipo orgánico. Podría asociarse a una rápida disminución de la dopamina; se caracteriza por síntomas extrapiramidales, hipertermia, agitación, confusión, leucocitosis, aumento de la creatinfosfoquinasa, inestabilidad autonómica pérdida del estado de alerta. Suspender el antipsicótico y realizar medidas generales, en caso necesario debe administrarse bromocriptina y amantadina. Es una urgencia psiquiátrica que debe ser atendida oportunamente ya que el desenlace puede ser letal.

(5)

CAMBIO DE ANTIPSICÓTICO

a) De acuerdo a las características del caso:

Inherentes al padecimiento: persistencia de sintomatología positiva o negativa, trastornos persistentes en el estado de ánimo, problemas en el control conductual por agitación, agresividad o desorganización de la conducta y la presencia de problemas cognitivos persistentes.

Inherentes al medicamento: efectos secundarios motores de moderados a severos resistentes a cualquier manejo, sialorrea de difícil control, riesgo elevado de disquinesia tardía, notable aumento de peso, alteraciones metabólicas, alteraciones cardiovasculares.

Inherentes al paciente y su familia: preferencias por uno u otro antipsicótico.

Acceso al antipsicótico: Disponibilidad y costo.

b) Cuando no es conveniente cambiar el antipsicótico.

Remisión sostenida, tratamiento con antipsicóticos de depósito en pacientes con poco apego.

Pacientes con riesgo de grave descontrol agresivo o de peligro para ellos mismos o los demás.

Preferencia del paciente o su familia.

Disponibilidad del antipsicótico.

Imposibilidad de monitorizar los resultados del cambio.

Recuperación reciente de una recaída (3-6 meses)

Presencia de estresores psicosociales severos.

Estrategias para el cambio de medicación: Cambio inmediato; el antipsicótico es sustituido por otro sin transición o disminución y aumento cruzados; disminución paulatina del antipsicótico “actual” e incremento progresivo en la dosis del “nuevo”

antipsicótico. Evitar que en la mitad del cruce se estén utilizando dosis subterapéuticas de ambos antipsicóticos.

Un factor adicional que debe tomarse en consideración cuando se están utilizando antipsicóticos típicos y se cambia a atípicos es el uso de los anticolinérgicos: Reducir el anticolinérgico luego de la suspensión del antipsicótico típico paulatinamente, en un lapso de 1-2 semanas, antes de la suspensión total. La duración recomendada para el proceso de cambio es de 4-5 semanas, plazo que debe extenderse a 7-8 semanas cuando el antipsicótico que ésta implicado en el cambio es la Clozapina.

Ofrecer Clozapina a los pacientes con esquizofrenia quienes no han tenido respuesta adecuada al tratamiento a pesar de él uso continuo de dosis adecuadas de al menos 2 diferentes medicamentos antipsicóticos. Al menos uno de los antipsicóticos debe ser debe ser un antipsicótico de segunda generación no Clozapina. La mayoría de los estudios apoya el uso de Clozapina en niveles plasmáticos de 200 – 300 mg/ml. La dosis promedio de Clozapina necesaria para alcanzar éstos niveles es cercana a los 400mg/día, aunque algunos pacientes requieren dosis de hasta 900mg/día para una óptima respuesta. (5)

PACIENTES RESISTENTES AL TRATAMIENTO

El término de resistencia terapéutica en la esquizofrenia ha variado a lo largo de diversos estudios, el criterio más estricto es el usado por Kane y cols. (1998) que requiere:

- Evidencia de ensayos terapéuticos adecuados (un mínimo de 3 ensayos de 6 semanas en los 5 años previos con antipsicóticos típicos de al menos 2 clases químicas diferentes a dosis equivalentes de por lo menos 1000 mg/día de clorpromazina) sin mejoría sintomática significativa.
- Síntomas psicóticos positivos persistentes, con evaluaciones de “moderado” a “severo” en cuanto menos 2 de 4 ítems de síntomas positivos en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS).
- La presencia de al menos enfermedad moderadamente severa, definida como una puntuación mínima de 45 en el BPRS y una evaluación mínima de “moderado” en la Impresión Clínica Global (CGI).
- Ausencia de un período de buen desempeño social u ocupacional en los 5 años previos.

De 30 a 60% de los pacientes no responden o lo hacen parcialmente (son los casos de verdadera resistencia), en tanto que aproximadamente el 50% presentan efectos secundarios importantes que los llevaron a abandonar el tratamiento.

Clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento y debe ser considerada como el paso siguiente a considerar para el paciente con una resistencia al tratamiento establecida.(6)

Se considera en diversos artículos esquizofrenia resistente a tratamiento, tras el fracaso de tres antipsicóticos a dosis adecuadas y en tiempos adecuados, igualmente la guía del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez considera el uso de Clozapina

tras haber dado dos antipsicóticos en dosis adecuadas durante 6 semanas cada uno y no mostrar mejoría.(4)

Existen guías para el inicio de Clozapina en pacientes con Esquizofrenia, así como existen escalas donde se puede valorar la respuesta al tratamiento y si ésta teniendo el efecto esperado, las cuales nos ayudan a tener una visión más objetiva de la mejoría del paciente.

Clozapina

La Clozapina fue identificada en 1959, mientras se estudiaban las acciones antidepressivas de los compuestos tricíclicos. En los primeros años 60 se introdujo el haloperidol como neuroléptico. Al mismo tiempo se observó que la Clozapina tenía un comportamiento atípico. Al no mostrar los síntomas extra piramidales del neuroléptico estándar, la Clozapina perdió la atención de los estudios; posteriormente en 1974, 8 pacientes en Finlandia presentaron agranulocitosis y fallecieron, suspendiéndose así ensayos clínicos con dicho medicamento y retirándolo del mercado.

En 1988, se publicaron dos ensayos clínicos que demostraban la eficiencia como tratamiento en pacientes con resistencia al mismo. El uso de Clozapina fue aprobada en 1990 por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, en España fue disponible en 1993.

La esquizofrenia por su característica de ausencia de remisión sintomática total se le considera una enfermedad crónica. Aquellos pacientes que no mejoran con el tratamiento antipsicótico son caracterizados como resistentes, refractarios o no

respondedores. Kane y colaboradores propusieron que la resistencia se definiría como el fracaso en la respuesta a tres antipsicóticos diferentes a dosis altas. Además de la presencia de síntomas positivos de los cuatro incluidos en la Brief Psychiatric Rating Scale, enfermedad moderadamente grave: una puntuación total mayor o igual a 45 en la BPRS y mayor o igual a 4 en la escala de Clinical Global Impression; enfermedad persistente, sin estabilidad en el funcionamiento social, laboral o ambos en los últimos 5 años; refractariedad al tratamiento: al menos 3 periodos de tratamiento con antipsicóticos iguales o mayores a 1gr/ día de clorpromazina durante 6 meses, sin mejoría significativa.

La prevalencia de la esquizofrenia resistente a tratamiento puede observarse en 13% y el 43%. Al menos 25% de los pacientes crónicos son resistentes y la resistencia es menor al inicio de la enfermedad. Los hombres con episodios múltiples responden menos que las mujeres. La enfermedad no tratada por varios años se correlaciona con mayor riesgo de no remisión.

Es el único fármaco indicado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento. Se han demostrado superioridad en el tratamiento tanto en los síntomas positivos como en los negativos de la enfermedad. Así como se ha puesto en manifiesto que la Clozapina tiene un efecto beneficioso en la función cognitiva y en síntomas afectivos.

Tras la implantación de la vigilancia para minimizar los efectos secundarios graves, el riesgo de agranulocitosis y neutropenia oscila entre un 0.38-0.74% y un 1.5-2.9% respectivamente. La agranulocitosis asociada a Clozapina parece ser una reacción

idiosincrásica (tipo B) y no asociada a la dosis utilizada del fármaco. La mayoría de los casos (70-85%) suelen presentarse entre 6-18 semanas tras el inicio del tratamiento, suele revertirse en la mayor parte de los casos si el fármaco se suspende de forma rápida. (6)

La Clozapina es un dibenzodiazepinico tricíclico. Este fue encontrado que tiene un perfil atípico con una incidencia mucho menor de desarrollar aquellos efectos extra piramidales asociados con los antipsicóticos de primera generación tales como el haloperidol. (15)

Iniciar Clozapina con la recolección previa de historia clínica completa, la cual requiere una revisión detallada de él uso previo de antipsicóticos, dosis, efectos secundarios y beneficios. Así como la realización de un documento en donde se expongan los posibles riesgos que se pueden presentar con el uso de Clozapina, tanto para familiares como para el paciente.

Es un agente anti-psicótico atípico cuyo modo de acción se cree que pertenece a su interacción con los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y serotoninérgico. Su eficacia clínica puede depender de las concentraciones de plasma, pero eso responde a una amplia tasa de variabilidad.

Los usos benéficos de Clozapina en varios trastornos ésta siendo investigada, los cuales incluyen psicosis secundaria a uso de terapia dopaminérgica o trastornos psiquiátricos coexistentes en la enfermedad de Parkinson, otros trastornos psicóticos, trastornos afectivos y disinecia, demencia, retraso mental y polidipsia/hiponatremia. Existe un número de reportes que muestran efectos dramáticamente benéficos en

pacientes con trastornos graves de personalidad donde otras opciones de tratamiento han fallado.

La resistencia al tratamiento afecta a una minoría significativa de pacientes con esquizofrenia, con estimado en la literatura de 10 a 20%. Estos son pacientes quienes tienen pocos beneficios con la terapia farmacológica con antipsicóticos: los síntomas positivos y negativos no se resuelven, acompañado con daño en la función social y personal, deterioro cognitivo, depresión, abuso de sustancias y en algunos pacientes, la necesidad de hospitalización crónica.

La prevalencia de la resistencia al tratamiento en la historia oscila entre 10 a 20%, aunque se asume que es mucho mayor de 30%. Aparentemente en respuesta a esta evidencia de subutilización de Clozapina, las guías establecen que la resistencia a tratamiento es ahora definida como la falla a la respuesta de dos fármacos antipsicóticos, al menos uno de clase atípica, administrándose en dosis recomendadas por no menos de 8 semanas cada uno.

Muchos médicos evitan prescribir Clozapina debido a su peligrosidad percibida aun para aquellas indicaciones en donde ésta indicado su uso: resistencia a tratamiento, alto riesgo suicida, incapacidad para tolerar otros medicamentos antipsicóticos debido a efectos secundarios motores incluyendo moderada- grave disinecia tardía. Aunque las estimaciones conservadoras de los porcentajes de pacientes con esquizofrenia que son resistentes al tratamiento (~ 30%) y que han sobrevivido a un intento serio de suicidio (~ 10%) sugieren que al menos el 35-40% deben ser tratados con Clozapina, los últimos datos disponibles en los EE.UU. (2008). (17)

Dado que la Clozapina no causa catalepsia es incorrecto llamarlo un antipsicóticos. La Clozapina es el tratamiento recomendado para la esquizofrenia resistente a tratamiento por el proyecto del algoritmo médico de Texas, I algoritmo internacional de psicofarmacología y el equipo de investigación de resultados de los pacientes con esquizofrenia. Existe un pequeño desacuerdo de que la Clozapina es el tratamiento de elección una vez que el paciente con esquizofrenia ha fallado con dos ensayos de adecuada duración y dosis de otros antipsicóticos. Cerca de 10% de pacientes con primer episodio llenan esta definición después de un año de tratamiento, mientras que otro 20% lo hace después de años de respuesta adecuada a otros antipsicóticos.

Otros beneficios de la Clozapina que tienen que considerarse al evaluar su riesgo beneficio para pacientes específicos incluyen: reducción de riesgo de suicidio, mejoría en algunos dominios de la cognición y psicosis inducida por bloqueadores L-dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson sin empeorar los síntomas motores.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con esquizofrenia cumplen el criterio de persistencia de síntomas positivos o al menos severidad moderada después de dos o más pruebas con otros antipsicóticos típicos o atípicos. No existe evidencia de que estos porcentajes han disminuido desde la sustitución de antipsicóticos típicos por atípicos como primera línea de tratamiento, como estas dos clases de medicamentos son iguales en eficacia en el tratamiento de síntomas positivos en pacientes no resistentes y en dosis ordinarias, los atípicos no son mejores que los típicos en pacientes con resistencia. No todos los pacientes con resultados pobres tienen

síntomas positivos graves, y aquellos que no lo hacen no tienen la misma probabilidad de tener una respuesta superior a la Clozapina como los que lo hacen.

Mientras Clozapina puede ser más efectiva que otros tratamientos para los síntomas negativos, especialmente cuando estos síntomas son secundarios de los síntomas positivos y estos síntomas positivos responden a Clozapina.

La dosis del tratamiento con Clozapina en pacientes con resistencia es usualmente entre 300-600mg/día. Tanto bajas como dosis más altas pueden ser suficientes o necesarias para alcanzar la eficacia y tolerancia. Los pacientes generalmente responden a dosis de 150-400mg/día. Lo cual correspondería a dosis de Risperidona 4-6mg, olanzapina 10-20mg/día. En seis meses, tanto dosis altas de Clozapina y olanzapina mejoraron las múltiples medidas de psicopatología sin encontrar una diferencia significativa entre ellos, pero la mejoría en la escala de Funcionalidad Global fue significativamente mayor con Clozapina.

Existe evidencia considerable que la mejoría en síntomas positivos con Clozapina para pacientes individuales requieren un seguimiento de 6 meses de tratamiento, y que algunos pacientes no muestran avances durante los primeros tres meses de tratamiento.

La mejoría en los síntomas positivos y negativos, psicopatología general, cognición, suicidabilidad/humor, y pocos síntomas extra piramidales contribuyen a que la Clozapina tenga ventajas amplias. La Clozapina ha mostrado seguramente mejoría en algunos de los campos de la cognición en esquizofrenia. Estos incluyen la fluencia verbal, la memoria declarativa, la atención, y el aceleramiento en funciones mentales.

En este artículo encontraron que la fluencia verbal mejora en 25% de los pacientes tratados con Clozapina y esta mejoría no se observa en pacientes tratados con antipsicóticos típicos.

La Clozapina puede facilitar el mejoramiento en la función social de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, particularmente cuando es combinada con el apoyo apropiado por parte de los médicos quienes pueden facilitar la búsqueda y mantenimiento de empleos o el regresar a la escuela.

La optimización del tratamiento antipsicótico debe siempre estar en continuo dialogo entre el paciente y el psiquiatra con la finalidad de identificar las necesidades del paciente con respecto al tratamiento y la actitud a varios efectos secundarios. El psiquiatra debe de estar seguro de que el paciente es consciente de que existen factores que pueden empeorar su psicosis tal como el uso comórbido de sustancias o el estrés psicosocial. Mejorar en el estado psicosocial del paciente, intervención al soporte familiar, tratar las habilidades sociales y la terapia cognitivo conductual pueden ser efectivas en pacientes con síntomas resistentes al tratamiento.

La Clozapina tiene afinidad a diferentes receptores, esto puede así provocar un amplio rango de efectos secundarios, tales como taquicardia sinusal, hipotensión ortostática, enuresis nocturna, hiperventilación, y sedación grave. Además la Clozapina se ha asociado con efectos secundarios potencialmente mortales, tales como agranulocitosis, cardiomiopatía, miocarditis, neumonía por aspiración secundario a sialorrea, leucemia mieloide aguda, así como morbilidad con aumento de peso y complicaciones metabólicas.

La tasa de respuesta a Clozapina es acerca de 50%, sin tener en consideración la falta de respuesta o la respuesta parcial a otros tratamientos. La Clozapina posee propiedades anti suicidas y anti agresividad. A pesar de las amplias tasas de efectos secundarios y complicaciones, la Clozapina continúa siendo el estándar de oro para pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento.

La Clozapina tiene licencia para el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. La dosis recomendada es hasta 900mg/día. Los pacientes elegidos para el tratamiento son psicóticos que tienen una respuesta sub óptima a al menos dos fármacos antipsicóticos. El tratamiento con Clozapina ésta asociado con un 0.7% de riesgo para agranulocitosis, por lo cual el conteo de células blanco y/o conteo de neutrófilos totales están indicados semanalmente durante las primeras 18 semanas del tratamiento y posteriormente semanalmente.

La dosis de Clozapina y la respuesta clínica están pobremente asociadas principalmente porque la Clozapina ésta asociada con gran variación interindividual en los niveles de concentración de dosis-plasma. Debido al metabolismo complejo de la Clozapina y sus metabolitos las concentraciones plasmáticas están influenciadas por el tabaquismo, el género, la edad y la administración concomitante de otros medicamentos.

No se han establecidos intervalos terapéuticos claros para la Clozapina, pero varios estudios han identificado un umbral para los niveles terapéuticos en plasma. Los niveles varían, pero la mayoría de los estudios indican un umbral de 350-420ng/ml, mientras que dosis más bajas se han sugerido 250ng/ml, en casos en donde la dosis

diaria fue dividida en 2 o más tomas. Concentraciones de Clozapina arriba de 350ng/ml se han asociado con un riesgo incrementado para anormalidades EEG y convulsiones, y el doble de efectos secundarios en comparación con dosis más bajas. El mioclono inducido por Clozapina debería ser considerado como una señal de alarma que incrementa el riesgo de convulsiones. En los pacientes quienes tienen su ingesta de Clozapina en varias dosis durante el día se encontró que los niveles séricos disminuyen en una cuarta parte en comparación con aquellos que se administra en dosis única.

En psiquiatría la eficacia es medida con base a escalas psicométricas, tales como la escala sindromática de síntomas positivos y negativos y escala de depresión Hamilton. Algunos efectos secundarios pueden ser observados como síntomas relacionados de la enfermedad.

La Clozapina está permitida en dosis arriba de 900mg/día, con un promedio de dosis de 300mg/día para mujeres y 400mg/día para hombres. Algunos pacientes especialmente hombres jóvenes fumadores, pueden necesitar dosis más altas de 900mg/día para alcanzar la concentración plasmática superior al valor de umbral antes mencionado. Con la finalidad de reducir el número diario de tabletas ingeridas una dosis baja de fluvoxamina o fluoxetina puede agregarse. (4)(8)

Una evaluación cuidadosa de los casos que no responden a Clozapina debe ser realizada posteriormente de 12 o más semanas con dosis suficientes, solo o con combinación de otros fármacos. Si están presentes síntomas secundarios sin mostrar adecuada respuesta con el fármaco el tratamiento debe ser suspendido.

Estudios de pacientes quienes tuvieron respuesta terapéutica inadecuada a los medicamentos neurolépticos convencionales han demostrado con Clozapina más efectividad que el tratamiento con otro neuroléptico convencional. Se sugiere que la Clozapina puede ser superior a otros antipsicóticos atípicos controlando síntomas que no han respondido a los medicamentos convencionales en pacientes con esquizofrenia crónica. No se conoce si en los estudios múltiples se involucran algunos o todos los nuevos antipsicóticos atípicos que deberían ser tomados antes del tratamiento con Clozapina.

En este estudio se incluyen pacientes entre 18 y 65 con diagnóstico de esquizofrenia. A los cuales se siguió por 12 meses para ver la adherencia al tratamiento entre estos medicamentos comparados con Clozapina. Encontrando que la mayoría de los pacientes suspende el tratamiento por falta de respuesta al mismo. Encontrando a Clozapina superior a la respuesta evaluada con escalas (PANNS y CGI), no se encontró relación entre la suspensión del tratamiento y el tiempo transcurrido del mismo. Los pacientes asignados a Clozapina tuvieron una mayor reducción en la escala de impresión clínica global para su gravedad en 3 meses comparado con los asignados a Quetiapina y olanzapina. A pesar de las ventajas terapéuticas de Clozapina, ha sido suspendida por pacientes debido a los particulares efectos secundarios que puede causar.

¿Si la Clozapina es superior en el tratamiento de esquizofrenia resistente a tratamiento, podría ser usado antes o más aun como medicamento de primera línea?

En ausencia de monitoreo regular la Clozapina es un medicamento hematológicamente inseguro. Sin embargo debido a que la neutropenia causada por Clozapina es rápidamente reversible con la suspensión del medicamento, ¿es posible que la Clozapina pueda ser segura, aún más segura que los antipsicóticos atípicos? Dos importantes estudios por Munro y colaboradores y Walker y colaboradores han examinado la eficacia de los casos registrados Clozapina.

En el estudio realizado por Munro encontraron que el pico se aumenta para presentar neutropenia en 1.27% entre las semanas 6-18, con un riesgo acumulado de 2.7%. Con lo que concluye que el uso de servicio de monitoreo mantiene el riesgo hematológico asociado con el uso de Clozapina entre límites aceptables.

Walker y colaboradores en una revisión de 5 años de casos registrados reveló únicamente 12 muertes por agranulocitosis en 99 502 pacientes expuestos a Clozapina. Esto comparado con una expectativa de muerte de 149 en los pacientes que no usan Clozapina.

Existen diversas opiniones que sugieren que el tiempo que se toma para alcanzar la remisión óptima inducida con tratamiento de esquizofrenia esta correlacionada negativamente con el pronóstico. Sin embargo no es un fenómeno universalmente aceptado. El periodo crucial de las psicosis no tratadas ha sido estimado en 1 a 3 años y varios estudios han reportado direcciones diferentes sobre si las tasas de remisión son superiores o las tasas de respuesta al fármaco mejoran o de hecho ambas con un periodo corto de la psicosis sin tratar.

Perkins y colaboradores encontraron que la duración de tiempo antes de iniciar el tratamiento estuvo asociado con la gravedad de los síntomas negativos pero no de los síntomas positivos.

En las guías de la APA para la evaluación cuidadosa con Clozapina de adecuación y duración de tratamiento se recomienda el tratamiento farmacológico con fármacos no Clozapina durante 4-6 semanas, pero en casos individuales puede requerirse una duración de hasta 6 meses. La Clozapina debería entonces ser considerada en pacientes que o hayan respondido a dos manejos de medicación.(7)

Se considera resistencia al tratamiento cuando los síntomas de un paciente con esquizofrenia dejan de responder al tratamiento farmacológico usual. Esos síntomas por lo general son clasificados como positivos y negativos. Los primeros son las experiencias extrañas, como las alteraciones de la percepción (alucinaciones) e ideas fijas, falsas, irracionales ("decepciones delirios"). Los negativos son la falta de actividades mentales corrientes, como los pensamientos y la motivación.

La Clozapina es claramente superior a los neurolépticos convencionales para evitar o retrasar las recaídas psicóticas y obtener una mejoría clínica, aunque su efecto para prevenir las recaídas no se advierte en los ensayos de a largo plazo ni entre los pacientes resistentes a los tratamientos.

De cada 100 personas con esquizofrenia resistente a los tratamientos con antipsicóticos característicos, 20 puede experimentar una mejoría clínica cuando cambien por Clozapina, ya que tiene un efecto igual o mayor que aquéllos en la prevención de las recaídas o el abandono del tratamiento en este grupo de personas.

La Clozapina puede ser el tratamiento más eficaz para personas con esquizofrenia resistente a los tratamientos.

METODO

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez de acuerdo a las estadísticas que se tienen hay un total de 1086 pacientes egresados con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide, 344 con Esquizofrenia Indiferenciada y 36 con Esquizofrenia Hebefrénica dando un total de egresos de 1466 siendo así el 38.35% de la población total en un año egresada en esta institución y por lo cual se muestra la importancia de realizar este tipo de estudio.

Este tema es importante ya que de 1996 a 2000 por esta causa 34 813 personas en México demandaron atención, con una clara tendencia al incremento de casos anuales de 54 % ($p < 0.001$); en 2000 se tuvo un riesgo de padecer esquizofrenia 1.54 veces en relación con 1996.

El paciente psicótico tiene derecho al mejor medicamento que exista en el momento, por lo que se debe garantizar que nuestros pacientes tengan acceso a todos ellos, con el único requisito de definir claramente los criterios clínicos para su utilización, pues tienen sus indicaciones precisas, debiéndose considerar tanto los objetivos del tratamiento como los efectos indeseables ya conocidos para su elección.

Es importante realizar este estudio ya que se podrá observar si es que se siguen las guías establecidas para el inicio del tratamiento con Clozapina, conocer cuántos antipsicóticos se prueban en el paciente antes de pensar en el inicio de Clozapina.

Se puede estimar que ayudará a los pacientes con esquizofrenia, así como al personal de salud que dan tratamiento a este tipo de pacientes. Se puede realizar ya que solo se revisará la información de los expedientes.

Planteamiento del problema

¿En los pacientes hospitalizados en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que se encuentran bajo tratamiento con Clozapina cuales fueron los tratamientos previos a esta?

Del 10 al 30% de los pacientes esquizofrénicos tratados no responden a los manejos convencionales, y otro 30% responde parcialmente, al tratamiento, con presencia de leves síntomas residuales. Solo el 11% de los pacientes que se detectan con resistencia al tratamiento se les inicia tratamiento con Clozapina, por sus riesgos secundarios de los cuales la agranulocitosis es el más grave y el cual se ha estudiado y descrito mayormente.

Pregunta de investigación

¿Cuáles fueron los tratamientos previos en los pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que se encuentran bajo tratamiento con Clozapina?

Objetivos e hipótesis

Objetivo general

- Describir los manejos previos al uso de Clozapina en pacientes con esquizofrenia de Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Objetivos específicos

- Conocer cuántos psicofármacos se utilizan en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez antes del inicio de Clozapina en pacientes con Esquizofrenia hospitalizados.
- Registrar cuáles son las dosis máximas utilizadas con cada psicofármaco.
- Cuantificar el tiempo de uso de cada psicofármaco.
- Cuantificar el tiempo total transcurrido hasta que se inicia tratamiento con Clozapina.

Hipótesis

Al ser solo un modelo descriptivo, no requiere hipótesis, ya que solo se va a describir una población específica.

MUESTRA

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
TIPO DE ANTIPSICÓTICO	Fármaco que comúnmente, aunque no exclusivamente, se usa para el tratamiento de las psicosis	Cualitativa nominal
NÚMERO DE ANTIPSICÓTICOS EMPLEADOS	Total de antipsicóticos empleados antes de inicio de Clozapina	Cuantitativa ordinaria discreta.
DOSIS DE ANTIPSICÓTICOS	Dosis total en el día de uso de un psicofármaco.	Cuantitativa ordinaria continua.

TIEMPO DE USO DE PSICOFÁRMACOS DIFERENTES A CLOZAPINA	Tiempo total de uso de psicofármaco, diferente a Clozapina	Cuantitativa ordinaria continua.
USO DE CLOZAPINA	Uso de Clozapina como tratamiento.	Cualitativa nominal dicotómica
DOSIS DE CLOZAPINA AL EGRESO	Dosis total día de Clozapina al egreso	Cuantitativa Ordinaria continúa.

En el periodo de Enero a Diciembre del 2013 hubo 1936 ingresos de primera vez, de los cuales se revisó los expedientes de pacientes de ambos sexos que a su egreso se haya codificado el diagnóstico de Esquizofrenia en cualquiera de sus tipos y que hayan recibido tratamiento con Clozapina durante su estancia intrahospitalaria.

Universo: Expedientes de pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

Población de estudio: Expedientes de pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez con diagnóstico de Esquizofrenia que hayan recibido Clozapina como tratamiento.

Periodo de estudio: De Octubre 2014 a Julio 2015.

Muestra: por cuota en tiempo. A conveniencia.

A partir de los siguientes criterios:

Inclusión:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia de cualquier tipo que hayan tenido tratamiento con Clozapina.

Expedientes de pacientes con edad menor a 60 años.

Expedientes de ambos sexos con diagnóstico de Esquizofrenia.

Exclusión:

Expedientes que no incluyan el diagnóstico de Esquizofrenia.

Expedientes de pacientes que no hayan sido hospitalizados.

Expedientes de pacientes con edad menor a 60 años.

Criterios de eliminación:

Expedientes ilegibles.

Expedientes incompletos.

Expediente depurado.

Tipo de estudio

Transversal, observacional y descriptivo.

MUESTREO

Se diseñó una cedula de recolección de datos en donde se recabó la información obtenida de los expedientes clínicos del hospital de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia. Los cuales se obtendrán de la lista de suministro de medicamento de la jefatura de división médica. .

INSTRUMENTO: Cédula de colección de datos, en donde se incluirán los siguientes:

Nombre del paciente, expediente clínico, edad, sexo, diagnóstico de acuerdo a la CIE10, tipo de antipsicóticos utilizados durante su internamiento, dosis de antipsicóticos utilizados, tiempo de duración de cada uno de ellos;

**Visualizar formato en Anexos.*

PROCEDIMIENTO: se buscó a todos los expedientes con tratamiento con Clozapina que se encuentren en la relación de solicitud de medicamentos que tienen diagnóstico de Esquizofrenia.

Durante la revisión se seleccionó los expedientes que sirvan para el dicho estudio, y se llenó la cédula de recolección de datos.

Para el análisis de datos se utilizó el Programa SPSS versión 20 con el que se calculará tanto la estadística descriptiva como las correlaciones, además de calcularse diferencia estadística de grupos por antipsicótico.

CONSIDERACIONES ETICAS

- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-004-SSA3-2012, DEL EXPEDIENTE CLINICO

5.4 Los expedientes clínicos son propiedad de la institución o del prestador de servicios médicos que los genera, cuando éste, no dependa de una institución.

En caso de instituciones del sector público, además de lo establecido en esta norma, se observaron las disposiciones que en la materia estén vigentes. Sin perjuicio de lo anterior, el paciente en tanto aportante de la información y

beneficiario de la atención médica, tiene derechos de titularidad sobre la información para la protección de su salud, así como para la protección de la confidencialidad de sus datos, en los términos de esta norma y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Por lo anterior, por tratarse de documentos elaborados en interés y beneficio del paciente, deberán ser Conservados por un periodo mínimo de 5 años, contados a partir de la fecha del último acto médico.

- LEY GENERAL DE SALUD MEXICANA **TITULO QUINTO** Investigación para la Salud **CAPITULO UNICO**
- Artículo 98. En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: I. Un Comité de Investigación; II. En el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación, que cumpla con lo establecido en el artículo 41 Bis de la presente Ley, y III. Un Comité de Bioseguridad, encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base en las disposiciones jurídicas aplicables. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario.

- Esta investigación se llevó a cabo cuando se obtenga la autorización del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realiza la investigación; la aprobación del proyecto por parte del Comité de ética en Investigación de la institución.
- No se requiere el consentimiento informado del paciente para la revisión de expediente Clínico, pero si se requirió la autorización del jefe de servicio de archivo para la revisión de expedientes.
- No existió conflicto de intereses.
- El presente estudio sirvió para unificar, los criterios en cuanto al inicio del manejo de pacientes con Clozapina, y así beneficiar al paciente en disminución de recaídas.

ANÁLISIS Y RESULTADOS

Se incluyó un total de 50 expedientes clínicos con diagnóstico de Esquizofrenia en cualquiera de sus tipos, de los cuales todos cumplieron criterios para diagnóstico de Esquizofrenia, 14 mujeres y 36 hombres entre los 18 y 60 años, la prevalencia de edades fue entre el grupo de 21 a 30 años para sexo masculino y de 31 a 40 años para el sexo femenino. (Tabla 1)

TABLA 1.0 Total de la muestra y variables incluidas en el estudio.

Tipo de tratamiento	Total de pacientes	Edades de inclusión	Diagnósticos por sexo
Antipsicótico típico	36 hombres	De 18 a 60 años	F20.0 35paciente F20.3 1paciente
Antipsicótico atípico	14 mujeres	De 18 a 60 años	F20.0 14pacientes
Combinación de ambos antipsicóticos.			

Del total del grupo, 49 expedientes (98%) tuvieron el diagnostico de esquizofrenia paranoide y un expediente tuvo el diagnostico de esquizofrenia indiferenciada (2%), el cual fue de sexo masculino. (Tabla 2)

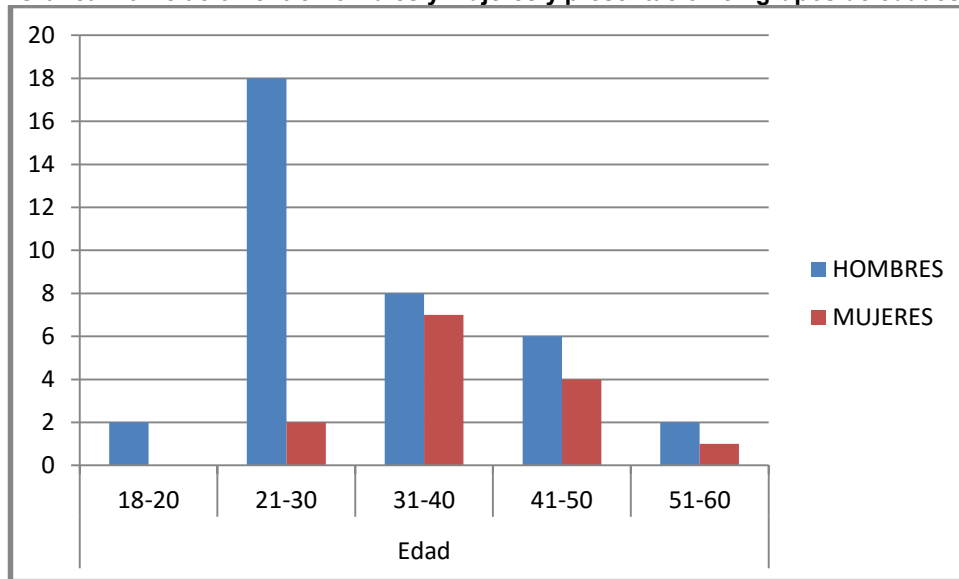
Tabla 2.0 Tipo de esquizofrenia, diferencia entre sexos.

DIAGNOSTICO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
Esquizofrenia paranoide F20.0	14 28%	35 70%	49 98%
Esquizofrenia indiferenciada F20.3	0 0%	1 2%	1 2%
TOTAL	14	36	50

	28%	72%	100%
--	-----	-----	------

La muestra mostró un total de hombres y mujeres de entre 18 y 60 años, en donde se observó la frecuencia de casos entre la población masculino fue de 21 a 30 años, y en la población femenina de 31 a 40 años de edad. (Grafica1)

Grafica 1.0 Relación entre hombres y mujeres y presentación en grupos de edades.



En la siguiente tabla se muestra la distribución por sexo, y grupos de edades en números totales y porcentajes de la muestra. (Tabla 2)

Tabla 3.0 Relación entre edad y sexo.

Grupo de edad	Femenino	Masculino	Total
18-20 años	0 0%	2 4%	2 4%
21-30 años	2 4%	17 34%	19 38%
31-40 años	7	9	16

	14%	18%	32%
41-50 años	4 8%	6 12%	10 20%
51-60 años	1 2%	2 4%	3 6%
Total	14 28%	36 72%	50 100%

Se formaron 15 grupos, para describir la combinación con los antipsicóticos típicos y atípicos, previos al inicio de Clozapina. Los cuales se describen a continuación, mostrando algunos grupos heterogéneos en su presentación.

Del total de la muestra se observó que el Grupo que incluye 3 antipsicóticos atípicos y un típico, fue el que se utiliza con mayor frecuencia con un 18% del total, en segundo lugar quedaron los Grupos que incluyen 2 antipsicóticos atípicos, y el grupo que incluye 1 antipsicótico típico y 2 atípicos, ambos con 16%.^(Tabla 4)

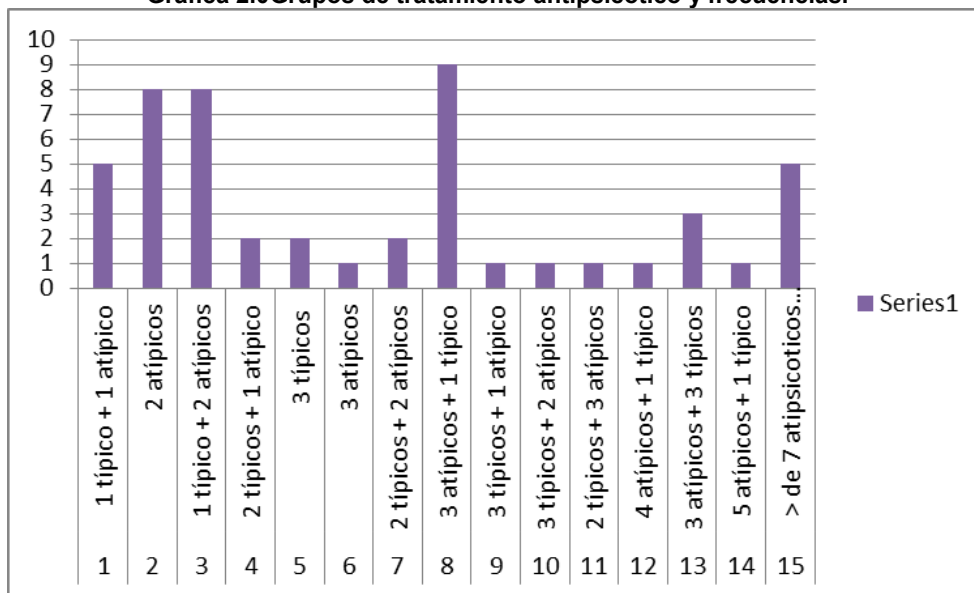
Tabla 4.0 Descripción de grupos por combinación de antipsicóticos, y frecuencia de uso, previo al inicio de Clozapina.

GRUPO	ANTIPSIKÓTICOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	1 típico + 1 atípico	5	10%
2	2 atípicos	8	16%
3	1 típico + 2 atípicos	8	16%
4	2 típicos + 1 atípico	2	4%
5	3 típicos	2	4%
6	3 atípicos	1	2%
7	2 típicos + 2 atípicos	2	4%
8	3 atípicos + 1 típico	9	18%

9	3 típicos + 1 atípico	1	2%
10	3 típicos + 2 atípicos	1	2%
11	2 típicos + 3 atípicos	1	2%
12	4 atípicos + 1 típico	1	2%
13	3 atípicos + 3 típicos	3	6%
14	5 atípicos + 1 típico	1	2%
15	> de 7 antipsicóticos (atípicos y típicos)	5	10%
TOTAL:		50	100%

En el sexo masculino la combinación de 3 antipsicóticos atípicos y un típico obtuvo el mayor porcentaje con 16% y en el sexo femenino el grupo que incluía 2 antipsicóticos atípicos obtuvo un 8%. En total de la muestra se observó que la combinación de antipsicóticos más utilizada fue el que se codificó como grupo 8 el cual incluía 3 antipsicóticos atípicos y un antipsicótico típico. (Grafica 2)

Grafica 2.0 Grupos de tratamiento antipsicótico y frecuencias.



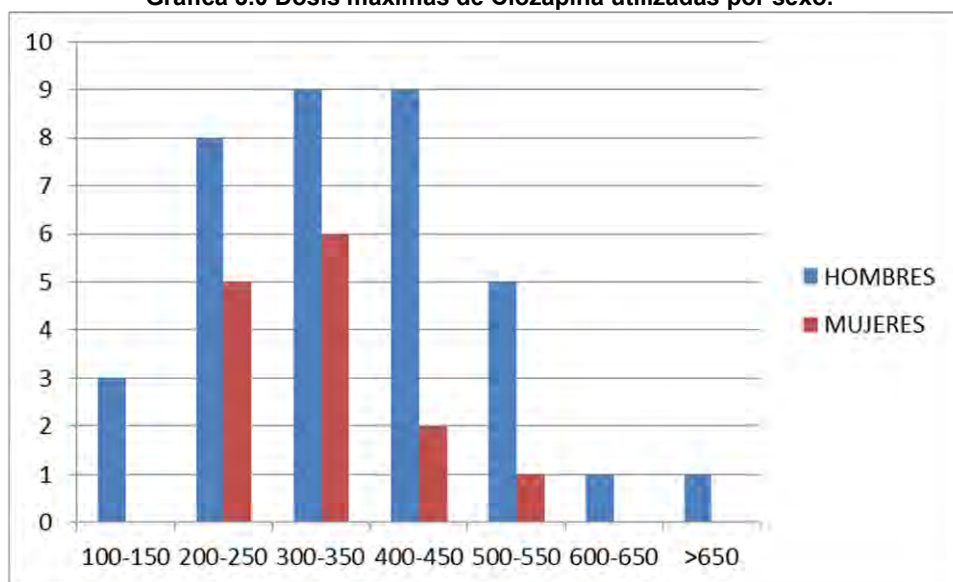
La dosis máxima utilizada fue de 300 a 350mg con un 30% total de la muestra, esto se observó en 15 pacientes. (Tabla5)

Tabla 5.0 Frecuencia de dosis máximas de Clozapina utilizadas como tratamiento.

DOSIS MAXIMA DE CLOZAPINA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
100-150mg	3	6%
200-250mg	14	28%
300-350mg	15	30%
400-450mg	10	20%
500-550mg	6	12%
600-650mg	1	2%
Más de 600mg	1	2%
TOTAL:	50	100%

Las dosis máximas de Clozapina más frecuentes se presentan en la Tabla 5.0. De la muestra total, la dosis más utilizada fue la de 300 a 350mg, con 15 pacientes (6 mujeres y 9 hombres), seguida de la dosis de 200 a 250mg, con 14 pacientes (7 mujeres y 9 hombres). (Grafico 3)

Grafica 3.0 Dosis máximas de Clozapina utilizadas por sexo.



Como las causas más comunes para el inicio de Clozapina se encuentran: en primer lugar con 13 pacientes (13%), la presencia de ideas delirantes; en segundo lugar, la combinación de ideas delirantes y alucinaciones auditivas en 11 pacientes (22%).

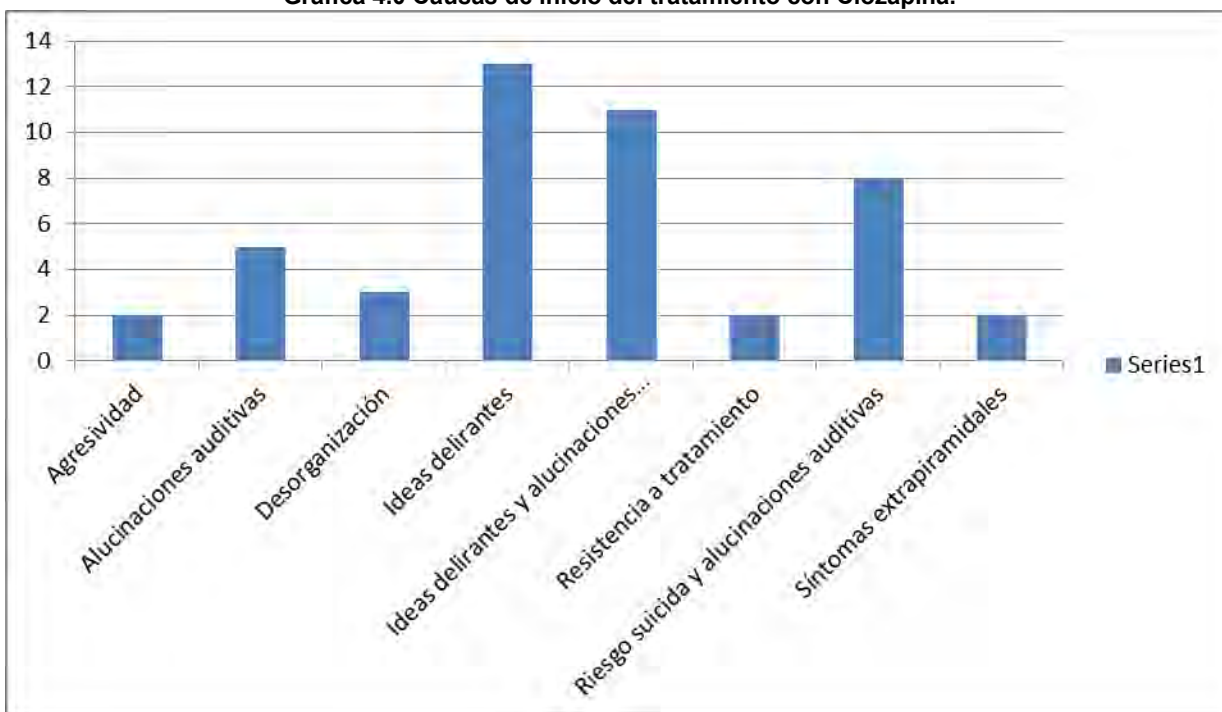
No se encontró diferencia entre ambos sexos con respecto a la causa de inicio de Clozapina. (Tabla 6)

Tabla 6.0 Frecuencia y porcentajes de las causas de inicio de Clozapina como tratamiento.

CAUSA DE INICIO DE CLOZAPINA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Agresividad	2	4%
Alucinaciones auditivas	5	10%
Desorganización	3	6%
Discinecia tardía	1	2%
Ideas delirantes	13	26%
Ideas delirantes y alucinaciones auditivas	11	22%
Ideas delirantes y autoagresiones	1	2%
Ideas delirantes, síntomas catatónicos	1	2%
Ideas homicidas	1	2%
Resistencia a tratamiento	2	4%
Riesgo suicida y alucinaciones auditivas	8	16%
Síntomas extra piramidales	2	4%
Total	50	100%

Se observó relación entre sexos y la dosis más utilizada con el motivo de inicio de tratamiento con Clozapina. (Grafica 4)

Grafica 4.0 Causas de inicio del tratamiento con Clozapina.



Los antipsicóticos de mayor uso, en tiempo y en frecuencia, se separaron en antipsicóticos típicos y atípicos, así como se observó en cada grupo de tratamiento el antipsicótico usado con mayor duración a lo largo de la enfermedad del paciente.

Se encontró que el antipsicótico típico más utilizado fue el Haloperidol (29 pacientes: 22 hombres y 7 mujeres); y el antipsicótico atípico con uso más frecuente fue la Risperidona, encontrando 42 pacientes (29 hombres y 13 mujeres). (Tabla 7)

Tabla 7.0 Frecuencia de antipsicótico típico utilizado por mayor tiempo.

ANTIPICÓTICO TÍPICO CON MAYOR DURACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Amisulpride	2	4%
Decanoato de Haloperidol	1	2%
Haloperidol	20	40%
Perfenazina	3	6%
Pipotiazina	2	4%

Sulpiride	2	4%
Tioridazina	1	2%
Trifluoperazina	11	22%
Total	50	100%

Se observó que a 3 de los pacientes que se les inició Clozapina no utilizaron antipsicótico atípico y 8 a pacientes se les inició Clozapina sin dar antipsicótico típico.

(Tabla 8)

Tabla 8.0 Frecuencia de antipsicótico atípico utilizado por mayor tiempo.

ANTIPSIKÓTICO ATÍPICO DE MAYOR DURACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Olanzapina	9	18%
Olanzapina-Quetiapina-Risperidona	1	2%
Olanzapina-Risperidona	2	4%
Quetiapina	3	6%
Risperidona	29	58%
Risperidona-Quetiapina	1	2%
Sertindol	1	2%
Ziprasidona	1	2%
Total	50	100%

Se observó una relación entre la dosis de Clozapina utilizada y el motivo de inicio de tratamiento, encontrando que no hay una relación específica entre estas, pero observando una frecuencia en ideas delirantes y alucinaciones auditivas persistentes como motivo de inicio así como la dosis que se utilizan en este caso fue de 300 a 350mg, dosis que también mostró ser la dosis máxima utilizada. (Tabla9)

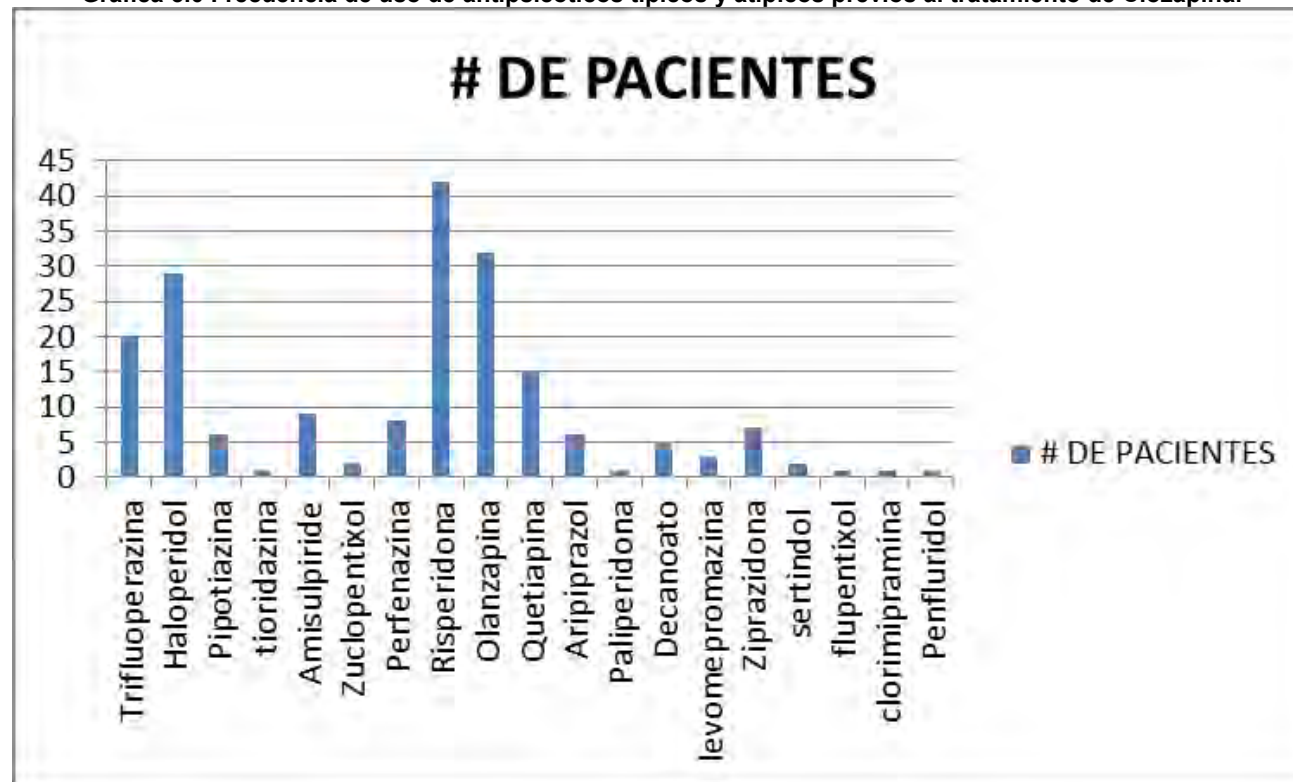
Tabla 9.0 Motivo de inicio de tratamiento con Clozapina y dosis utilizadas.

	Agresividad	Alucinaciones auditivas	Desorganización	Discinemia tardía	Ideas delirantes (ID)	ID y alucinaciones auditivas	ID y auto agresiones	ID, síntomas catatónicos	Ideas homicidas	Resistencia a tratamiento	Riesgo suicida y alucinaciones auditivas	Síntomas extra piramidales
100-150 mg	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	1 2.0%
200-250 mg	0 0.0%	1 2.0%	1 2.0%	0 0.0%	3 6.0%	2 4.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	5 10.0%	1 2.0%
300-350 mg	1 2.0%	2 4.0%	1 2.0%	1 2.0%	5 10.0%	3 6.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%
400-450 mg	1 2.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	3 6.0%	3 6.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%
500-550 mg	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	2 4.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%
600-650 mg	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
>650 mg	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 2.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
TOT	2	5	3	1	13	11	1	1	1	2	8	2
AL:	4.0%	10.0%	6.0%	2.0%	26.0%	22.0%	2.0%	2.0%	2.0%	4.0%	16.0%	4.0%

Se muestra un total de 19 antipsicóticos tanto atípicos y típicos, como opción de tratamiento de primera y segunda línea antes del inicio de manejo con Clozapina. De estos 19 antipsicóticos que se utilizaron en el Hospital psiquiátrico Fray Bernardino se observó que el mayor antipsicótico utilizado fue Risperidona siendo este el atípico mayormente utilizado.

(Grafico5)

Grafica 5.0 Frecuencia de uso de antipsicóticos típicos y atípicos previos al tratamiento de Clozapina.



DISCUSIÓN

En este estudio se observó como lo describió Nielsen y Damkier en 2011 que la prevalencia de edad en el sexo masculino ésta dentro del grupo de edad de 21 a 30 años y en el sexo femenino de 31 a 40 años, siendo pacientes que cuentan con un promedio de 8 años de haber iniciado con la enfermedad.

La Clozapina posee propiedades anti suicidas y anti agresividad, sin embargo en este estudio se encontró que la indicación de iniciar Clozapina por riesgo suicida fue de un 16% en una muestra de 50 pacientes, y el inicio de Clozapina por agresividad fue de un 4%.

La disquinesia tardía se presenta con mayor frecuencia en los pacientes geriátricos. En este estudio se encontró solo un caso de disquinesia tardía y fue en un paciente entre 41 a 50 años, así como dos pacientes masculinos con síntomas extra piramidales. Sin embargo dichos diagnósticos fueron hechos únicamente con la clínica, ya que no se encontró la presencia de escalas que muestren la presencia y/o gravedad de dichos efectos secundarios de los antipsicóticos.

Kane y cols.en 1998 describieron los criterios que se requieren para hablar de resistencia a tratamiento. La Clozapina es el tratamiento recomendado para la esquizofrenia resistente a tratamiento por el proyecto del algoritmo médico de Texas, el algoritmo internacional de psicofarmacología y el equipo de investigación de resultados de los pacientes con esquizofrenia. En este estudio se encontró que solo 2 pacientes

cumplen con el algoritmo de Texas, siendo solo un 4% de la muestra. Sin encontrar en los expedientes escalas que justifiquen el diagnóstico de resistencia a tratamiento ni por severidad de síntomas, ni por persistencia de los mismos, únicamente por la clínica y la descripción en el examen mental.

El estudio muestra que el tratamiento previo a Clozapina que más se utilizó en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino fue la combinación de 3 antipsicóticos atípicos más un típico (18%), 2 atípicos (16%), y la combinación de 2 atípicos y un típico (16%). Así como se encontró que el antipsicótico atípico más utilizado es la risperidona en un 58% y el antipsicótico típico es el haloperidol con un 40%.

Nielsen y cols. refieren que la Clozapina está permitida en dosis arriba de 900mg/día, con un promedio de dosis de 300mg/día para mujeres y 400mg/día para hombres, concordando lo encontrado en este estudio, ya que la dosis máxima utilizada en mujeres fue entre 300 a 350mg y en hombres fue entre 300 a 450mg. Y en este estudio la dosis máxima utilizada se encontró que fue de 300-350mg siendo el 30% del total de la muestra.

Perkins y colaboradores encontraron que la duración de tiempo antes de iniciar el tratamiento estuvo asociada con la gravedad de los síntomas negativos pero no de los síntomas positivos. Este dato no pudo ser observado en este estudio, ya que no se indagó por separado el tiempo transcurrido de síntomas negativos y positivos, sino un total de tiempo de enfermedad. Así como no se justifica por medio de PANSS o la escala para la evaluación de los síntomas negativos.

CONCLUSIONES

Se encontró una adecuada correlación respecto a estudios previos en la distribución por género y por edades en la esquizofrenia, siendo de mayor frecuencia en hombres y edades menores que en las mujeres.

En cuanto a la prevalencia de tipo de esquizofrenia se observa que el diagnóstico de esquizofrenia paranoide se codifica en la mayoría de los casos, encontrando un único paciente con diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada, sin embargo se encontró que al menos a dos pacientes se les inicio Clozapina por conductas desorganizadas, y síntomas catatónicos lo cual pudiera excluir el diagnostico de esquizofrenia paranoide.

Se encontró correlación de las dosis utilizadas de Clozapina tanto en hombres como en mujeres, así como en la literatura se menciona el uso de coadyuvantes para potencializar las concentraciones de Clozapina en sangre así como con la finalidad de reducir el número diario de tabletas ingeridas se inician dosis baja de inhibidores de la recaptura de serotonina u otros fármacos, se observó que el más utilizado en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino fue la fluoxetina y este fármaco generalmente se inicia con dosis de 200-250mg de Clozapina o menores.

Se observó que el criterio de tiempo no es el utilizado para el inicio de Clozapina, si no la persistencia de síntomas negativos, alucinaciones e ideas delirantes. Así como se

pudo observar que los tiempos no fueron mínimos o se extendieron más de lo recomendado.

El antipsicótico típico más utilizado previamente al uso de Clozapina fue el haloperidol, de forma intramuscular por negativismo a medicamentos que presenta el paciente en forma aguda.

Así como se encontró que el antipsicótico atípico de mayor uso previamente al manejo de Clozapina fue la risperidona.

El tratamiento previo a Clozapina que más se administró en este estudio fue la combinación de 3 antipsicóticos atípicos más un típico, 2 atípicos, y la combinación de 2 atípicos y un típico. Con lo cual concluimos que a pesar de que existen guías para el inicio del tratamiento con Clozapina; así como el Algoritmo de Texas, no se han logrado reproducir de manera precisa y apegarse a dichos criterios en nuestra población hospitalaria.

Por otro lado los tratamientos farmacológicos utilizados tanto típicos como atípicos, no cumplían con las dosis y tiempos terapéuticos.

La resistencia a tratamiento tendrá que ser evaluada con respecto a los criterios descritos y no únicamente a la observación clínica por la persistencia de síntomas positivos. La utilización de escalas nos permite estandarizar el inicio de tratamiento con

Clozapina y habrá que realizarse de forma sistematizada en todos nuestros pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, para un mejor manejo farmacológico.

Este estudio fue relevante ya que mostró las características de la población de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a los que se les inicia manejo con Clozapina, así como los tipos de combinaciones previas al mismo. Con lo cual se puede implementar algoritmos más específicos para nuestra población ya que al no poder reproducir los criterios de resistencia a tratamiento, habrá que estandarizar un algoritmo que favorezca el inicio de Clozapina en pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino y posteriormente realizar estudios comparativos de la población blanco.

Siguiendo con la línea de investigación, se espera que los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sean evaluados correctamente y apegados a los criterios de marcan las guías de práctica clínica y el algoritmo de Texas para poder proporcionar una mejor y pronta atención al paciente que presenta resistencia a tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS_

1. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE clinical guideline 178. 2014.
2. American Psychiatric Association *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson. American Psychiatric. (2002) 349-350.
3. Messias Erick L., Chen Chuan-Yu, Eaton William W. Epidemiology of Schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 30 (2007) 323–338.
4. Mortimer Ann M., Singh Praveen, Shepherd Charles J., Puthiryackal Junais. Clozapine for treatment resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* April 2010; 49-55.
5. Apiquian Guitart Rogelio, Aviña Cervantes Carlos, Colín Piana Ricardo, et al. Guía terapéutica para el manejo de la esquizofrenia. 7-43
6. Elizondo Armendariz JJ. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Ars Pharm* 2008; 49 (2): 135-144.
7. Kerwin Robert. When should clozapine be initiated in schizophrenia? *CNS Drugs* 2007; 21 (4): 267-278.
8. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2011: 1–12.
9. Joseph P. McEvoy, Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup. Effectiveness of Clozapine versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; (163): 600–610.

10. Berk Michael, Fitzsimons Joanna, Lambert Timothy. Monitoring the safe use of clozapine. *CNS Drugs* 2007; 21 (2): 117-127.
11. Crilly John. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *History of Psychiatry*, 18(1): 039–060.
12. Wheeler A, Humberstone V. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? *Journal of Psychopharmacology* 23(8) (2009) 957–965.
13. Waserman Jack, Criollo Margarita. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric services* 2000; 51 (5): 666-668.
14. Ghaemi S. Nassir, Zigler David M, Peachey Thomas J, Goodwin Frederick K. Cost-effectiveness of clozapine therapy for severe psychosis. *Psychiatric services* June 1998; 49 (6): 929-931.
15. Castle David, Lambert Tim, Melbourne Sue, Cox Andrew. A clinical monitoring system for clozapine. *Australasian Psychiatry*, 2006 Vol 14, (2): 156-168.
16. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. La clozapina frente a la medicación neuroleptica típica par la esquizofrenia. *Revisiones Cochrane*. Wiley & Sons. 2-82.
17. Meltzer Herbert Y. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. October 2012. 134-144.
18. Dickson Ruth, Dalby Thomas, Williams Richard, Warden Sarah. Hospital days in Clozapine treated patients. *Can. J Psychiatry*. November 1998(43): 945-948.

ANEXOS

CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ			

Nombre del paciente			
Expediente clínico:		Sexo:	
Edad			
Diagnóstico de egreso CIE10			
Nombre de antipsicóticos			
Tipo de antipsicótico utilizado			
Dosis de antipsicótico utilizado			
Tiempo de duración de cada uno de ellos			
Otros medicamentos no antipsicóticos			
Tiempo total transcurrido para el inicio de Clozapina			
Motivo de inicio de Clozapina			
Dosis máxima con Clozapina			