

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICA.**



**TÍTULO: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR EL USO DE
CLOZAPINA EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS AMBULATORIOS MANAGUA
DICIEMBRE 2004- NOVIEMBRE 2009**

Autores:

Bra. Mariana Irinia Palma Almanza.

Br. Wing Leonardo Lau Baltodano.

Tutores:

Lic. Félix B López Salgado.

Lic. Yanet de la Concepción Mora V.

Managua, febrero de 2010.

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestros padres ya que nuestros logros y éxito es fruto de todo su sacrificio y esfuerzo a lo largo de nuestras vidas. Es el reflejo vivo de su dedicación incondicional y de todos sus consejos que con amor y sabiduría nos brindaron desde el inicio de nuestras carreras.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradecemos a Dios por habernos permitido culminar satisfactoriamente nuestra carrera profesional, ya que sin él en nuestro camino nada de esto podría ser posible.

A nuestros padres por haber sido el sostén de nuestras vidas, por no dejar que nos rindiéramos cuando queríamos desistir, por habernos inculcado una serie de valores que nos hacen las personas de bien que somos hoy en día.

INDICE

APARTADO I

GENERALES

1.1	Introducción	6
1.2	Antecedentes	7
1.3	Justificación	9
1.4	Planteamiento del problema	10
1.5	Objetivos	11

APARTADO II

MARCO TEÓRICO

2.1	Farmacovigilancia	12
2.2	Farmacovigilancia en Nicaragua	14
2.3	Psicosis	17
2.4	Psicofármacos	20
2.5	Antipsicóticos	22
2.6	Clozapina	26
2.7	Clozapina y efectos hematológicos	45
2.8	Clozapina y aumento de peso	46

APARTADO III

DISEÑO METODOLÓGICO

3.1	Tipo de estudio	47
3.2	Descripción del ámbito de estudio	47
3.3	Universo	47
3.4	Muestra	47
3.4.1	Criterios de inclusión	48
3.4.2	Criterios de exclusión	48
3.5	Variables de estudio	48
3.5.1	Variables independientes	48
3.5.2	Variables dependientes	48
3.5.3	Operacionalización de las variables	49
3.6	Materiales	50
3.6.1	Materiales para recolectar la información	50
3.6.2	Materiales para procesar la información	50

3.7 Plan de tabulación y análisis-----	50
3.8 Unidad de análisis-----	50

APARTADO IV

4.1 RESULTADOS-----	51
4.2 ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS-----	54
4.3 CONCLUSIONES-----	57
4.4 RECOMENDACIONES-----	58

BIBLIOGRAFÍA-----	59
-------------------	----

ANEXOS-----	62
-------------	----

I. GENERALES.

1.1 INTRODUCCIÓN

En nuestro país no contamos con un sistema de farmacovigilancia lo que representa una deficiencia seria en nuestro sistema de salud. Como consecuencia de esto se dan reacciones adversas medicamentosas sin ningún tipo de seguimiento dejando un vacío en el conocimiento de los fármacos que se utilizan en la actualidad.

La clozapina es un fármaco utilizado en enfermedades psiquiátricas en especial la esquizofrenia representando la primera opción de tratamiento para este padecimiento, sobretodo en el caso de la esquizofrenia refractaria y en casos de intento de suicidio. Sin embargo, en nuestro país la clozapina es raramente utilizada, debido a que este fármaco puede provocar reacciones adversas graves que ponen en peligro la vida del paciente, otra razón por la cual el uso de clozapina es escaso en nuestro país es debido a que no está en la lista básica de medicamentos del MINSA y por lo tanto no se distribuye en los centros asistenciales del estado.

En este trabajo se presenta un estudio acerca de las reacciones adversas de la clozapina y la frecuencia con que estas surgen en los pacientes, asimismo se caracteriza al grupo de individuos que mas reacciones adversas presentaron.

Para la realización de dicho estudio tomamos como referencia los expedientes de los pacientes psiquiátricos tratados con clozapina en los consultorios del Dr. José Miguel Salmerón y Dr. Luis Alonso Molina.

1.2 ANTECEDENTES

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente reciente. A comienzos del siglo XV, y aún del siglo XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas. En el primer tercio del siglo XX se introdujeron en terapéutica los primeros barbitúricos, los arsenicales y la insulina, pero no fue hasta los años cuarenta cuando comenzó la introducción masiva de nuevos fármacos que aportaban posibilidades de curación hasta entonces inimaginables, sobre todo en el campo de las enfermedades infecciosas. **(LAPORTE, 1993)**

A partir de 1951 el número de nuevos medicamentos para uso terapéutico ha aumentado de manera espectacular **(Laporte, 1987)**. Desde esta época ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir reacciones adversas, por ejemplo, ya se habían descrito casos de anemia aplásica o de agranulocitosis atribuidos a medicamentos.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se fue ampliando considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS **(AIS-2005)**.

La clozapina fue el primero de una serie de fármacos diseñados para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos denominados antipsicóticos atípicos. En el año 1958 fue sintetizada, durante las investigaciones desarrolladas por la firma Wander Laboratories, luego de ser introducida en el mercado es retirada en el año 1974 por ser asociada una serie de casos de agranulocitosis con resultado de muerte en Finlandia y Estados Unidos **(López, 1998)**.

En 1988, el grupo del profesor John M. Kane publicó el estudio (U.S. Clozaril Multicenter Trial) que puede considerarse ya como histórico y que posibilitó la reintroducción de la clozapina en EE.UU. (febrero de 1990) y en el Reino Unido (enero de 1990). Para autorizar su comercialización, el laboratorio fabricante (actualmente Novartis) fue obligado a instaurar un protocolo de control hematológico con el fin de detectar precozmente el descenso de leucocitos y evitar mediante la retirada inmediata del fármaco la aparición de agranulocitosis.

Posterior a todos estos acontecimientos se han publicados estudios que han validado la efectividad y seguridad de la utilización de clozapina, un ejemplo de estos es el artículo presentado por **Elizondo Armendáriz** en la revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) la cual se basó en una búsqueda bibliográfica en la fuente secundaria de información PubMed, editada por la National Library of Medicine (NLM) americana, con el fin de identificar artículos que citaran el uso de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia. Los resultados de los ensayos y estudios analizados en este artículo ponen de manifiesto que clozapina representa el “gold standard” para el tratamiento de la esquizofrenia resistente (**ARMENDARIZ, 2008**).

En Nicaragua el sistema de salud no cuenta con un sistema de farmacovigilancia que dé seguimiento a la utilización de medicamentos y detecte, evalúe y prevenga las reacciones adversas de su uso (**AIS 2005**).

Para optar al título de Lic en Química Farmacéutica en la UNAN Managua, se desarrolló el Seminario de Graduación con el tema general de farmacovigilancia y específicamente a nosotros se nos asignó investigar sobre reacciones adversas debido al uso de clozapina.

En cuanto a estudios que reflejen la utilización de clozapina en Nicaragua se ha realizado consultas bibliográficas en los trabajos monográficos existentes en la biblioteca de la UNAN-Managua, en base de datos y buscadores virtuales, pero no se encontró ningún artículo al respecto.

De lo anterior se desprende la importancia de desarrollar estudios específicos de la utilización de fármacos para contar con datos que reflejen sus bondades o adversidades y que orienten para el establecimiento de sistemas de farmacovigilancia

1.3 JUSTIFICACIÓN

La falta de farmacovigilancia en nuestro país trae como consecuencia reacciones adversas medicamentosas no documentadas lo que representa un grave riesgo para la salud de nuestra comunidad.

Es por esto que consideramos necesaria la realización de estudios que registren los efectos adversos de fármacos utilizados frecuentemente en la población, en especial en los segmentos poblacionales con más riesgo de presentar reacciones adversas (niños, ancianos y poli medicados).

Realizamos un estudio sobre las reacciones adversas de la clozapina en pacientes psiquiátricos, ya que este medicamento representa una excelente alternativa para los casos de esquizofrenia en pacientes que no presentaron mejoría con el tratamiento hasta intentar con dos psicofármacos distintos antes de utilizar clozapina.

La clozapina a pesar de tener una excelente acción terapéutica, presenta una serie de RAMs como cefaleas, mareos, hipersalivación, aumento de peso, somnolencia y otras más graves que pueden poner en peligro la vida de los pacientes como leucocitosis leve, leucopenia, eosinofilia y agranulocitosis, es por ello que resulta de vital importancia el análisis, estudio, vigilancia estrecha del paciente y el seguimiento de las reacciones adversas para garantizar la seguridad del tratamiento.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país no contamos con un sistema de farmacovigilancia que compruebe la seguridad de los medicamentos que la población utiliza para tratar sus enfermedades y padecimientos. Esto representa problema serio de salud pública que enfrenta nuestra comunidad día a día.

Dicha realidad se convierte en un problema aún más severo en paciente con enfermedades crónicas que utilizan medicamentos con un régimen establecido para poder mantener bajo control su enfermedad y tener un mejor nivel de vida.

Uno de los casos en que los pacientes utilizan medicamentos de cabecera con un horario establecido y dosis fijas son los pacientes psiquiátricos, ya que si no se les trata de manera constante pueden recaer, lo que en dichos pacientes puede representar un peligro para los que los rodean como para ellos mismos.

La clozapina es uno de los fármacos de uso psiquiátrico que ha demostrado tener eficacia terapéutica en casos de esquizofrenia refractaria y en casos de esquizofrenia con intento de suicidio mayor que los antipsicóticos típicos, sin embargo en nuestro país es usado en pocos pacientes debido a que este fármaco es considerado inseguro ya que provocar reacciones adversas que ponen en riesgo la vida.

Por lo anterior nos planteamos lo siguiente:

¿Cuáles son las reacciones adversas que produce el uso de clozapina en pacientes psiquiátricos?

¿Cuáles son las características de la población que utiliza clozapina?

¿Cuáles son las características de los pacientes en los que se presentan las reacciones adversas

1.5 OBJETIVOS.

Objetivos Generales

Objetivo general del seminario de graduación:

- Verificar la importancia de los estudios de farmacovigilancia en el uso racional de medicamentos y la seguridad de los tratamientos.

Objetivo general de nuestro estudio:

- Identificar las reacciones adversas que presentan los pacientes psiquiátricos tratados con clozapina en Managua en las clínicas privadas del Dr. Molina y el Dr. Salmerón en el período de diciembre 2004 a noviembre 2009.

Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia en que se presentan las reacciones adversas en los pacientes que utilizan clozapina.
- Caracterizar el grupo de pacientes que utiliza clozapina como tratamiento psiquiátrico.
- Caracterizar el grupo de pacientes en que se presentaron con mayor frecuencia las reacciones adversas.

II. MARCO TEÓRICO.

2.1 FARMACOVIGILANCIA.

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad e incluso muerte, en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos en las personas y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de medicamentos, o sea en la práctica contar con un sistema bien organizado de farmacovigilancia (*Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.2004.*)

“Los medicamentos son venenos útiles”. De esta manera tan simple como efectiva describe el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nobel de medicina, las dos caras indivisibles de todos los medicamentos: capaces de aliviar enfermedades, pero también de causar daño si concurren circunstancias que lo favorezcan. (*Agencia Española del Medicamento. Curso de Farmacovigilancia. 2000.*)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa como: “efecto nocivo y no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para diagnóstico, profilaxis o terapéutica o para modificar cualquier función biológica”. Se excluyen por lo tanto las sobredosificaciones ya sean accidentales o con intención suicida. (*Organización Panamericana de la Salud. Glosario de Medicamentos. 1999.*)

La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos ocurre en Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfonamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños/as, debido al dietilenglicol que se usaba como excipiente en su preparación.

En 1961 el mundo asistió conmovido al conocido “desastre de la talidomida”. Este medicamento se comercializó como un hipnótico suave y como tratamiento para los mareos matutinos de las embarazadas. Cuatro años después de su lanzamiento, se observó en varios países un incremento espectacular de la frecuencia de focomelia, una malformación congénita poco común, por la que nacen niños/as sin extremidades o con deformidades graves. Se pudo constatar con la ayuda de estudios epidemiológicos que la causa fue la exposición del feto al medicamento durante el embarazo. (*Organización Mundial de la Salud. Punto de Vista. Vigilando hacia medicinas más seguras. 2003*) Se estima que en todo el mundo nacieron más de 10,000 niños/as malformados, la mitad murieron por malformaciones incompatibles con la vida.

El desastre de la talidomida tuvo consecuencias positivas ya que gracias a este trágico suceso se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares que tomaron forma en lo que hoy se conoce como farmacovigilancia. (*Asociación Internacional por la salud, AIS Nicaragua. Farmacovigilancia actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Boletín 27. P2. 2005*).

La farmacovigilancia se define como una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación, comprensión y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionados con ellos una vez comercializados. (*Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 2004.*)

Entre sus objetivos figuran:

1. Identificar una sospecha de un nuevo efecto indeseado y formular una hipótesis.
2. Evaluar la relación de causalidad e identificar factores de riesgo.
3. Cuantificar el riesgo (es decir la frecuencia de las reacciones adversas, sobre todo de las graves).
4. Informar y actuar para prevenir o limitar el riesgo de los medicamentos. (*Agencia Española del Medicamento. Curso de Farmacovigilancia. 2000.*)

Para la identificación de una señal, la farmacovigilancia emplea la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte del personal sanitario. Este método ha demostrado ser el más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos.

La notificación espontánea consiste en que cualquier profesional de la salud durante el proceso de atención al sospechar una reacción adversa procede a llenar una ficha de notificación (conocida en muchos países como “ficha amarilla”), la envía a un centro de FV, donde se procede a validar dicha información y registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de señales, manteniendo siempre la confidencialidad del paciente y la persona notificadora.

La experiencia demuestra que un gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento. En consecuencia la FV permite identificar y cuantificar riesgos que no se conocían antes de la comercialización del medicamento lo cual ayuda a precisar las indicaciones de uso del mismo.

2. 2 FARMACOVIGILANCIA EN NICARAGUA.

En nuestro país aun no contamos con un sistema de FV. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacionales. Algunos ejemplos son: el retiro de rofecoxib para lo cual el MINSA envió comunicación a los actores involucrados (SILAIS, distribuidoras, medios de comunicación), el retiro de la fenilpropanolamina y las alertas a nivel internacional sobre las reacciones adversas del sildenafil, particularmente los problemas de ceguera.

Sin embargo, quedan sin llevarse a efecto muchas acciones que modifican las condiciones para la comercialización de un medicamento (indicaciones, contraindicaciones, etc.).
(Organización Mundial de la Salud. Punto de Vista. Vigilando hacia medicinas más seguras. 2003)

En el año 2001, la Dirección de Normación de Insumos Médicos y la Dirección de Regulación y Acreditación de Medicinas y Alimentos del MINSA, con el apoyo del Instituto Catalán de Farmacología y la Agencia Española del Medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de farmacovigilancia. Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de Medicamentos y Farmacia) y su Reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.

La necesidad de la vigilancia de los efectos de los medicamentos está contemplada en la Política Nacional de Medicamentos. Sin embargo es necesaria la decisión política para implementar un sistema de FV en el país, dado que es clara su utilidad y que se cuenta con profesionales capacitados en el tema. (*Ministerio de Salud. Política Nacional de Medicamentos. 1996*)

Por otro lado permite ampliar el uso de algunos medicamentos que han demostrado una relación beneficio/riesgo favorable como el caso de los antiparasitarios.

La colaboración entre los diferentes actores es clave para el éxito de un programa de Farmacovigilancia.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de los medicamentos se requiere una estrecha colaboración entre los principales actores que trabajan sobre el tema. El éxito dependerá ante todo de que exista voluntad permanente de colaboración. Los principales actores que intervienen en el control de la seguridad de los medicamentos son: hospitales y establecimientos universitarios, asociaciones médicas y farmacéuticas, centros de información sobre medicamentos, organizaciones de consumidores y pacientes, entidades gubernamentales de salud y los medios de comunicación (*Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 2004.*)

Centros nacionales deben trabajar coordinadamente con el centro de farmacovigilancia de la OMS.

Los centros de FV están conformados por profesionales entrenados en el área de seguridad de los medicamentos, deben contar con una base de datos para el registro de la información, acceso a Internet y en lo posible comunicación telefónica o electrónica con los diversos sitios donde se recolectan las notificaciones. Se recomienda también, que exista un comité evaluador a fin de tomar decisiones conjuntas en cuanto a la aplicación de medidas regulatorias (gestión del riesgo) con el fin de prevenir riesgos asociados a los medicamentos (*OMS. Cómo conformar un Centro de Farmacovigilancia. Edición traducida al Español por Mariano Madurga S. 2001*)

Por esta razón es importante que estos centros sean reconocidos por la autoridad reguladora del país. Estos centros deben ser capaces de retroalimentar a los notificadores (a fin de estimular los reportes) y de producir información periódica de las notificaciones a través de boletines informativos para los profesionales sanitarios. El centro coordinador de FV de la OMS se encuentra en Uppsala, Suecia. Todos los centros de FV deberían estar adscritos al programa de FV de la OMS. En Centroamérica el primer país que conformó un centro de FV fue Costa Rica, actualmente están conformados y adscritos Guatemala y Panamá.

La Política Nacional de Medicamentos contempla la vigilancia de las reacciones adversas de los medicamentos.

Según la OMS, es competencia de los gobiernos nacionales velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y por su correcta utilización. Para ello recomienda crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas. (*Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 2004*).

Uno de los objetivos de la Política Nacional de Medicamentos (PNM) de Nicaragua es “garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que consume la población” . Para este propósito está definida la vigilancia de los efectos de los

medicamentos sobre grupos de población como una de las líneas de acción (*Ministerio de Salud. Política Nacional de Medicamentos. 1996*).

La FV en Nicaragua ayudaría a:

- Recordar que se debe incluir al fármaco en todos los diagnósticos diferenciales.
- Conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos disponibles.
- Mejorar y ajustar los diagnósticos.
- Facilitar las acciones reguladoras.
- Garantizar a los consumidores que los medicamentos que consumen tienen una adecuada relación riesgo / beneficio y que el sistema de salud cumple con su responsabilidad de vigilar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados y no se limita únicamente a aprobar su comercialización. (*Narváez E.; Somarriba N.; Figueras A. Propuesta de Sistema Nicaragüense de Farmacovigilancia. 2001*).

Existen muchos fármacos de uso delicado que circulan en nuestro país los cuales deberían estar sometidos a un programa de farmacovigilancia tal es el caso de los antipsicóticos, nos referimos a ellos ya que se conoce que presentan una serie de efectos adversos que en algunos casos pueden ser graves e incluso provocar la muerte. Éstos son utilizados para tratar una serie de enfermedades mentales que afectan a la población de nuestro país.

Para referirnos a dichas enfermedades hablaremos de:

2.3 PSICOSIS

La **psicosis** es un término genérico utilizado en la psicología para referirse a un estado mental descrito como una pérdida de contacto con la realidad. A las personas que lo padecen se les llama psicóticas. (*Tsuang, Ming T.; William S. Stone, Stephen V. Faraone (July de 2000). «Toward Reformulating the Diagnosis of Schizophrenia» American Journal of Psychiatry. Vol. 157. n.º 7. pp. 1041–1050*)

Las personas que experimentan psicosis pueden presentar alucinaciones o delirios y pueden exhibir cambios en su personalidad y pensamiento desorganizado. Estos síntomas pueden

estar acompañados por un comportamiento inusual o extraño, así como por dificultad para interactuar socialmente e incapacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria.

Una amplia variedad de elementos del sistema nervioso, tanto orgánicos como funcionales, pueden causar una reacción psicótica. Esto ha llevado a la creencia que la psicosis es como la «fiebre» de las enfermedades mentales, un indicador serio pero no específico. Sin embargo, muchas personas tienen experiencias inusuales y de distorsión de la realidad en algún momento de sus vidas, sin volverse discapacitadas o ni siquiera angustiadas por estas experiencias. El Diccionario médico de Stedman define la psicosis como «un desorden mental severo, con o sin un daño orgánico, caracterizado por un trastorno de la personalidad, la pérdida del contacto con la realidad y causando el empeoramiento del funcionamiento social normal (*The American Heritage Stedman's Medical Dictionary*. «Diccionario Medico KMLE)

2.3.1 CLASIFICACIÓN

Existen históricamente muchas clasificaciones, algunas de las cuales se establecían en función de ser cuadros delirante-alucinatorios (por ejemplo, las esquizofrenias) o no alucinatorios (por ejemplo la paranoia), en psicosis delirantes verosímiles o inverosímiles, bien o mal sistematizadas, en relación a su irrupción como proceso o desarrollo, etc.

En la actualidad, mundialmente se acepta como sistema de clasificación nosológica al DSM-IV, y como descripción clínico-psiquiátrica sigue teniendo peso la escuela alemana de Bleuler, Kraepelin y Kleist, y en cuanto a la descripción de delirios, la reseñada por la escuela francesa (con Gaetán de Clerembault como mayor exponente).

Por lo general el sujeto carece de introspección acerca de la naturaleza extraña o extravagante que puede adoptar su conducta o sus pensamientos, los que terminan por provocar una grave disfunción social.

El DSM (Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales, de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense) reconoce varios tipos de psicosis:

- Esquizofrenia
- Tipo paranoide de esquizofrenia
- Tipo desorganizado de esquizofrenia
- Tipo catatónico de esquizofrenia
- Tipo indiferenciado de esquizofrenia
- Tipo residual de esquizofrenia
- Trastorno esquizofreniforme
- Trastorno esquizoafectivo
- Trastorno delirante
- Trastorno psicótico breve
- Trastorno psicótico compartido
- Trastorno psicótico debido a enfermedad médica asociada
- Trastorno psicótico inducido por sustancias

2.3.2 SINTOMAS.

Los siguientes son síntomas que sugieren la presencia de un trastorno de tipo psicótico:

- Cambios bruscos y profundos de la conducta.
- Replegarse sobre sí mismo, sin hablar con nadie.
- Creer sin motivos que la gente le observa, habla de él o trama algo contra él.
- Hablar a solas (soliloquio) creyendo tener un interlocutor, oír voces, tener visiones (alucinaciones visuales, auditivas) sin que existan estímulos.
- Tener períodos de confusión mental o pérdida de la memoria.
- Experimentar sentimientos de culpabilidad, fracaso, depresión.

Algunos de estos síntomas también pueden experimentarse en condiciones no psicóticas: abuso de sustancias, trastornos de personalidad, eventos estresantes, momentos graves de neurosis (por ejemplo ciertas neurosis del tipo histeria), momentos de conversión. Sin embargo, pueden tener una estructuración diferente a la de una psicosis, por lo que el tratamiento debe ser muy diferente, de modo que los síntomas mencionados no constituyen

ninguna evidencia concluyente. Lo recomendable es que sea diagnosticado por un especialista. (Juárez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bachetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. *Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. Psychiatr Serv* 1995; 46: 801-806)

2.3.3 TRATAMIENTO.

El tratamiento de una psicosis depende del origen que tenga, pero en general en la mayoría de los casos se utilizan medicamentos antipsicóticos, además de diversos apoyos psicosociales y el tratamiento de la enfermedad de base.

Existen terapias psicocorporales profundas y muy potentes que pueden mantener a la persona psicótica realizando una vida normal sin tomar medicación y mejorar sus adaptaciones sociales. (Tandon R. et al. *World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia Research.* 2008; 100(1-3); 20-38

2.4 PSICOFÁRMACOS.

La **psicofarmacología** es una disciplina científica que estudia el efecto de fármacos con especial atención a las manifestaciones cognitivas, emocionales/motivacionales y conductuales. En este sentido, puede estar relacionada con el estudio o tratamiento farmacológico de la psicopatología. (VILLALBA, María. *Diccionario de Medicina Océano Mosby.* 3ª ed. Barcelona, España. Editorial Océano, 2008. 1086 pp.)

Psicofármaco es toda Sustancias quimioterápicas - orgánicas o inorgánicas - usadas como correctoras de los trastornos psiquiátricos. (*Babylon Dictionary, <http://diccionario.babylon.com/psicof%C3%A1rmaco>.* 2009).

Dentro del marco de las terapias biológicas, los Psicofármacos constituyen el elemento más utilizado en la actualidad en Psiquiatría

2.4.1 CLASIFICACIÓN.

1. **Neurolépticos o antipsicóticos.**

a) Típicos:

- Fenotiacinas.
- Butirofenonas.

b) Atípicos:

- Benzamidas.
- Dibenzodiazepinas.
- Benzisoxazol.

2. **Sedantes y ansiolíticos.** (Tranquilizantes menores)

a) Benzodiazepinas.

b) Barbitúricos.

c) Meprobamato.

d) Derivados atípicos.

3. **Antidepresivos.** (Timolépticos o energizantes psíquicos).

a) Inhibidores de la MAO

b) Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

c) Inhibidores selectivos de la Recaptación de serotonina (IRS-S)

4. **Antimaníacos.**

a) Sales de litio.

b) Anticonvulsivantes.

c) Neurolépticos asociado al litio.

2.5 ANTIPSICÓTICOS.

2.5.1 DEFINICIÓN.

Un **neuroléptico** o **antipsicóticos** es un fármaco que comúnmente, aunque no exclusivamente, es usado para el tratamiento de las psicosis. Los neurolépticos ejercen modificaciones fundamentalmente en el cerebro y pueden servir en casos de esquizofrenia, por ejemplo, para desaparecer las alucinaciones, y generalmente —en dosis terapéuticas— no presentan efectos hipnóticos. Se han desarrollado varias generaciones de neurolépticos, la primera la de los antipsicóticos típicos, descubiertos en los cincuenta. La segunda generación constituye un grupo de antipsicóticos atípicos, de descubrimiento más reciente y de mayor uso en la actualidad. (*Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication; effects on regulation of glucose and lipids. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1571-1582*)

2.5.2 CLASIFICACIÓN.

1. **Neurolépticos tricíclicos**
 - **Fenotiazinas**
 - a) **Dimetílicas:** Clorpromazina.
Levomepromazina
Promazina
 - b) **Piperazínicas :** Trifluoroperazina
Proclorperazina
Flufenazina
Metopimazina
 - c) **Piperidílicas:** Tioridazina.
Propericiacina.
 - **Derivados tioxantenos**

- a) Clorprotixeno.
- b) Tiotixeno.
- c) Clopentixol.

➤ **Derivados dibenzodiacepinas**

- a) Clozapina.
- b) Clotiapina.
- c) Loxepina.

2. Derivados butirofenonas

- a) Haloperidol.
- b) Trifluoperidol.
- c) Domperidol.
- d) Droperidol.
- e) Bromperidol.

3. Derivados difenil-butilpiperidina

- a) Pimozida.
- b) Fluspirileno.
- c) Penfluridol.

4. Benzamidas sustituidas

- a) Sulpirida.
- b) Remoxipride.

5. Derivados benzisoxazol

Risperidona.

(Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication; effects on regulation of glucose and lipids. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1588-1589)

2.5.3 MECANISMO DE ACCIÓN.

Los neurolépticos pueden administrarse por vía oral, sublingual, intramuscular o endovenosa según sea el caso. Al llegar al cerebro ocupan los receptores del neurotransmisor conocido como dopamina y en algunos casos también los de la serotonina. Actúan como antagonistas bloqueando sus efectos y producen un estado de tranquilidad e indiferencia inmediatas.

La mayor parte de los neurolépticos son fuertes bloqueadores de los receptores post-sinápticos D2 del sistema nervioso central, especialmente en el sistema frontomesolímbico.

El efecto antipsicótico estaría más relacionado con un bloqueo D3 y el efecto adverso de extrapiramidalismo con un bloqueo D2. Debe también considerarse que los neurolépticos bloquean otros receptores en SNC, siendo importante el bloqueo de receptores 5-HT₂, efecto reconocido para la risperidona principalmente), bloqueo de receptores alfa 1 , alfa 2, e histaminérgicos centrales. (*The American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, second edition. The American Journal of Psychiatry 2007. December 2007 supplement*)

2.5.4 INDICACIONES.

1-Esquizofrenia

La acción beneficiosa de los neurolépticos está fuera de toda duda, si bien su eficacia varía según la naturaleza del trastorno, las características del fármaco y la tolerabilidad del paciente. En principio, todos los neurolépticos son igualmente eficaces, pero la respuesta continúa siendo individual. La mejoría se instaura lentamente en el curso de las primeras 6 semanas.

2- Demencias y estados de agitación

En la demencia senil hay una prevalencia de alucinaciones y pensamiento delirante del orden del 30 %. En el contexto de la demencia, los síntomas psicóticos y la agresividad conllevan a veces una grave discapacidad y una fuerte sobrecarga para el personal cuidador.

En términos generales se puede decir que los antipsicóticos o neurolépticos están indicados para el tratamiento de la esquizofrenia, psicosis agudas, crisis maniacas, psicosis paranoide, conducta agresiva, trastornos graves del sueño, hipo intratable, Corea de Huntington etc. Es importante destacar que para cada cuadro patológico debe individualizarse el tratamiento dependiendo de los síntomas y de la aparición de efectos adversos. (*Baptista T, Kin NM, Beaulieu S. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. Pharmacopsychiatry 2002; 35:205-219*)

2.5.5 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

Sedación y bloqueo vegetativo

La sedación es completamente independiente de la acción neuroléptica y no contribuye a la acción antipsicótica; suele desarrollarse tolerancia a la acción sedante durante los primeros Días.

Reacciones extrapiramidales.

Unas son agudas, por sobredosificación: parkinsonismo, movimientos discinéticos y acatisia; otras aparecen en el curso del tratamiento crónico: la discinesia tardía, temblor, marcha festinante, salivación, rigidez, facies inexpresiva.

Reacciones cardiovasculares.

Aparte la hipotensión postural, secundaria al bloqueo α -adrenérgico, pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas inespecíficas descritas, sobre todo, en el tratamiento con algunas fenotiazinas. En general, estas alteraciones son reversibles con potasio.

Reacciones alérgica, dérmica y pigmentaria.

Las fenotiazinas, en particular la clorpromazina, pueden desarrollar ictericia colestásica de carácter alérgico, que aparece dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento y es de curso benigno. Se observan también reacciones alérgicas en la piel en forma de fotosensibilidad.

Alteraciones Endocrinas

Producen aumento de peso, impotencia, reducción de la libido, pérdida de eyaculación, ginecomastia con galactorrea o sin ella, amenorrea e irregularidades menstruales.

Efectos hematológicos:

Agranulocitosis: La agranulocitosis por fenotiazinas es de mecanismo no bien conocido, muchas veces se ha implicado un mecanismo tóxico medular directo, más que una sensibilización alérgica de los granulocitos. Es poco frecuente, generalmente aparece entre las 8 semanas de iniciado el tratamiento, aunque puede hacerlo después de meses. Puede cursar con fiebre y escalofríos, debido a diferentes infecciones. Es reversible al suspender la droga, si vuelve a administrar el agente puede reaparecer la agranulocitosis en un tiempo de 20 días aproximadamente. En tal caso debe cambiarse a otro neuroléptico con estructura química diferente.

En la clasificación de los neurolépticos encontramos a la clozapina la cual es un antipsicótico atípico que puede producir agranulocitosis, por lo que su uso es bastante restringido en muchos países. En forma más frecuente que agranulocitosis suelen observarse leucopenias transitorias dosi-dependientes que aproximadamente en un 10% de los pacientes tratados con clorpromazina aparecen en 6-12 semanas, ésta se diferencia de la agranulocitosis en que los granulocitos polimorfonucleares no desaparecen de la sangre ni de la médula ósea, y que suelen ser reversibles sin suspender el tratamiento. (*Lambertenghi Deliliers G. Blood dyscrasias in clozapina-treated patients in Italy. Haematologica 2000; 85(3): 233-237*)

2.6 CLOZAPINA.

2.6.1 HISTORIA DE LA CLOZAPINA

En su desarrollo histórico, la clozapina ha presentado algunas características peculiares:

- Por sus características bioquímicas debería ser un fármaco antidepresivo, en lugar de ser un antipsicótico.

- Desde el punto de vista cronológico fue un fármaco antipsicótico de primera generación; al mismo tiempo, por sus características y actividad antipsicótica es el primero de los antipsicóticos de segunda generación.
- Su comercialización, en diferentes épocas, ha pasado por problemas que han frenado su utilización.

En la historia de la clozapina existen tres períodos bien diferenciados: el primero, se inicia con su síntesis química en 1959 y su utilización clínica como antipsicótico; en el segundo periodo, la presentación de casos de agranulocitosis, desde 1977, provocó la retirada del producto en muchos países; el tercero se corresponde con la publicación del ensayo clínico multicéntrico (U.S. Clozaril Multicenter Trial) en 1988, y su reutilización clínica, y llega hasta la actualidad.

Primer periodo

La síntesis de la clozapina, 8-cloro-11-(4-metil-piperacínil)-5H- enzo[b,e][1,4]diazepina, con el nombre provisional de “W 108 LX 100-129 HF-1854”, tuvo lugar en 1958, durante las investigaciones desarrolladas por la firma Wander Laboratories (Berna, Suiza), con nuevas moléculas dotadas de actividad psicofarmacológica. De esta forma, la clozapina fue una de las, aproximadamente, 1.900 moléculas de la familia de las dibenzoxazepinas sintetizadas por el grupo del doctor F. Hünziker, a semejanza de la recientemente introducida imipramina. En las pruebas de experimentación animal, el perfil farmacológico de la clozapina parecía estar más próximo como antipsicótico a la clorpromazina que a la imipramina como antidepresivo, por lo que se decidió ensayarla en pacientes psicóticos.

Tras ser patentada en 1960, el primer ensayo clínico con clozapina se inició en 1961 en la University Psychiatric Clinic de Berna (Suiza). Las bajas dosis que se utilizaron fueron las responsables del fracaso del estudio. A pesar de estos resultados, al año siguiente se inició un nuevo estudio en Austria por parte de Gross y Langner. En este nuevo intento de evaluar la eficacia de la clozapina, se incluyeron treinta y cuatro pacientes psicóticos, la mayor parte de ellos esquizofrénicos. Fueron tratados durante seis meses, y se emplearon dosis mucho mayores. Los resultados de este segundo ensayo fueron definitivos, ya que

veinticuatro de los pacientes obtuvieron una respuesta buena o muy buena e incluso siete de ellos pudieron reintegrarse a sus actividades laborales.

Consecuencia directa de los antedichos resultados fue la autorización para su comercialización, inicialmente en Suiza en 1962 y más tarde en otros treinta y cuatro países. Diez años más tarde, 2.900 pacientes habían sido tratados con clozapina.

Segundo periodo

Un hecho que no deja de ser curioso es que desde el año 1962 al 1972 únicamente se reportaron cuatro casos de agranulocitosis, con un solo caso de muerte, incidencia similar a la de otros antipsicóticos. Sin embargo, tres años después, en 1975, y al poco tiempo de su introducción en Finlandia, se reportaron en este país dieciséis casos de agranulocitosis, con ocho muertes. Este hecho motivó la retirada del producto en muchos países o su utilización restringida en otros.

A pesar de los severos efectos secundarios observados y de su retirada de la terapéutica, los clínicos plantearon su reutilización, basándose en su eficacia en ensayos clínicos. Se demostró que era especialmente eficaz en pacientes con afectación grave que no respondían al tratamiento con los antipsicóticos convencionales. También influyeron las propiedades farmacológicas diferentes de la clozapina y la ausencia de efectos extrapiramidales si se comparaba con los otros antipsicóticos de la época.

Tercer periodo

En 1988, el grupo del profesor John M. Kane publicó el estudio (U.S. Clozaril Multicenter Trial) que puede considerarse ya como histórico y que posibilitó la reintroducción de la clozapina en EE.UU. (febrero de 1990) y en el Reino Unido (enero de 1990). En este ensayo multicéntrico, doble-ciego, se reclutó a pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento convencional consistente en dosis elevadas de haloperidol. En total se incluyeron 268 pacientes, procedentes de dieciséis centros. Los resultados evidenciaron que la clozapina era más eficaz que la clorpromazina, no sólo en el alivio de la sintomatología positiva, sino también de la negativa (trastornos afectivos, inhibición emocional y retraso

psicomotor), con un porcentaje de mejoría del 30%, al cabo de seis semanas, comparado con un 4% de los pacientes tratados con clorpromazina.

Aproximadamente un año después de la publicación de este estudio, las autoridades sanitarias del Reino Unido concedieron a Sandoz Pharmaceutical (propietario de Wander Laboratories desde 1972) la autorización para el tratamiento con clozapina en pacientes con trastorno esquizofrénico resistentes al tratamiento convencional. Como condición, los pacientes deberían estar registrados en un programa especial de seguimiento, basado en un estricto control del recuento de leucocitos, con el objetivo de detectar precozmente la posible aparición de trastornos hematológicos.

Tras la fusión de las empresas químicas suizas Ciba-Geigy y Sandoz, posteriormente, se produjo la separación en 1997 del departamento farmacéutico, y se constituyó Novartis Farmacéutica, que se hizo cargo de la comercialización de la clozapina hasta la actualidad.

2.6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA CLOZAPINA

El cerebro está formado por un conjunto de redes, extraordinariamente organizadas, creadas a partir de células especializadas llamadas neuronas, que se comunican entre sí por medio de reacciones químicas. La misión de los psicofármacos es normalizar las alteraciones de comunicación química entre neuronas, alteraciones producidas por enfermedades psiquiátricas.

La comunicación química entre neuronas se basa en la emisión de un neurotransmisor (dopamina, serotonina, etc.) hacia sus receptores correspondientes, nombrados por un símbolo (D para dopamina, 5HT para serotonina, etc.) seguido de un número cuando hay varios receptores para el mismo neurotransmisor.

La acción de los antipsicóticos depende de su afinidad con los diferentes receptores de las neuronas. Un antipsicótico de primera generación como el haloperidol presenta su máxima afinidad con los receptores de dopamina D2/D1. (*Alphs LD, Anand R. Clozapine : The Commitment to Patient Safety. J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl. 12) : 39-42*)

La clozapina, en cambio, tiene afinidad con diferentes receptores y relativamente poca con los receptores de dopamina, que es el neurotransmisor que se considera mayormente implicado en la esquizofrenia. Ésta es la característica bioquímica de los antipsicóticos de segunda generación y el motivo de que, en ocasiones, se los mencione como atípicos.

Esta diferencia de acción viene también reflejada en los efectos secundarios. Los antipsicóticos de primera generación tienden a provocar generalmente sedación y efectos extrapiramidales (temblor, marcha lenta, dificultad de movimientos, etc.). Los de segunda generación, por su relativa acción con los receptores de dopamina, no producen estos efectos secundarios extrapiramidales, pero su acción sobre los de serotonina pueden llegar a desarrollar un síndrome serotoninérgico, que comentamos más adelante. (*Hippius H. A Historical Perspective of Clozapine. J Clin Psychiatry 1999; 60. Suppl. 12:22-23*)

2.6.3 MECANISMO DE ACCION.

El mecanismo exacto mediante el cual la clozapina funciona no está del todo claro, pero aparentemente es mucho más complejo que los antipsicóticos tradicionales, envolviendo probablemente sistemas de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina, acetilcolina y regionalmente alterando la funcionalidad del sistema dopaminérgico mesolímbico).

Antipsicótico, derivado dibenzodiazepínico. Antidopaminérgico débil (bloquea los receptores dopaminérgicos D1 y D2), estimula levemente la producción de prolactina. Presenta actividad antiemética, anticolinérgica, sedante y bloqueante alfa-adrenérgica. También posee débil actividad bloqueante ganglionar, antihistamínica y antiserotoninérgica. 5HT2 (*Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Base de datos de medicamentos para farmacia*).

2.6.4 FARMACOCINÈTICA Y FARMACODINAMIA

La absorción de clozapina administrado por vía oral es de 90-95% ni la velocidad ni la magnitud de la absorción se ven influidas por los alimentos.

La clozapina está sujeta a un metabolismo moderado de primer paso, lo que se traduce en una biodisponibilidad absoluta de 50-60%. En estado estable cuando se administra 2 veces al día, los niveles plasmáticos máximos se obtienen al cabo de 2.1 horas en promedio.

La clozapina se une a las proteínas plasmáticas en 95% aproximadamente. Su eliminación es bifásica, con una vida media final de 12 horas.

En estudios farmacológicos la clozapina no induce catalepsia ni inhibe la conducta estereotipada inducida por la apomorfina o la anfetamina. Posee una débil actividad bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 y D5, pero tiene una alta afinidad por los receptores D4, además posee potentes efectos anti-alfa-adrenérgicos, anticolinérgicos, antihistamínicos y efectos excitatorios de la reacción inhibitoria. Se ha demostrado que posee también propiedades antiserotonérgicas.

La clozapina se metaboliza casi por completo antes de la excreción. De sus metabolitos principales, sólo el desmetilo es activo. Sus acciones farmacológicas se asemejan a las de la clozapina, pero son considerablemente más débiles y de más corta duración. Sólo se detectan pequeñas cantidades del fármaco inalterado en la orina y en las heces. Aproximadamente 50% de la dosis administrada se excreta en forma de metabolitos por la orina y 30% por las heces. *(T.J. Ferman et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. Neurology 2004;62:181-187.)*

2.6.5 INDICACIONES DE LA CLOZAPINA

Trastornos psicóticos

La clozapina se utiliza para el tratamiento sintomático de los trastornos psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia). El tratamiento farmacológico es parte integral de la gestión de los episodios psicóticos agudos y acompañando el comportamiento violento en los pacientes con esquizofrenia y, en general se requiere para estabilización a largo plazo para mantener la remisión o el control de los síntomas y reducir al mínimo el riesgo de recaída. Agentes antipsicóticos son la principal clase de fármacos utilizados para la gestión de todas las fases de la esquizofrenia y, en general son eficaces en todos los subtipos de la enfermedad y los

subgrupos de pacientes. (*American Hospital Formulary Service (AHFS). 2007. Drug Information. Ed by Mc Evoy, G.K. Wisconsin, USA. American Society of Health System Pharmacists. pp 2394-2422. Version on-line*)

La respuesta del paciente y la tolerancia a los agentes antipsicóticos son variables, y los pacientes que no responden o toleran un fármaco puede ser tratados con éxito con un agente de una clase diferente o con un diferente perfil de efectos adversos.

La clozapina ha demostrado ser un medio eficaz y de relativamente rápida acción, amplio espectro agente antipsicótico en los estudios controlados y no controlados. En estos estudios, la mejora en las manifestaciones de la esquizofrenia se basa en los resultados de varias escalas de valoración psiquiátrica, principalmente en la Breve Escala de Valoración Psiquiátrica (BPRS) que evalúa factores como la energía, el pensamiento de perturbación, de activación, hostilidad / suspicacia, y ansiedad / depresión.

En estudios clínicos, la clozapina mejora tanto positiva (síntomas floridos como las alucinaciones, desorganización conceptual, y la suspicacia) y negativamente (déficit""sintomatología, como la retirada emocional, retraso motor, embotamiento afectivo, y la desorientación) las manifestaciones de la esquizofrenia; antipsicóticos convencionales parecen tener menos efectos negativos sobre las manifestaciones de la enfermedad. En los estudios comparativos, la clozapina fue al menos tan o más eficaz que varios agentes antipsicóticos convencionales, incluyendo la clorpromazina, el haloperidol, perfenazina, o la trifluoperazina. (*Susan L. Mitchell et al. Estimating prognosis for nursing home residents with advanced dementia. Journal of the American Medical Association 2004;291:2734-2740*)

A diferencia de los antipsicóticos convencionales la clozapina generalmente no produce efectos extrapiramidales ya que tiene poca afinidad con los receptores post sinápticos D1 y D2, los que son responsables de estos sefectos.

Si bien los riesgos de efectos adversos neurológicos con terapia a largo plazo clozapina quedan por dilucidar, de otros efectos adversos, incluyendo algunos de los efectos potencialmente graves (por ejemplo, agranulocitosis, convulsiones), puede producirse con más frecuencia con el tratamiento con clozapina. En consecuencia, los fabricantes y la

mayoría de los médicos en la actualidad afirman que el uso de clozapina debe reservarse para los pacientes con enfermedad grave que no responde adecuadamente al tratamiento con antipsicóticos convencionales, ya sea debido a una eficacia insuficiente o a la imposibilidad de alcanzar una dosis efectiva debido a efectos adversos intolerables de esas drogas.

Los fabricantes y algunos médicos recomiendan que sea dado al paciente un tratamiento adecuado de al menos 2 diferentes agentes antipsicóticos de al menos 2 clases diferentes productos químicos (por ejemplo, fenotiazinas, butirofenonas tioxantenos) antes de que el paciente sea considerado un candidato para la terapia de la clozapina. La American Psychiatric Association (APA), sin embargo, actualmente recomienda que la clozapina sea considerada en pacientes que no responden a las pruebas adecuadas de al menos un agente antipsicótico típico (por ejemplo, pacientes con trastornos mieloproliferativos, preexistentes de la depresión de la médula ósea, o una historia de agranulocitosis inducida por clozapina o granulocitopenia grave) o los pacientes no pueden o no quieren cumplir con los requisitos de control. La APA también recomienda que la clozapina deba considerarse en pacientes con antecedentes de ideación suicida crónica y persistente y el comportamiento y en pacientes con persistente hostilidad y agresión. (*Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. New England Journal of Medicine 2005;352*)

Esquizofrenia

La clozapina se utiliza para el tratamiento sintomático de la esquizofrenia en pacientes gravemente enfermos, cuya enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento antipsicótico. La esquizofrenia es un trastorno psicótico importante que frecuentemente tiene efectos devastadores sobre diversos aspectos de la vida del paciente y conlleva un alto riesgo de suicidio y otras formas de vida en peligro los comportamientos.

Las manifestaciones de la esquizofrenia implican múltiples procesos psicológicos, incluyendo la percepción (por ejemplo, alucinaciones), ideación, comprobación de la

realidad (por ejemplo, delirios), la emoción (por ejemplo afecto inapropiado), procesos de pensamiento, comportamiento (por ejemplo, la catatonía, la desorganización), atención, concentración, motivación (por ejemplo, la abulia, alteración de la intención y la planificación), y el juicio. (Meltzer HY, Okayli G. *Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry 1995; 152: 183-190*).

Las manifestaciones principales y síntomas de este trastorno generalmente se describen en términos de déficit positivos y negativos. Los síntomas positivos incluyen alucinaciones, comportamiento extraño, la hostilidad, la falta de cooperación, y la ideación paranoide, mientras que los síntomas negativos incluyen restringido alcance y la intensidad de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), alogia, apatía y abulia. Síntomas desorganizados incluyen lenguaje desorganizado, trastorno del pensamiento y la atención pobre.

La clozapina ha comprobado mucho más efectivo que la clorpromazina, más benzotropina en la mejora de las manifestaciones, tanto positivos como negativos de la esquizofrenia.

Se observa en los pacientes tratados con clozapina una mejoría clínicamente importante en la calidad de vida y el funcionamiento social, incluida la desinstitucionalización, las relaciones interpersonales y capacidad para ocupar un empleo o asistir a la escuela, en pacientes con esquizofrenia resistente a los antipsicóticos.

Consideraciones pediátricas.

Aunque la seguridad y la eficacia de la clozapina en niños y adolescentes menores de 16 años de edad no han sido establecidas, el fármaco ha sido utilizado con éxito para la gestión de la esquizofrenia de inicio en la infancia en un número limitado de tratamiento de los niños y adolescentes resistentes. Si bien hay un menor riesgo de efectos adversos extrapiramidales y disquinesia tardía durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos como clozapina en comparación con los antipsicóticos convencionales, representa una desventaja en el tratamiento de la esquizofrenia de inicio en la infancia, las preocupaciones sobre efectos adversos graves (por ejemplo, neutropenia, convulsiones) asociadas con el

límite de la clozapina su uso en la práctica clínica. Por lo tanto, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) afirma que la clozapina no se considera un fármaco de primera línea, y el fármaco sólo se recomienda en pacientes que no han respondido a las pruebas terapéuticas adecuadas (es decir, el uso de dosis suficientes durante un período de 4-6 semanas) de al menos 2 agentes antipsicóticos (por lo menos uno de los cuales es un antipsicótico atípico) y / o han tenido importantes efectos negativos (por ejemplo, discinesia tardía) durante el otros agentes antipsicóticos.

Síndrome parkinsoniano.

La clozapina se ha utilizado en un número limitado de pacientes con síndrome de avanzada, parkinsonianos idiopática para el manejo de la psicosis dopaminomimética asociados al tratamiento con fármacos antiparkinsonianos, pero los efectos adversos como sedación, confusión, y el aumento de manifestaciones parkinsonianas puede limitar el beneficio del tratamiento con clozapina en estos pacientes. Los intentos de aliviar la droga antiparkinsonianos inducida por delirios, paranoia y alucinaciones por la reducción de la dosificación de medicamentos antiparkinsonianos o la administración de agentes antipsicóticos típicos suelen agravar los síntomas parkinsonianos. (*Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. Biol Psychiatry 1996; 40: 253-258*)

Los datos limitados sugieren que la administración de clozapina en dosis de 6.25-400 mg al día puede mejorar los síntomas psicóticos dentro de pocos días, al parecer sin exacerbar manifestaciones parkinsonianas. Sin embargo, en un estudio controlado en un número limitado de pacientes que recibieron dosis de clozapina a 250 mg al día, la exacerbación de las manifestaciones parkinsonianas y el desarrollo de delirio producido con frecuencia a pesar de la prevención de drogas antiparkinsonianos inducida por el deterioro de la psicosis, se ha sugerido que la dosis de clozapina rápida escalada puede haber contribuido a los efectos negativos observados en las manifestaciones parkinsonianas y el delirio. La clozapina dosis de 100-250 mg al día los informes, se han asociado con hipersalivación, hipofonía, bradicinesia y sedación considerable en los pacientes con síndrome de Parkinson idiopática, y la retirada del tratamiento con clozapina o una disminución de la dosis también ha exacerbado las manifestaciones parkinsonianas.

Algunos clínicos sugieren que la dosis de clozapina para tratar la psicosis inducida por drogas dopaminomiméticas pueden ser sustancialmente menor que la requerida para el tratamiento de la psicosis en individuos jóvenes y sanos y que el tratamiento con clozapina debe iniciarse con dosis bajas (por ejemplo, 6,25-50 mg al día) con ajuste ascendente cauteloso (por ejemplo, a un máximo de 100-200 mg al día). Otros clínicos han sugerido que la clozapina se utilice sólo como último recurso en pacientes con psicosis inducida por drogas dopaminomiméticas. *(McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999; 60, suppl. 12: 24-29)*

Por sus características de efectividad, aunque con el inconveniente de sus efectos secundarios, la clozapina se utiliza preferentemente para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Otras posibles utilizaciones son para la fase de manía en el trastorno bipolar, en la depresión con síntomas psicóticos y para la psicosis en la enfermedad de Parkinson.

Las guías clínicas y los algoritmos de actuación para el tratamiento de la esquizofrenia sitúan a la clozapina en una tercera etapa, cuando en las previas se han utilizado correctamente dos antipsicóticos diferentes, a dosis y duración apropiadas, sin que el paciente presente una respuesta suficiente.

Un caso especial es el riesgo de suicidio. La clozapina es el antipsicótico mejor estudiado y es de primera indicación. Se ha demostrado que tiene un mayor efecto terapéutico en los pacientes que presentan ideación suicida persistente o crónica. *(Hagger C, Buckley P, Kennnny JT, et al. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. Biol Psychiatry 1993; 34: 702-712)*

Las indicaciones terapéuticas de la clozapina según su ficha técnica son:

Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que no responden o no toleran adecuadamente el tratamiento con otros antipsicóticos. Se entiende por pacientes que no responden aquellos que no presentan mejoría clínica satisfactoria, a pesar de haber utilizado como mínimo dos antipsicóticos diferentes a sus dosis y duración de tiempo adecuada. Los pacientes que no toleran otros tratamientos son aquellos incapaces de alcanzar un beneficio adecuado con otros antipsicóticos, debido a reacciones adversas neurológicas graves o no tratables

(síntomas extra piramidales o disquinesia tardía). (Ruiz M, (Rejas J, Soto J, Pardo A, Rebollo I. *Adaptación y validación del Health Utilities Index Mark 3 al castellano y baremos de corrección en la población española. Medicina Clínica (Barcelona) 2003;120(3):89-96*)

2.6.6 POSOLOGÍA

Adultos, oral:

-Inicio: 12,5 mg/12-24 h el primer día, 25 mg/12-24 h el segundo, pudiendo incrementarse la dosis diaria, en función de la respuesta clínica, en 25-50 mg, hasta un máximo de 300 mg/día en 2-3 semanas. Posteriormente, si es necesario, puede incrementarse la dosis diaria a incrementos de 50-100 mg cada media semana o semanalmente hasta una dosis máxima de 900 mg/día (considerar la posibilidad de más reacciones adversas por encima de los 450 mg/día). No es necesario fraccionar uniformemente la dosis total diaria, administrando la mayor dosis al acostarse.

- Mantenimiento: Se recomienda un ajuste descendente de manera cautelosa, una vez alcanzado el efecto terapéutico máximo. Si la dosis no excede 200 mg, administrar en una toma por la noche.

- Finalización de la terapia: Reducción gradual durante 1-2 semanas. En caso de necesidad de interrupción brusca (leucopenia), se recomienda observar al paciente en relación a la recurrencia de síntomas psicóticos.

- Reinicio de la terapia: Pacientes cuyo intervalo desde la última dosis no excede los 2 días, reiniciar con 12,5 mg/12-24 h el primer día, pudiendo ajustar la dosis más rápidamente que lo recomendado en el tratamiento inicial. En pacientes con fallo respiratorio o cardíaco previo con la dosificación inicial tratados posteriormente con éxito a una dosis terapéutica, el reajuste debe realizarse con mucha precaución.

- Sustitución de un neuroléptico clásico por clozapina: no utilizar ambos medicamentos en combinación. Retirar la administración del neuroléptico clásico de forma gradual durante una semana. 24 h después de retirado totalmente, iniciar según la pauta descrita el tratamiento con clozapina.

Ancianos, oral: inicialmente, 12,5/24 h el primer día, restringiendo los subsiguientes incrementos a 25 mg/día. (*Debby W. Tsuang et al. Familial occurrence of dementia with Lewy bodies. American Journal of Geriatric Psychiatry 2004;12:179-188.*)

2.6.7 REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos adversos de clozapina son, en general, frecuentes, reversibles en algunos casos y graves en algunos otros casos. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema nervioso autónomo. El 1% de los pacientes experimenta algún caso de agranulocitosis, y la mayoría de estos casos (aproximadamente el 80%) se presentan en las primeras 18 semanas de tratamiento. El 16% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento. (*Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. N Eng J Med 1993; 329: 162-167*)

Las reacciones adversas más características son:

-Muy frecuentemente (>25%): somnolencia, sedación e hipersalivación.

-Frecuentemente (10-25%): mareos, los posibles efectos secundarios cardiacos (taquicardia, fatiga e hipotensión ortostática) se presentan ocasionalmente al modificar las dosis de clozapina, lo que se evita aumentando como máximo 50 mg cada dos días. La hipotensión ortostática que se manifiesta con sensación de mareo al cambiar de posición, el paciente puede evitarla aprendiendo a levantarse lentamente cuando está estirado, sin tener más consecuencias.

Estreñimiento (aunque generalmente leve, se han notificado casos de obstrucción intestinal e íleo paralítico).

-Ocasionalmente (1-9%): cefalea, convulsiones (no asociar con carbamazepina), colapso, temblor, rigidez muscular, acatisia, síndrome neuroléptico maligno, hipotensión ortostática con o sin colapso (especialmente en las primeras semanas de tratamiento), hipertensión, cambios en el electrocardiograma, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, incremento

de los valores de enzimas hepáticos, incontinencia urinaria, retención urinaria., fiebre, aumento de peso, sequedad de boca, visión borrosa y sudoración.

-Raramente (<1%): insomnio, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia y/o leucocitosis ataxia, disfasia, ansiedad, depresión, angina de pecho, arritmia cardiaca, pericarditis, ictericia colestática, impotencia, priapismo, midriasis, dermatitis, eritema, urticaria, disnea, tos, rinorrea. (*McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996;47:1113-1124.*)

2.6.8 INTERACCIONES.

La clozapina Interacciona con fármacos mielosupresores, ya que podrían potencializar el efecto secundario del producto asociado a agranulocitosis, se debe tratar de no utilizarlo concomitantemente con otros fármacos utilizados para el control de convulsiones o estados convulsivos. No se debe administrar concomitantemente con depresores del SNC en especial con benzodiazepinas. No se deben administrar junto con Fenitoína ni Carbamacepina ya que estos pueden disminuir sus concentraciones plasmáticas por posible inducción de su metabolismo hepático y por ende su efecto muy significativamente, no así los inhibidores de la recaptura de serotonina los cuales más bien aumentan las concentraciones plasmáticas de las clozapina (*Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED) 16 de julio del 2007.*)

Interacciones de control con Amitriptilina, Carbamacepina, cimetidina, ciprofloxacino, clobazam, Diazepam, Enalapril, Fenitoína, litio, Lorazepam, nortriptilina. Disminuye el efecto de fármacos que utilizan la vía metabólica CYP2D6, como el tramadol, codeína, hidrocodona y oxicodona. Los fumadores sufren un incremento significativo en la tasa metabólica de eliminación de la clozapina.

La administración de la Metoclopramida intensifica los efectos secundarios extrapiramidales.

Con respecto a interacciones de clozapina con litio, Valproato de sodio, fluoxetina, levotiroxina espironolactona, metformina se reporta:

- **Fluoxetina:** Se reporta un aumento del efecto farmacológico de clozapina con el uso de fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina sertralina (El incremento en las concentraciones de clozapina es menos del doble en pacientes que reciben concomitantemente clozapina y fluoxetina (sertralina o o paroxetina) y menos del triple en pacientes con clozapina y fluvoxamina. No se reporta que se altere el efecto farmacológico de la fluoxetina.

-**Benzodiacepinas:** (clobazam, clonazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam): potenciación de la toxicidad, con la aparición de delirio tóxico y colapso. No se ha establecido el mecanismo.

- **Cafeína:** inhibición del efecto antipsicótico de clozapina por posible antagonismo dopaminérgico.

- **Enalapril:** potenciación de la toxicidad, con aparición de síncope, por posible adición de sus efectos hipotensores.

- **Levodopa:** hay estudios con otras fenotiazinas (clorpromazina) en los que se ha registrado inhibición de su efecto, por antagonismo de sus acciones a nivel dopaminérgico.

- **Rifampicina:** disminución de los niveles plasmáticos de clozapina, con posible disminución de su efecto, por inducción de su metabolismo hepático.

- **Sales de litio:** (carbonato de litio): potenciación de la toxicidad de clozapina, con agranulocitosis y episodios convulsivos.

- **Valproato:** Limitados estudios farmacocinéticos señalan que hay poca o ninguna interacción tras la administración concomitante de clozapina y ácido valproico. Estudios han encontrado que la adición de Valproato de sodio a un tratamiento con clozapina puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de clozapina, aunque ninguno de estos estudios reportó incremento en efectos secundarios relacionados con clozapina o una pérdida en el control de los síntomas psicóticos (*American Hospital Formulary Service (AHFS)*).

2007. *Drug Information*. Ed by Mc Evoy, G.K. Wisconsin, USA. American Society of Health System Pharmacists. pp 2394-2422. Version on-line).

- **Levotiroxina, espironolactona, metformina:** No se reporta interacción con clozapina (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Base de datos de medicamentos para farmacia.).

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Es obligatoria la monitorización del recuento leucocitario ya que puede causar agranulocitosis, por lo que su uso debe limitarse a pacientes esquizofrénicos que no respondan o no toleren otros antipsicóticos, siempre que el recuento de leucocitos sea superior o igual a $3500/\text{mm}^3$ y, si además, pueden realizarse regularmente recuentos leucocitarios (semanalmente las 18 primeras semanas y, posteriormente, cada mes como mínimo durante el tratamiento).

Debe recordarse al paciente que contacte con el médico ante cualquier infección, prestando especial atención a los síntomas gripales o a cualquier infección que pudiera ser indicativa de neutropenia. Si como consecuencia del tratamiento con clozapina, se produce un recuento de leucocitos $<$ de $3500/\text{mm}^3$ y/o recuento absoluto de neutrófilos $<$ de $1500/\text{mm}^3$ se abandonará de inmediato y para siempre el tratamiento. (Burn, D.J., et al., *Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study*. *Movement Disorders*, 2003. 18(8): p. 884-889).

EMBARAZO

Según la FDA (*Food and Drug Administration*). Estudios sobre ratas y conejos, utilizando dosis 2-4 veces superiores las terapéuticas humanas, no han registrado efectos adversos fetales. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. (Lewis S.W. et al. *Randomized controlled trial of prescription of Clozapine versus other Second-Generation Antipsychotic drugs in resistant schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin*, 2006; 32(4); 715-723)

MADRES LACTANTES

Se ignora si la clozapina se excreta con la leche materna, no obstante, los estudios en animales sugieren que el fármaco puede ser distribuido en leche materna. A causa de los

posibles efectos adversos graves en el lactante (p. ej, somnolencia, letargia, distonías y disquinesia tardía), se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento. (Lewis S.W. *et al. Randomized controlled trial of prescription of Clozapine versus other Second-Generation Antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 2006; 32(4); 715-723*)

USO EN ANCIANOS

La seguridad y eficacia del uso de clozapina en ancianos no han sido específicamente establecidas. Los pacientes geriátricos parecen presentar una mayor predisposición a sufrir hipotensión ortostática y una mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos. También tienen más tendencia a padecer efectos secundarios extrapiramidales, como disquinesia tardía (con signos persistentes, difíciles de controlar y en algunos pacientes irreversibles).

La clozapina en particular presenta una menor incidencia de efectos extrapiramidales, no obstante, se recomienda observación durante el tratamiento para detectar signos precoces de disquinesia tardía y la reducción o interrupción del tratamiento para evitar una manifestación más grave del síntoma.

Además, los ancianos son generalmente más sensibles a los efectos adversos sobre el sistema nervioso central. Se recomienda iniciar la terapia con la dosis mínima eficaz, así como especial vigilancia clínica. Uso precautorio, recomendándose especial control clínico. (Luis *et al. Mild cognitive impairment: directions for future research. Neurology 2003;61:438-444.*)

2.6.9 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la clozapina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes que no puedan someterse a análisis sanguíneos regulares.
- Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrática (con excepción de granulocitopenia/agranulocitosis por quimioterapia previa).
- Alteraciones funcionales de la médula ósea.
- Epilepsia no controlada.

- Psicosis alcohólica u otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas y estados comatosos.
- Colapso circulatorio y/o depresión del SNC de cualquier etiología.
- Alteraciones renales y cardíacas severas (por ejemplo, miocarditis).
- Enfermedad hepática activa asociada con vómito, anorexia o ictericia; enfermedad hepática progresiva, insuficiencia hepática. Íleo. (*Novartis Farmacéutica 2004*)

2.6.10 PRECAUCIONES

- Alteraciones cardiovasculares graves, insuficiencia cardíaca y/o [insuficiencia coronaria: debido a las modificaciones hemodinámicas que pueden producir, en particular hipotensión por bloqueo alfa adrenérgico.
- Diabetes: puede alterar los niveles de glucosa en sangre.
- Enfermedades respiratorias asma crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica: puede tener efectos depresores sobre la función respiratoria.
- Epilepsia: los neurolépticos pueden disminuir el umbral convulsivo, con riesgo de crisis convulsivas, especialmente en pacientes de alto riesgo.
- Depresión: debido su efecto depresor sobre el sistema nervioso central.
- Glaucoma en ángulo estrecho, hipertrofia prostática o retención urinaria: puede aumentar la presión intraocular y/o retención urinaria debido a los efectos anticolinérgicos, lo que podría agravar la enfermedad.
- Estreñimiento: debido a los efectos anticolinérgicos del fármaco, puede producir estreñimiento, habitualmente leve, aunque se han notificado casos de complicaciones más graves, incluyendo obstrucción intestinal e íleo paralítico. Es aconsejable el tratamiento sintomático.

- Insuficiencia hepática: se metaboliza mayoritariamente en el hígado, por lo que se aconseja un ajuste de la posología al grado de funcionalismo hepático.
- Insuficiencia renal: se elimina mayoritariamente por vía renal, por lo que se aconseja un ajuste de la posología al grado de funcionalismo renal.
- Parkinsonismo: puede potenciar los efectos extrapiramidales pudiendo agravar la enfermedad, aunque su incidencia es mucho menor que con los antipsicóticos típicos.
- Exposición a temperaturas extremas (calor o frío intenso): las fenotiazinas pueden producir un golpe de calor o hipotermia debido a la supresión de la regulación hipotalámica de la temperatura central y periférica inducida por la fenotiazina.
- Reacciones de fotosensibilidad: no es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de que puedan producirse manifestaciones de fotosensibilidad.
- Síndrome neuroléptico maligno (snm): la administración de antipsicóticos se ha asociado a snm, complejo sintomático potencialmente mortal (que cursa con hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia, pulso errático, diaforesis, taquicardia, etc.). Ante estos signos o en caso de fiebre inexplicable, se deberá suspender la administración de cualquier antipsicótico.
- Síndrome de Reye: aumenta el riesgo de hepatotoxicidad en niños y adolescentes con signos y síntomas que sugieren el síndrome de reye.
- Torsade de pointes: los antipsicóticos pueden producir una prolongación del intervalo etc, pudiendo conducir a la aparición de torsade de pointes. Se deberá guardar precaución, especialmente cuando coexista bradicardia, desequilibrio electrolítico, administración conjunta de fármacos capaces de prolongar el intervalo qtc o prolongación congénita.

- Actividades especiales: no se aconseja la conducción de vehículos ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión durante el tratamiento, por posible aparición de somnolencia, mareos, etc. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas. (*McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996;47:1113-1124.*)

2.7 CLOZAPINA Y EFECTOS HEMATOLÓGICOS

El efecto secundario que más ha influido en los problemas de utilización de la clozapina y también de otros fármacos ha sido la agranulocitosis. Esta alteración hematológica consiste en una disminución en el recuento de neutrófilos, un tipo de leucocitos cuya misión principal es la eliminación de microorganismos, especialmente en las áreas de inflamación aguda, o que actúan como protección en la superficie de las mucosas.

La disminución de neutrófilos puede comportar una disminución del sistema inmunológico con el consiguiente peligro de complicaciones, que pueden ser graves. Se considera el límite mínimo peligroso si hay menos de 1.500 neutrófilos por mm³ de sangre (o 1.500 x 10⁹/L según las unidades que utilice el laboratorio que lo analice). Se ha investigado la posible relación de mecanismos inmunitarios o genéticos del paciente con la aparición de este efecto secundario, sin obtener resultados definitivos que la confirmen. (*López Muñoz y Álamo. Historia de la Psicofarmacología. Ed. Médica Panamericana (3 tomos), 1998-2007.*)

En 1992, dos años después de reintroducida la clozapina, 2.337 pacientes británicos recibieron el fármaco, de los que únicamente el 3,2% desarrolló neutropenia, reportándose un solo fallecimiento por agranulocitosis. Sin embargo, las molestias ocasionadas por el control hematológico y la trascendencia de los efectos adversos han motivado unos índices de incumplimiento terapéutico muy elevados. La cuidadosa selección de los pacientes es un factor importantísimo en el éxito del tratamiento. En la actualidad, después de diez años de vida del programa de control hematológico del tratamiento con clozapina, se ha puesto de manifiesto que la frecuencia de casos de neutropenia durante períodos de cinco años de tratamiento en pacientes sometidos a este control es de 0,38%.

En caso de presentarse agranulocitosis por utilización de clozapina, esto ocurre normalmente entre las cuatro y las dieciocho semanas. Es raro que se presente antes o después de estas fechas, pero no imposible. Se debe realizar un análisis hematológico para la determinación del recuento leucocitario cada semana durante los primeros seis meses y, a partir de entonces, cada dos semanas. Si se presenta peligro de agranulocitosis por disminución grave de leucocitos la interrupción de la medicación, tras la identificación de la neutropenia, hace que el paciente recupere generalmente la normalidad de su recuento leucocitario a las dos o tres semanas. (*American Psychiatric Association. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. 2ª edición española. Ars Médica, 2005*).

2.8 CLOZAPINA Y AUMENTO DE PESO.

La utilización de los anti psicóticos de segunda generación, incluida la clozapina, debe ser controlada con objeto de detectar la posible aparición de aumento de peso, caracterizado por los parámetros que se citan a continuación.

Obesidad abdominal:

Hombres: > 94 cm cintura

Mujeres > 80 cm cintura

Triglicéridos: ≥ 1.70 mmol/L (≥ 150 mg/dl)

Colesterol HDL:

Hombre: < 1.04 mmol/L (< 40 mg/dl)

Mujeres: < 1.30 mmol/L (< 50 mg/dl)

Presión arterial: ≥ 130 / ≥ 85 mm Hg

Glicemia en ayunas: ≥ 6.1 mmol/L (≥ 110 mg/dl)

(Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. Review article. Acta Psych Scand 1999; 100: 3-16)

Entre los efectos secundarios debidos al síndrome metabólico, el aumento de peso es uno de los que más preocupa y que afecta la calidad de vida de los pacientes. (*Lewis S.W. et al. Randomized controlled trial of prescription of Clozapine versus other Second-Generation Antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 2006; 32(4); 715-723.*

III. DISEÑO METODOLÓGICO.

3.1 Tipo de estudio:

Descriptivo Cualitativo de corte Transversal Retrospectivo

El estudio es descriptivo porque, recolectamos, analizamos y comparamos datos sobre las variables a investigar y fue diseñado para describir la distribución de dichas variables en nuestra investigación.

Es de corte cualitativo ya que utilizamos la recolección de datos sin medición numérica para realizar la interpretación de los mismos y presentar los resultados en nuestro trabajo final. Utilizamos como técnica principal de recolección de información a partir de la revisión de expedientes de pacientes tratados con clozapina.

Nuestro estudio es de corte transversal ya que realizamos el análisis de los datos recolectados de una fecha determinada a otra. Es retrospectivo ya que analizamos datos de pacientes que fueron tratados con clozapina en años anteriores, aunque es importante mencionar que algunos actualmente continúan con el tratamiento.

3.2 Descripción del ámbito de estudio

Para la realización de este estudio trabajamos con los expedientes clínicos de los pacientes atendidos por los psiquiatras privados, Dr. José Miguel Salmerón (9 expedientes) y el Dr. Luis Alonso Molina (9 expedientes).

3.3 Universo

El universo de nuestro trabajo es la suma de los pacientes que fueron tratados con clozapina por el Dr. Salmerón y por el Dr. Molina lo que hace un total de 18 Pacientes.

3.4 Muestra

La muestra correspondió a todo nuestro universo, porque consideramos que fueron muy pocos los registros de pacientes tratados con clozapina debido fundamentalmente a que no es un medicamento que forma parte de la lista básica de medicamentos del MINSA y en la

consulta privada es poco usados en los psiquiatras por las posibles reacciones adversas del fármaco.

3.4.1 Criterios de inclusión

- ☒ Mayores de 16 años.
- ☒ Pacientes que fueron tratadas con clozapina.
- ☒ Pacientes tratados en los consultorios del Dr. Salmerón y Dr. Molina.

3.4.2 Criterios de exclusión:

- ☒ Menores de 16 años
- ☒ Pacientes que no fueron tratadas con clozapina.
- ☒ pacientes que no asistieron al consultorio del Dr. Salmerón y del Dr. Molina

3.5 Variables del estudio

3.5.1 Variables independientes.

1. Sexo.
2. Edad.
3. Enfermedad psiquiátrica que padece en paciente.

3.5.2 Variables dependientes.

1. Uso de otros psicofármacos simultáneamente a la clozapina.
2. Dosis de administración de la clozapina.
3. Intervalos de administración.
4. Duración del tratamiento.
5. Efectos Adversos.

3.5.3 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicadores	Escala
Sexo.	Características Biológicas que diferencian al hombre de la mujer.	Masculino. Femenino	
Edad.	Tiempo Cronológico medido en años desde el nacimiento hasta la fecha de muerte	Días Meses Años.	16-29 años 30-45 años 46-60 años Más de 60 años
Trastorno Psiquiátrico.	Diagnóstico fundamentado en el conjunto de signos y síntomas del estado mental de un paciente en un determinado momento.	Esquizofrenia Trastorno depresivo Trastorno Bipolar	Leve Moderada crónica
Dosis	Cantidad determinada de un fármaco administrado para alcanzar un efecto terapéutico	Miligramos Gramos	12.5 Mg-25Mg 30 Mg-50 Mg 75Mg-100Mg 200 Mg-300Mg
Intervalo de Dosis.	Tiempo transcurrido entre la administración de una dosis y otra.	Horas Días Semanas	Cada 6 horas Cada 8 horas 1 vez al día
Duración del Tratamiento.	Número de horas o días que un paciente recibe un fármaco para un problema determinado.	Días Meses Años	1 mes - 6 meses 7meses-12 meses 13 meses - 24 meses Más de 24 meses.
Reacción adversa medicamentosa.	Efecto indeseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas.	Presencia síntomas Ausencia de síntomas	Leve Moderada Grave

3.6 Materiales

3.6.1 Materiales para recolectar información

La información se recolectó mediante el llenado de hojas de análisis de expedientes, en las que se consignaron las variables definidas para el estudio. Cada una de las hojas de recolección representa 1 caso y se identificó con un número para conservar el anonimato de los pacientes.

3.6.2 Materiales para procesar la información.

Para el análisis de la información se trabajará una matriz en el programa Excel. Se realizará el análisis estadístico de los datos recolectados utilizando la técnica de cruce de variables. Los resultados se expresarán para su mayor entendimiento en cifras porcentuales en base al número de casos analizados y representada en gráficos.

3.7 Plan De Tabulación Y Análisis

1. Distribución del sexo.
2. Distribución de la edad
3. Distribución por duración del tratamiento.
4. Distribución por enfermedad psiquiátrica diagnosticada.
5. Distribución por dosis.
6. Enfermedad psiquiátrica que padece en paciente.
7. Número de fármacos administrados simultáneamente con clozapina.
8. Distribución de otros fármacos simultáneamente a la clozapina.
9. Distribución de reacciones adversas presentadas.
10. Sexo/ Reacciones adversas.
11. Edad/Reacciones adversas.
12. Dosis de administración de la clozapina/ Reacciones adversas.
13. Diagnóstico/Aparición de reacciones adversas.

3.8 Unidad de análisis:

La unidad de análisis son los pacientes que fueron tratados con clozapina

APARTADO IV

4.1 RESULTADOS

En el período de estudio se realizó una revisión de expedientes de los pacientes que acudieron a los consultorios del Dr. José Miguel Salmerón y el Dr. Luis Alonso Molina. Se analizaron un total de 18 expedientes, de los cuales 9 correspondieron a los pacientes atendidos por el Dr. Salmerón y los otros 9 expedientes a los pacientes atendidos por el Dr. Molina. Todos los pacientes fueron atendidos en la consulta privada. En los expedientes analizados se logró constatar que solo 3 pacientes continúan siendo medicados con clozapina lo cual representa al 17% de los pacientes. *(Tabla 2)*

Con respecto a la distribución por edad en los pacientes tratados con clozapina se determinó que el mayor porcentaje en utilizar dicho fármaco es el que oscila en el intervalo de edades entre los 16-29 años (50%), seguido por los pacientes que tienen más de 60 años (28%), luego por pacientes entre los 30-45 años (17%) y finalmente el segmento de pacientes entre las edades de 46-60 años es el grupo que menos utiliza clozapina como tratamiento psiquiátrico (5%). *(Tabla 3)*

En cuanto a la distribución por sexo en nuestro estudio encontramos que 10 de los pacientes tratados con clozapina pertenecen al sexo femenino (56%) y 8 al sexo masculino (44%). *(Tabla 4)*

Respecto a la duración del tratamiento que tuvieron los pacientes, 9 de los pacientes fueron tratados durante un periodo de 1-6 meses (50%), seguido de un grupo de 5 pacientes que recibió tratamiento por más de 24 meses (28%). *(Tabla 5)*

La enfermedad psiquiátricas más tratada fue el trastorno afectivo bipolar (22.5%), seguida de esquizofrenia paranoide (17%), y esquizofrenia, trastorno depresivo y trastorno esquizoafectivo (11% cada una). *(Tabla 6)*

La suma de todos los trastornos esquizofrénicos diagnosticado en los pacientes que utilizan clozapina representa el 44.5%, el 55.5% restante da como resultado de una serie de trastornos psiquiátricos diferente a la esquizofrenia.

En referencia a la dosis, la dosis más frecuente en que es usada la clozapina es de 200 mg/día Encontramos que la mayoría de los pacientes 16 pacientes, (89%) tratados con clozapina no presentaban ninguna otra enfermedad psiquiátrica además de la enfermedad principal por la que son tratados con clozapina, solo el 11 % presentaba otra enfermedad psiquiátrica. *(Tabla 8 y 9)*

A un alto porcentaje de los pacientes se les administra otros fármacos además de la clozapina (89%). Pero sólo un porcentaje de ellos se les administra más de un fármaco (37.5%). *(Tabla 10 y 11)*

Entre los fármacos administrados en conjunto con la clozapina se destaca la clonacepan (40%), topiramato, ácido Valproico, velbutrim fluoxetina (9% cada uno). *(Tabla 12)*

Del total de los 18 pacientes estudiados, 7 de ellos presentaron reacciones adversas (38%) y 11 no presentaron ningún tipo de efecto indeseado (62%). *(Tabla 13)*. Ninguno de los pacientes de nuestro estudio presentó reacciones adversas graves, por el contrario las reacciones adversas que presentaron fueron de muy baja peligrosidad.

De los siete pacientes que presentaron reacciones adversas, cuatro corresponden al sexo femenino (57%) y tres al sexo masculino (43%). *(Tabla 14)*

El rango de edades que presenta mayor cantidad de pacientes con reacciones adversas es el de 16-29 años (71%), seguido de los rangos de 30-45 años y de más de 60 años (14.5% cada una). *(Tabla 15)*

En relación a la dosis y aparición de reacciones adversas se presentaron un mayor número de éstas en los pacientes que eran tratados con 100, 200 y 300 mg diarios de clozapina

(28.5% cada uno) y en menor cantidad los que fueron tratados con 25 mg al día (14.5%).
(*Tabla 16*)

Las reacciones adversas medicamentosas se presentaron en su mayoría en los pacientes que tuvieron una duración de tratamiento de 1-6 meses. (*Tabla 17*)

Entre las reacciones adversas detectadas en los pacientes encontramos aumento de peso (55.5%) y somnolencia (44.5%). (*Tabla 19*)

De los cinco pacientes que aumentaron de peso durante el tratamiento con clozapina cuatro eran del sexo femenino (80%) y sólo uno era del sexo masculino (20%). (*Tabla 21*)

De los pacientes que aumentaron de peso 4 de ellos (80%) aumentaron menos de 10 Kg, y 1 aumento considerablemente, es decir más de 20 kg (20%). (*Tabla 20*)

En cuanto a la aparición de somnolencia debido al uso de clozapina, de los 4 pacientes que presentaron esta reacción adversa, 2 eran del sexo femenino (50%) y 2 del sexo masculino (50%). (*Tabla 22*)

4.2 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Se realizó un estudio de las reacciones adversas presentadas en pacientes tratados con clozapina en el período de diciembre 2004 a noviembre 2009, examinándose así 18 expedientes. Todos los pacientes objeto de estudio de nuestra investigación pertenecen a la consulta privada ya que la clozapina no se encuentra incluida en la lista básica de medicamentos del MINSA y por lo tanto ésta no es utilizada en los centros asistenciales del estado.

En el mismo sector privado el uso de clozapina es poco debido a un temor en los psiquiatras por las posibles reacciones adversas graves que le son atribuidas a dicho fármaco y que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Además la clozapina es un fármaco que debe ser monitoreado con exámenes hemáticos continuos durante todo su periodo de administración especialmente en las primeras 18 semanas de tratamiento. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos ninguna reacción adversa grave entre los pacientes que fueron tratados con clozapina.

En el rango de edad comprendido entre los 16 a los 29 años se prescribió más la clozapina(*gráfico2*), siendo éste el grupo de pacientes más jóvenes, lo cual concuerda con los indicadores de salud mental de nuestro país que reflejan que la incidencia de enfermedades psiquiátricas es mayor en personas jóvenes que en personas de mayor edad (*Gráfico 22*). Por lo tanto en nuestro estudio este segmento poblacional fue el que presentó mayor número de reacciones adversas medicamentosas debido a que este es el segmento que se encuentra expuesto de forma más continua al tratamiento con clozapina.

En relación al sexo del paciente no hubo grandes variantes en el uso de clozapina esto debido según la OMS a que los índices generales de trastornos psiquiátricos son casi idénticos entre hombres y mujeres (*gráfico3*).

La corta duración observada en el tratamiento de los pacientes medicados con clozapina menor a 1 año (*gráfico 4*) obedece a que éstos llegan de manera inconsistente a los

consultorios privados, es decir, llegan pocas veces a consultas y luego se retiran. Dado que la clozapina es un fármaco de uso crónico, es necesario un tratamiento continuo para poder mantener controlada la enfermedad, por lo tanto los pacientes deberían de asistir consecutivamente al consultorio donde son tratados,

Nuestro estudio refleja que en un 87% de los casos estudiados los pacientes no siguieron asistiendo de manera regular al consultorio médico, lo cual representa a un total de 15 pacientes en los que no se podría comprobar si actualmente están tomando el medicamento. *(Gráfico 1).*

Según la bibliografía consultada y la ficha técnica de la clozapina la principal indicación de esta es en el tratamiento de la esquizofrenia, esto concuerda con los datos obtenidos en nuestro estudio ya que reflejan que un 44.5 % de los casos en que la clozapina fue prescrita correspondió a pacientes que padecen algún tipo de trastorno esquizofrénico. El 55.5% restante corresponde a diferentes enfermedades cuyo porcentaje por separado es menor al porcentaje de paciente que representa esquizofrenia. *(Gráfico 6).*

En relación a las reacciones adversas medicamentosas, el aumento de peso fue la que más se presentó en los pacientes *(Gráfico 18)*, según la bibliografía estudiada esto se debe a que los antipsicóticos atípicos aumentaban significativamente la actividad de la enzima AMP quinasa (AMPK) en el hipotálamo, esto ocurre porque los antipsicóticos bloqueaban los receptores de la histamina H1 los cuales están relacionados con la regulación del apetito.

El mayor porcentaje de pacientes con reacciones adversas se dio en el sexo femenino, especialmente en caso del aumento de peso *(Gráfico 20)*, en donde este es significativamente mayor y más frecuente en mujeres que en varones. Según la datos consultados esto es debido a que las mujeres son más propensas a aumentar de peso a causa del tratamiento antipsicótico. También se observan diferencias relacionadas con el sexo para las reacciones metabólicas de fase I y II. Las mujeres presentan un nivel menor de secreción ácida gástrica y flujo sanguíneo circulatorio, tiempo más prolongado de vaciamiento gastrointestinal y compartimientos lipídicos de mayor magnitud. En comparación con el resto de los Antipsicóticos, la clozapina es el agente que más aumento ponderal de peso ocasiona. Los

factores que predisponen el aumento de peso serían el índice de masa corporal bajo, la menor edad y el sexo femenino.

En cuanto a la dosis no se encontró relación directa de ésta con la aparición de RAMs en los pacientes, ya que se presentaron reacciones adversas tanto en pacientes que utilizaban dosis bajas de 25 mg/día, como en pacientes que tomaban dosis mayores de hasta de 300mg/día (*Gráfico 15*). Por lo antes expuesto no se logra atribuir la aparición de reacciones adversa a las dosis administradas sino a las características idiosincráticas en cada paciente.

Según la bibliografía consultada la somnolencia es una de las reacciones adversas que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes medicados con clozapina lo que se comprobó en nuestra investigación ya que de los pacientes que presentaron reacciones adversa el 44.5 % presentó somnolencia (*Gráfico 18*).

4.3 CONCLUSIONES.

La clozapina es muy poco utilizada en nuestro país ya que se cree que provoca reacciones adversas medicamentosas graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

Sin embargo con nuestro estudio demostramos que con el debido seguimiento no produce reacciones adversas medicamentosas graves, ya que los efectos indeseados identificados en los pacientes tratados con clozapina fueron aumento de peso y somnolencia y éstos no representan un riesgo para la vida del paciente.

Sólo el 38 % de los pacientes presentó reacciones adversas por el uso de clozapina y éstas fueron de muy baja peligrosidad.

La mayoría de los pacientes a los que se les administró clozapina corresponde a una población joven comprendida entre las edades de 16 a 29 años. Esto se debe a que es el sector poblacional en el que más se presentan las enfermedades psiquiátricas.

Las principales enfermedades psiquiátricas diagnosticadas para la que se prescribió clozapina fueron los diferentes tipos de esquizofrenia, determinándose así que la clozapina está siendo prescrita correctamente, ya que la esquizofrenia es una de sus principales indicaciones.

El sexo femenino es el más vulnerable a presentar reacciones adversas, debido a las diferencias que presenta en las reacciones metabólicas en comparación con el sexo masculino.

4.4 RECOMENDACIONES

- Realizar un amplio estudio de los riesgos y beneficios de la clozapina en pacientes psiquiátricos en nuestro país con el fin de poder observar las reacciones adversas medicamentosas de dicho fármaco en una población mayor.

- Realizar estudios comparativos entre la clozapina y otros psicofármacos para valorar cual representa una mejor opción terapéutica en el manejo de pacientes psiquiátricos.

- Valorar la posibilidad de incluir a la clozapina dentro de la lista básica de medicamentos del MINSA ya que con el debido seguimiento del tratamiento ésta demuestra tener menos efectos adversos que los psicofármacos típicos.

BIBLIOGRAFIA.

Agencia Española del Medicamento. Curso de Farmacovigilancia. 2000.

Alberca Serrano R. et al. Demencias: diagnóstico y tratamiento. Masson S.A., Barcelona 1998.

Alphs LD, Anand R. Clozapine: The Commitment to Patient Safety. J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl. 12): 39-42

Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. N Eng J Med 1993; 329: 162-167

Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. N Eng J Med 1993; 329: 149-153

Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ, et al. Clozapine induced-agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. N Eng J Med 1993; 329: 189-191

American Hospital Formulary Service (AHFS). 2007. Drug Information. Ed by Mc Evoy, G.K. Wisconsin, USA. American Society of Health System Pharmacists. pp 2394-2422. Version on-line.

American Psychiatric Association. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. 2ª edición española. Ars Médica, 2005.

Asociación Internacional por la salud, AIS Nicaragua. Farmacovigilancia actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Boletín 27. P2. 2005.

Babylon Dictionary, <http://diccionario.babylon.com/psicof%C3%A1rmaco>. 2009

Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED) 16 de julio del 2007

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Base de datos de medicamentos para farmacia.

De elorza martínez, gustavo. Diccionario medico zamora. 2ª ed. Bogotá, colombia. Zamora editores, 2008. 1568 pp.

Debby W. Tsuang et al. Familial occurrence of dementia with Lewy bodies. American Journal of Geriatric Psychiatry 2004;12:179-188.

Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 759-764

Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 776-780.

Farreras-Rozman: *Medicina Interna*, 14ª Edición. Ediciones Harcourt S.A. 2000.

Figueras A.; Napcham BM.; Bergsten-M. G. Farmacovigilancia Acao Na Reacao. Centro de Vigilancia Sanitaria. Secretaria del Estado de Sao Paulo. Julio 2002.

Harrison: *Principios de Medicina Interna*, 14ª Edición. McGraw-Hill Interamericana de España 1998.

Juárez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bachetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 801-806

Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication; effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1571-1582

Baptista T, Kin NM, Beaulieu S. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:205-219

Lambertenghi Deliliers G. Blood dyscrasias in clozapina-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000; 85(3): 233-237

Lewis S.W. et al. Randomized controlled trial of prescription of Clozapine versus other Second-Generation Antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2006; 32(4); 715-723.

López Muñoz y Álamo. *Historia de la Psicofarmacología*. Ed. Médica Panamericana (3 tomos), 1998-2007.

Luis et al. Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology* 2003;61:438-444.

McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12): 24-29.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.

Ministerio de Salud. *Política Nacional de Medicamentos*. 1996.

Naber D. Optimizing Clozapine Treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 12) : 35-38

Narváez E.; Somarriba N.; Figueras A. Propuesta de Sistema Nicaragüense de Farmacovigilancia. 2001.

OMS. Cómo conformar un Centro de Farmacovigilancia. Edición traducida al Español por Mariano Madurga S. 2001.

Organización Panamericana de la Salud. Glosario de Medicamentos. 1999.

Organización Mundial de la Salud. Punto de Vista. Vigilando hacia medicinas más seguras. 2003.

Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 2004.

Ruiz M, Rejas J, Soto J, Pardo A, Rebollo I. Adaptación y validación del Health Utilities Index Mark 3 al castellano y baremos de corrección en la población española. Medicina Clínica (Barcelona) 2003;120(3):89-96.

Susan L. Mitchell et al. Estimating prognosis for nursing home residents with advanced dementia. Journal of the American Medical Association 2004;291:2734-2740.

The American Heritage Stedman's Medical Dictionary. «Diccionario Medico KMLE - Definición de psicosis.

The American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, second edition. The American Journal of Psychiatry 2007 (December 2007 supplement).

T.J. Ferman et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. Neurology 2004;62:181-187.

Villalba, María. Diccionario de medicina océano mosby. 3ª ed. Barcelona, España. Editorial océano, 2008. 1568 pp.

Hippius H. A Historical Perspective of Clozapine. J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl. 12): 22-23

Villalba, María. Diccionario de Medicina Océano Mosby. 3ª ed. Barcelona, España. Editorial Océano, 2008. 1086 pp.

Ranjan R, Meltzer HY. Acute and long term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression. Biol Psychiatry 1996; 40: 253-258.

ANEXOS

**HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES
TRATADOS CON CLOZAPINA.**

1. **Paciente:** _____
2. **Edad:** _____
3. **Sexo:** _____
4. **Peso:** _____
5. **Enfermedad diagnosticada:** _____
6. **Tratamiento:** _____
7. **Posología:** _____
8. **Dosis:** _____
9. **Intervalo:** _____
10. **Duración del Tratamiento:** _____
11. **Exámenes Hemáticos:** _____
12. **Otras enfermedades:** _____
13. **Otros Fármacos:** _____
14. **Interacciones:** _____
15. **Reacciones Adversas Medicamentosas:** _____

TABLAS

TABLA 2.

PORCENTAJE DE PACIENTES ACTUALMENTE TRATADOS CON CLOZAPINA

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje
Utiliza actualmente clozapina	3	17%
No utiliza actualmente clozapina	15	83%

TABLA 3.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD.

Rango de edades.	Número de Pacientes	Porcentaje
16-29 años	9	50%
30-45 años	3	17%
46-60 años	1	5%
Más de 60 años	5	28%

TABLA 4.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

Sexo	Número de Pacientes	Porcentaje
Masculino	8	44%
femenino	10	56%

TABLA 5.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

Duración del Tratamiento	Número de Pacientes	Porcentaje
1 mes a 6 meses	9	50%
7 meses a 12 meses	2	11%
13 meses a 24 meses	2	11%
Más de 24 meses.	5	28%

TABLA 6.

ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA DIAGNOSTICADA.

Diagnóstico	Número de pacientes	Porcentaje
Esquizofrenia	2	11%
Esquizofrenia paranoide	3	17%
Esquizofrenia residual	1	5,5%
Trastorno Depresivo	2	11%
Trastorno Afectivo	1	5,5%
Trastorno afectivo Bipolar I	4	22,5%
Trastorno Afectivo Bipolar II	1	5,5%
Trastorno Esquizoafectivo	2	11%
Demencia vascular	1	5,5%
Retardo mental moderado	1	5,5%

TABLA 7

ESQUIZOFRENIA/ OTRAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

Enfermedad	Número de pacientes	Porcentaje
Esquizofrenia	8	44.5%
Otras enfermedades	10	55.5%

TABLA 8.

DISTRIBUCIÓN POR DOSIS.

Dosis	Número de pacientes	Porcentaje
25mg	2	11%
50 mg	2	11%
75mg	1	5,5%
100mg	4	22,5%
125mg	1	5,5%
200mg	5	28%
250mg	1	5,5%
300mg	2	11%

TABLA 9.

OTRAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS QUE PADECE EL PACIENTE.

Otra enfermedad psiquiátrica.	Número de paciente	Porcentaje
Ninguna	16	89%
Trastorno Obsesivo Compulsivo	1	5.5%
Ansiedad	1	5.5%

TABLA 10.

OTROS PSICOFÁRMACOS ADMINISTRADOS.

Administración de otros fármacos	Número de pacientes	Porcentaje
Si	16	89%
No	2	11%

TABLA 11.

NÚMERO DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS SIMULTÁNEAMENTE A CLOZAPINA.

Cantidad de fármacos Administrados simultáneos A clozapina	Número de pacientes	Porcentaje
Un fármaco	10	62.5%
Más de un fármaco	6	37.5%

TABLA 12.

DISTRIBUCIÓN DEL USO DE OTROS PSICOTRÓPICOS SIMULTANEOS AL TRATAMIENTO CON CLOZAPINA.

Otro Psicofármacos	Número de Paciente	Porcentaje de uso.
Clonacepan	9	40%
Topiramato	2	9%
Acido Valpróico	2	9%
Velbutrim	2	9%
Fluoxetina	2	9%
Lamotrigina	1	4%
Paroxelina	1	4%
Rivostigmina	1	4%
Reboxetina	1	4%
Imipramina	1	4%
Carbonato de Litio	1	4%

TABLA 13.

PRESENCIA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Presencia de RAMs	Número de Pacientes	Porcentaje
Presentó RAMs	7	38%
No presentó RAMs	11	62%

TABLA 14.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS.

Sexo	Número de pacientes	Porcentaje
Masculino	3	43%
Femenino	4	57%

TABLA 15.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE PACIENTES CON REACCIONES ADVERSAS.

Rango de edades.	Paciente con RAM	Porcentaje
16-29 años	5	71%
30-45 años	1	14.5%
Más de 60 años	1	14.5%

TABLA 16.

DOSIS/APARICIÓN DE RAM

Dosis	Número de Pacientes con RAM	Porcentaje
25 mg	1	14,5%
100mg	2	28,5%
200mg	2	28,5%
300mg	2	28,5%

TABLA 17.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO/ APARICIÓN DE RAM

Duración del Tratamiento	Número de Pacientes con RAM	Porcentaje
1 mes a 6 meses	3	42%
13 meses a 24 meses	2	29%
Más de 24 meses.	2	29%

TABLA 18.

DIAGNÓSTICO/APARICIÓN DE RAM.

Diagnóstico	Número de Pacientes con rams	Porcentaje
Esquizofrenia	2	29%
Esquizofrenia Paranoide	1	14%
Trastorno Esquizoafectivo	2	29%
Trastorno Afectivo Bipolar I	1	14%
Trastorno afectivo Bipolar II	1	14%

TABLA 19.

REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS.

Reacción Adversa	Número de pacientes	Porcentaje
Somnolencia	4	44.5%
Aumento de peso	5	55.5%

TABLA 20.

DISTRIBUCIÓN DEL AUMENTO DE PESO REGISTRADO

Aumento de peso registrado en los pacientes	Número de pacientes	Porcentaje
≤ 10 Kg	4	80 %
≥ 20 Kg	1	20 %

TABLA 21.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE PACIENTES QUE AUMENTARON DE PESO.

Sexo	Número de pacientes	Porcentaje
Masculino	1	20%
Femenino	4	80%

TABLA 22.

DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE PACIENTES CON SOMNOLENCIA.

Sexo	Número de pacientes	Porcentaje
Masculino	2	50%
Femenino	2	50%

GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes actualmente tratados con clozapina



Gráfico 2. Distribución por edad

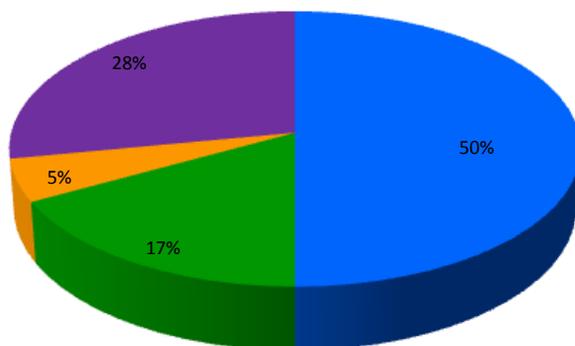


Gráfico 3. Distribución por sexo.

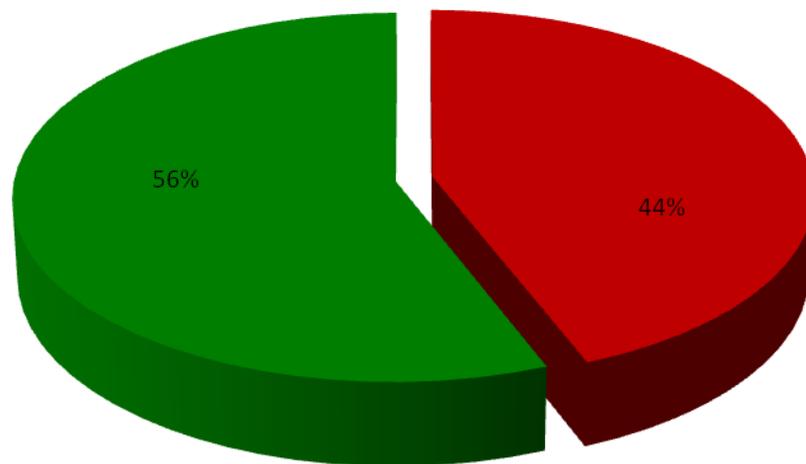


Gráfico 4. Duración del tratamiento.

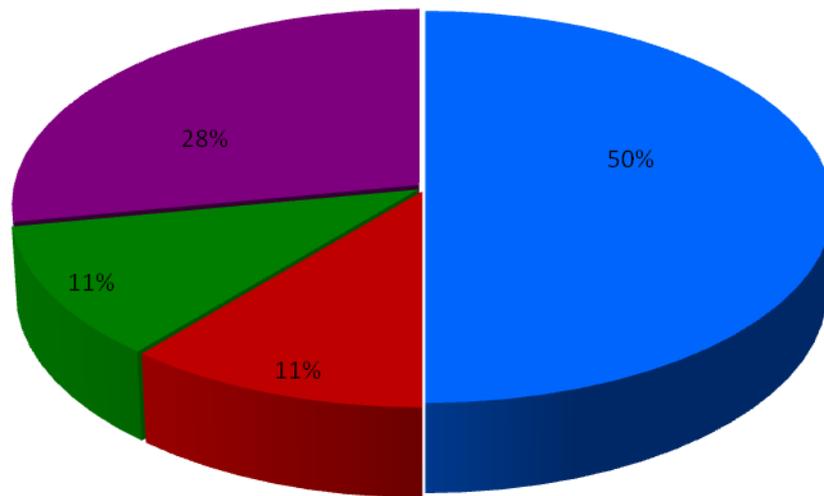
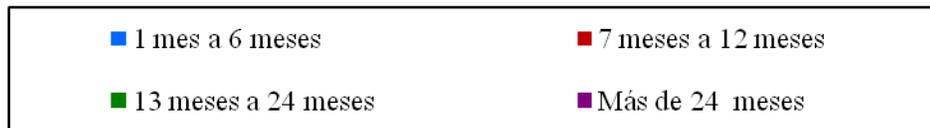


Gráfico 5. Diagnóstico.

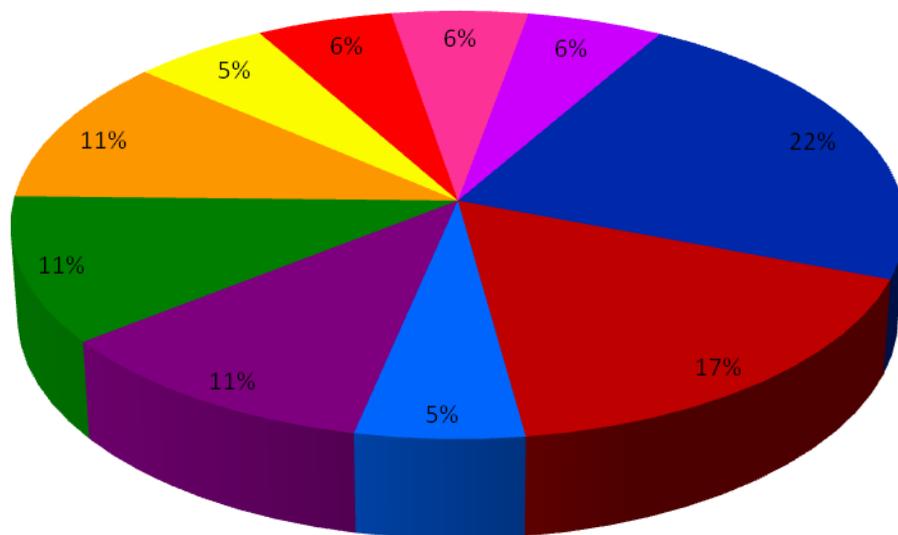
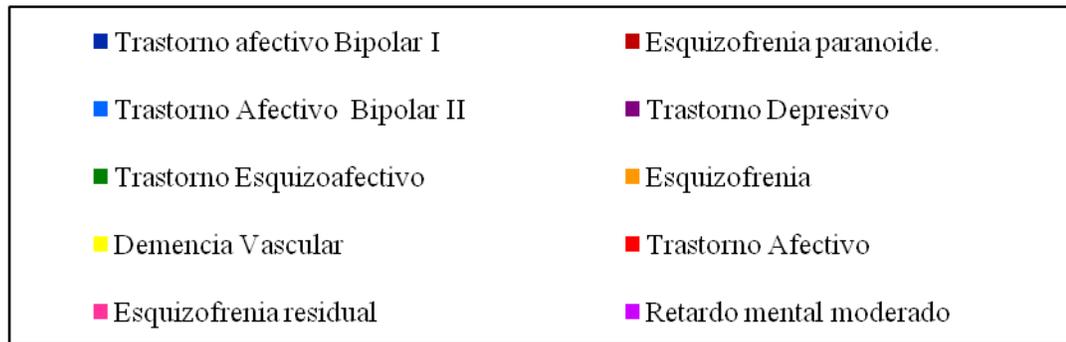


Gráfico 6. Esquizofrenia/Otras enfermedades

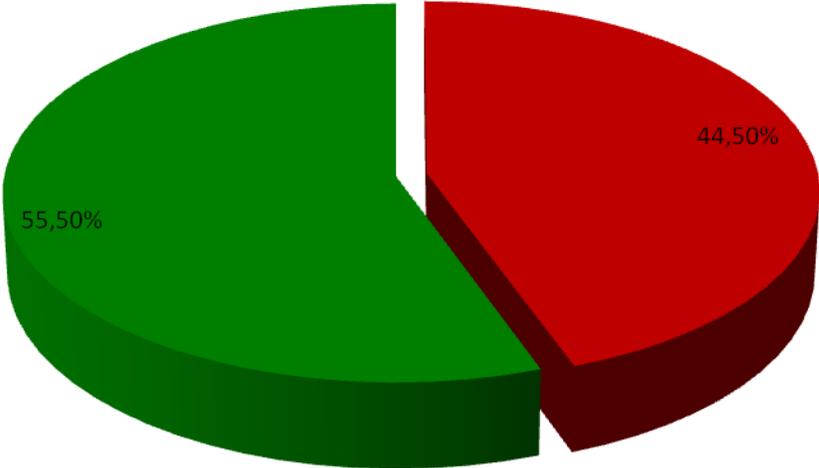


Gráfico 7. Distribución por dosis.

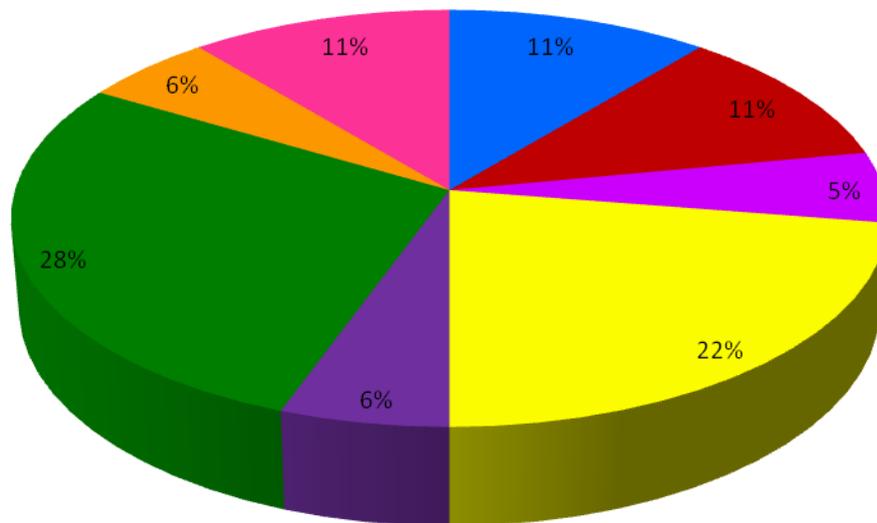
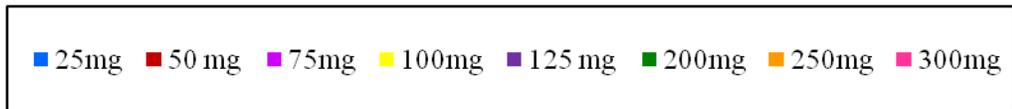


Gráfico 8. Otras enfermedades Psiquiátricas.

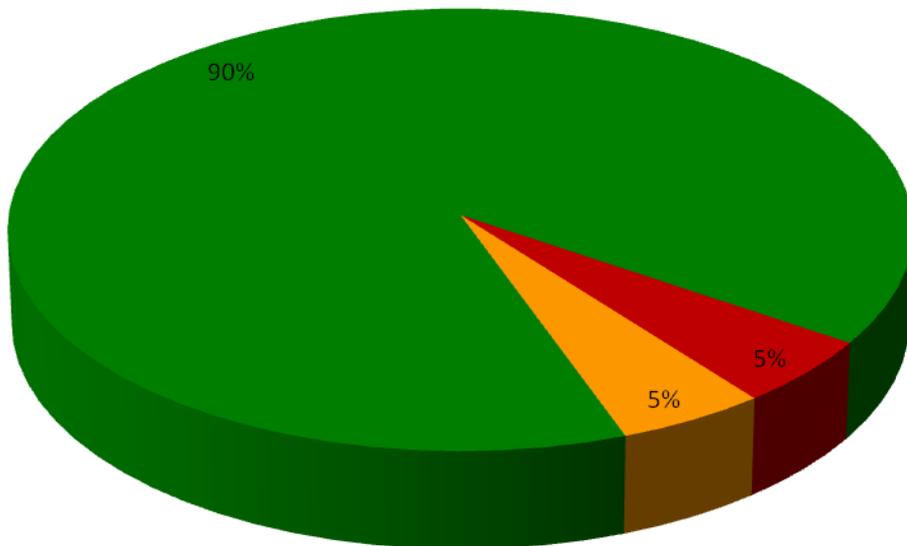
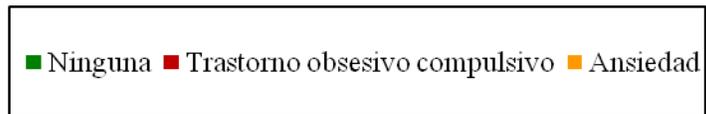


Gráfico 9. Pacientes que Utilizan otro psicofármacos además de la clozapina.

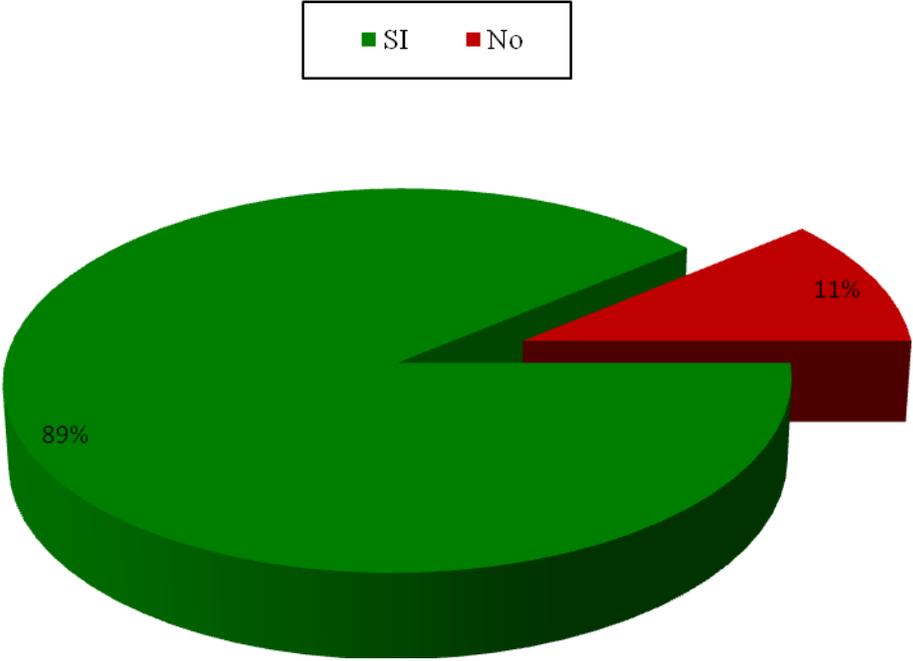


Gráfico 10. Cantidad de Fármacos administrados simultaneo a clozapina.

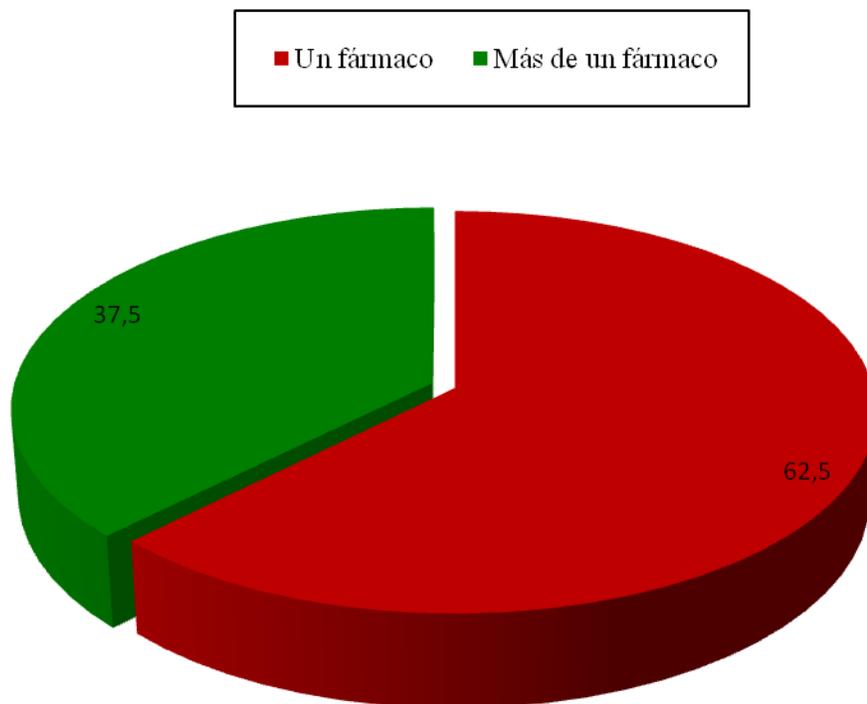


Gráfico 11. Distribución del uso de otros psicofármacos simultáneos al tratamiento con clozapina.

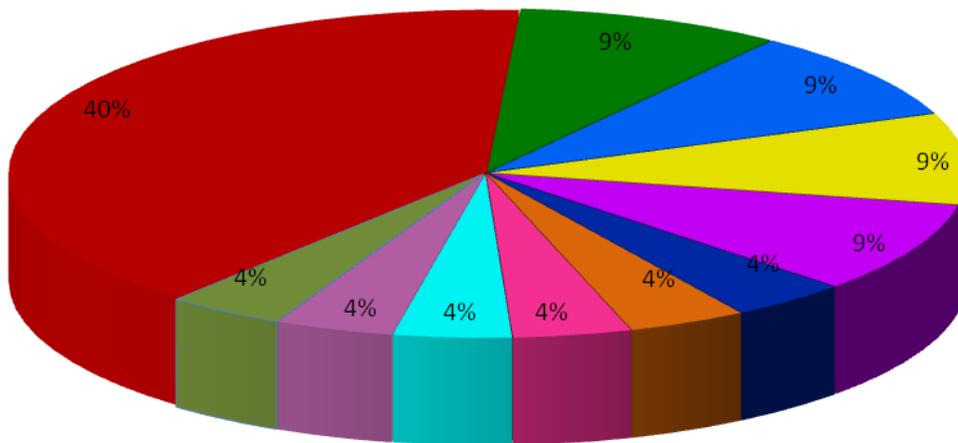
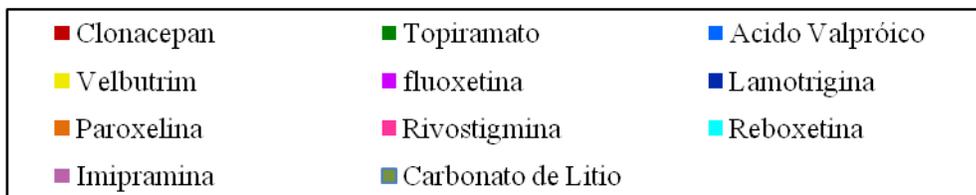


Gráfico 12. Presencia de Reacciones Adversas medicamentosas.

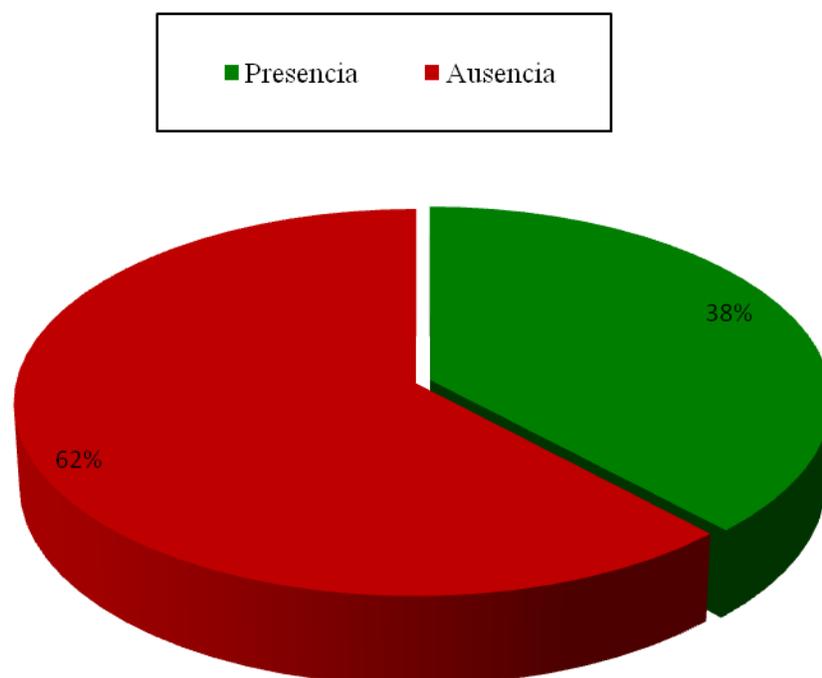


Gráfico 13. Distribución por sexo de pacientes con reacciones adversas.

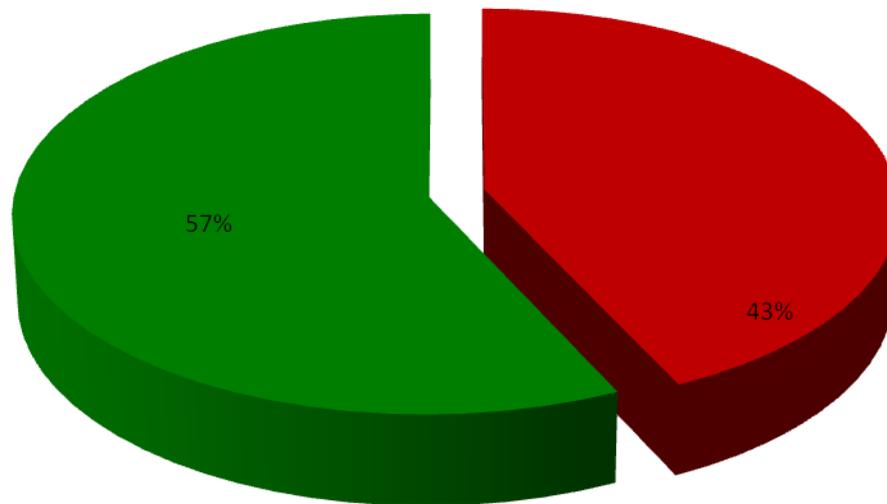
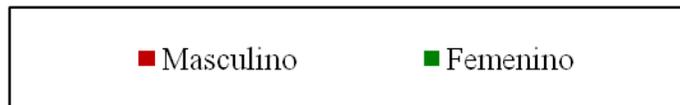


Gráfico. 14 Distribución por edad de pacientes con reacciones adversas.

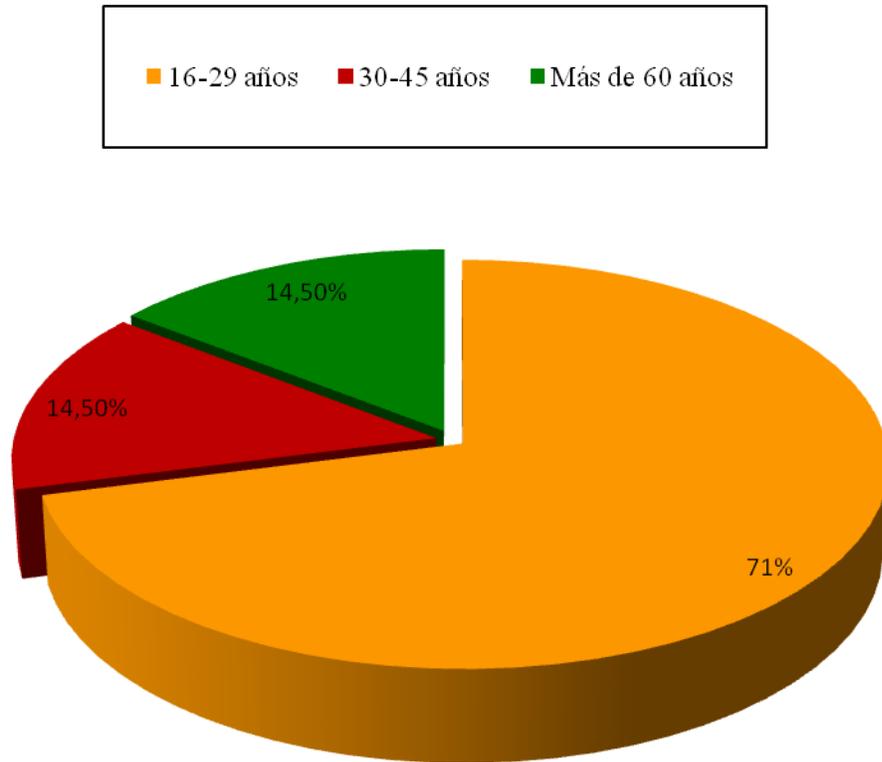


Gráfico 15. Dosis/Aparición de Ram.

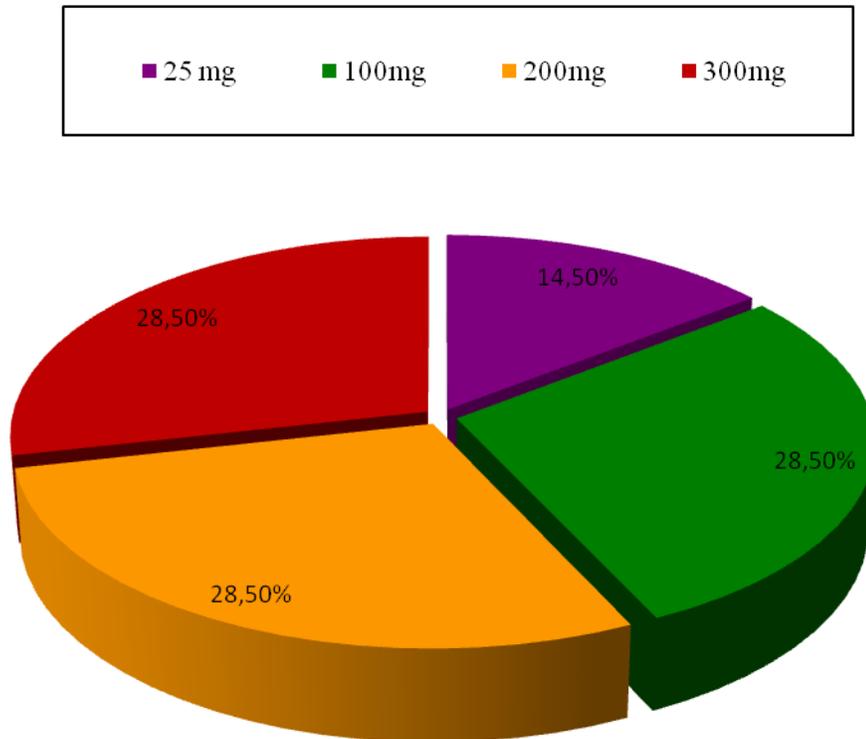


Gráfico 16. Duración del tratamiento/aparición de RAM.

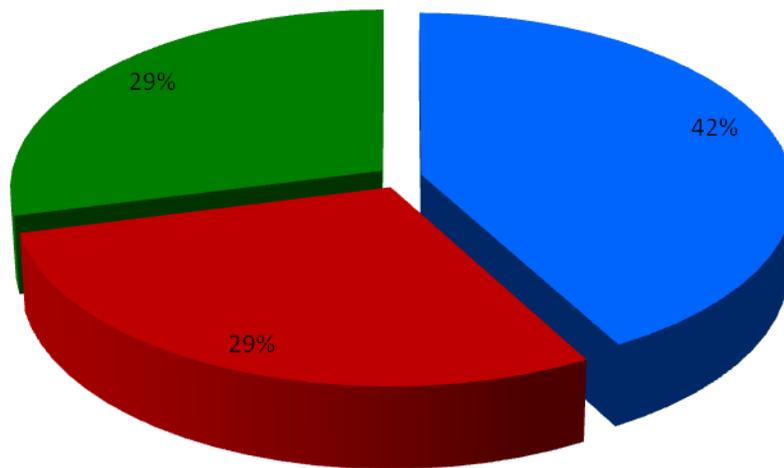
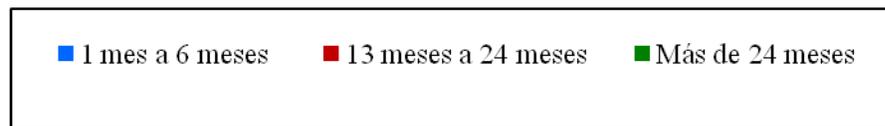


Gráfico 17. Diagnóstico/Aparición de RAM.

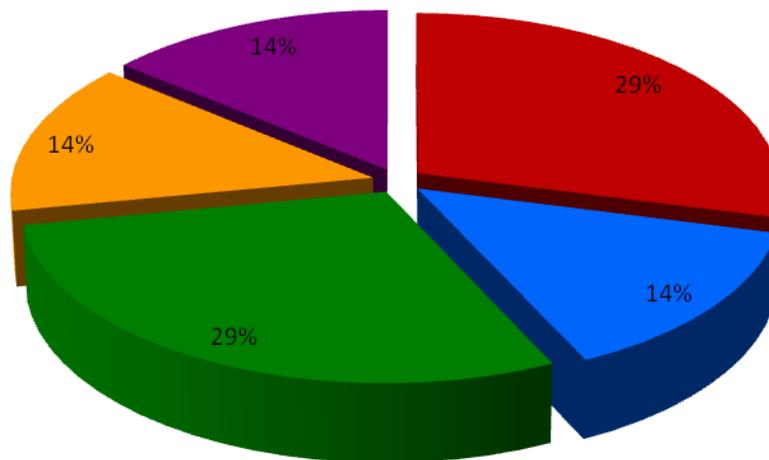
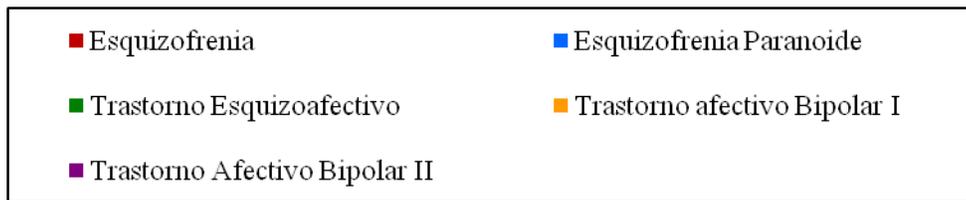


Gráfico 18. Reacciones Adversas Presentadas en los Pacientes.

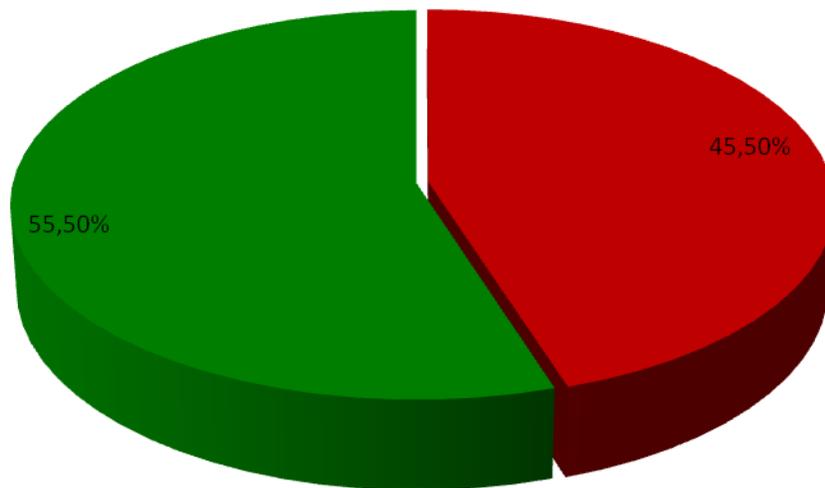


Gráfico. 19 Aumento de Peso Registrado en los Pacientes.

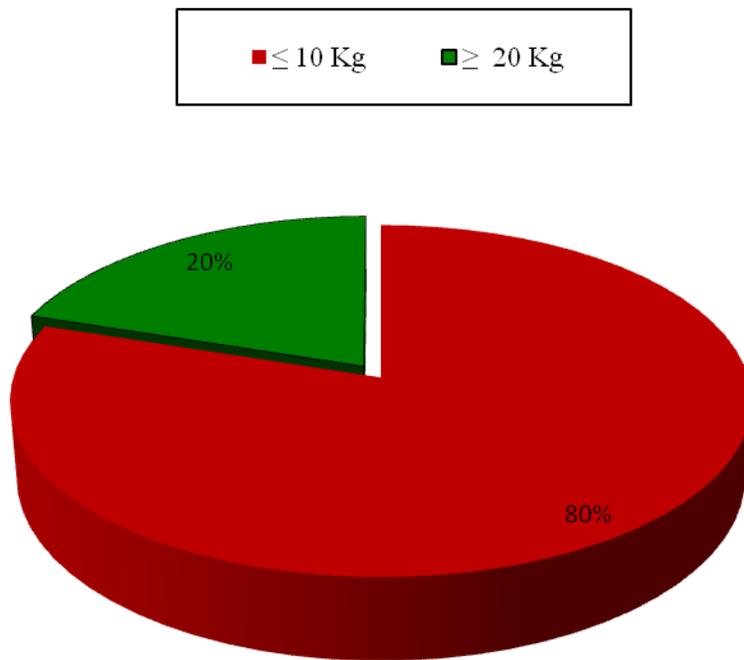


Gráfico 20. Distribución por sexo de pacientes que presentaron aumentaron de peso.

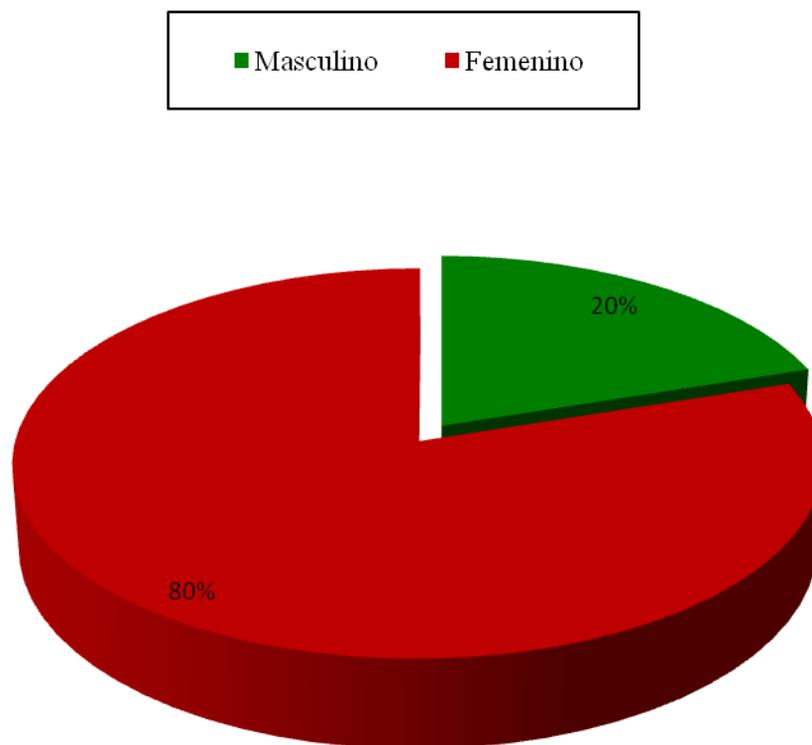


Gráfico 21. Distribución por sexo de pacientes con somnolencia.

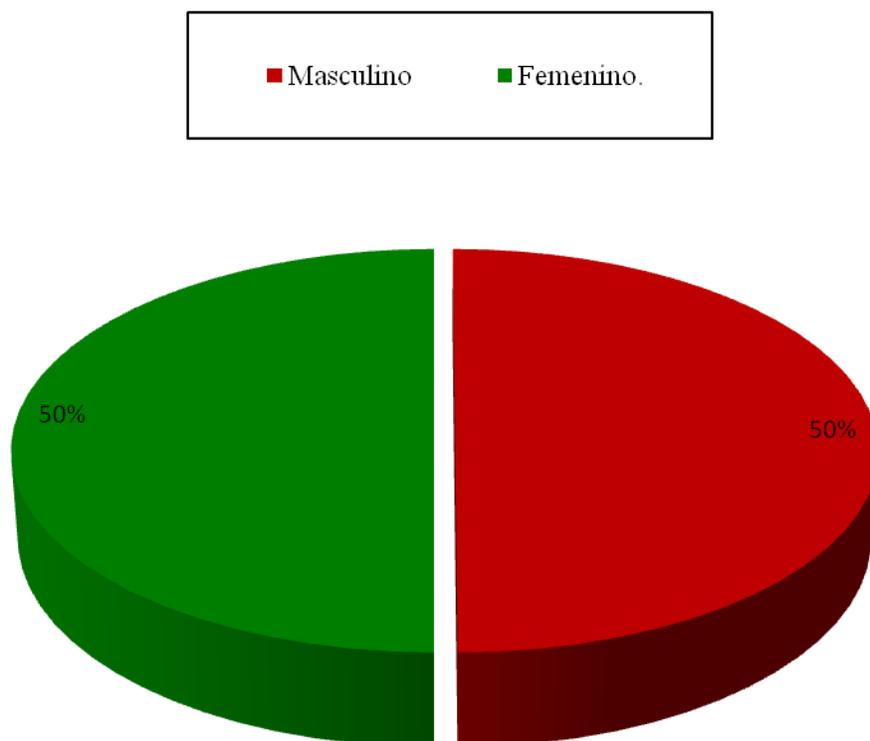
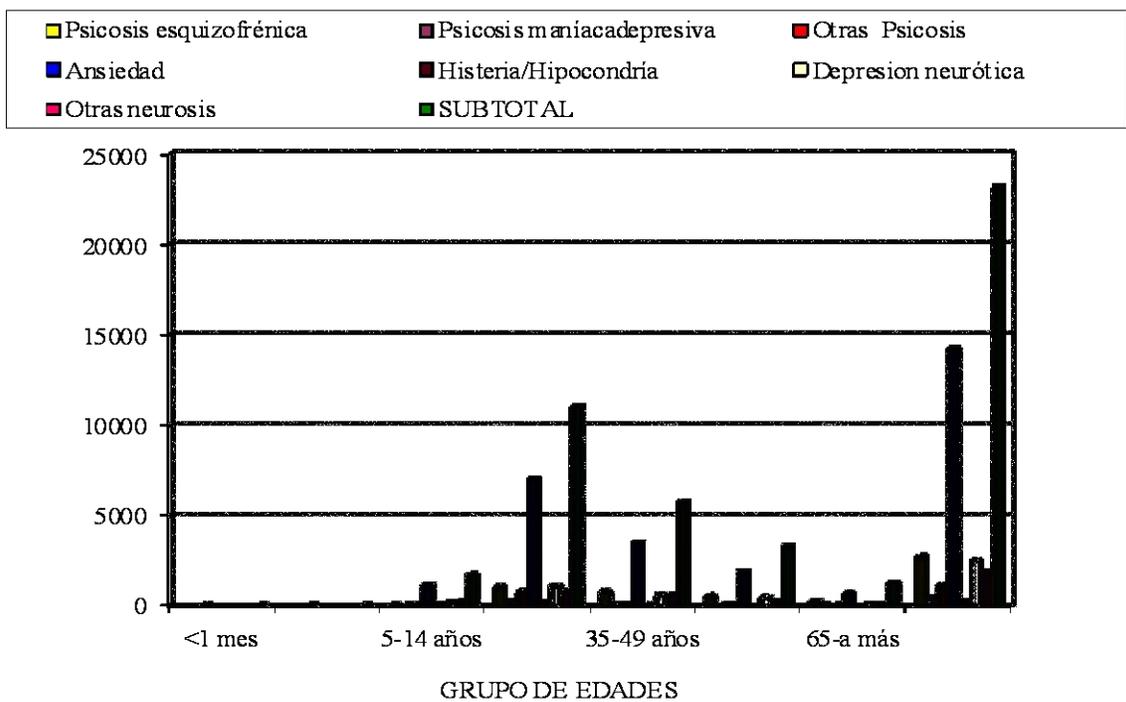


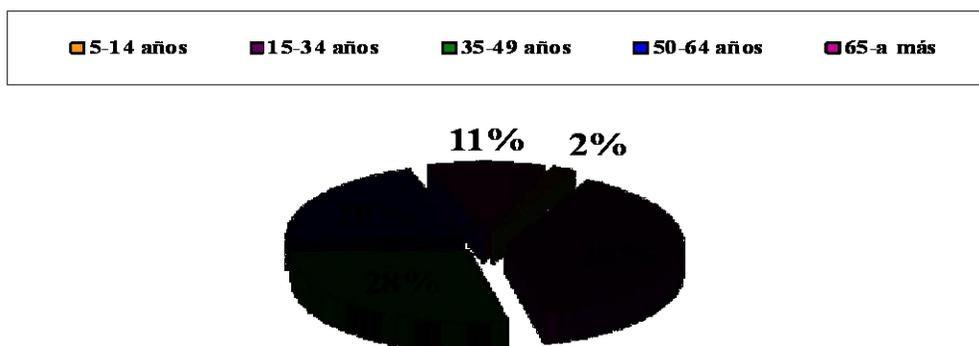
Grafico 22.

Indicadores Nacionales de Enfermedades mentales por grupo de edad Nicaragua 2002.



Indicadores de salud mental Dr. Carlos J. Fletes González
 Responsable Programa Nacional de Salud Mental.
 Ministerio de Salud, 2003

Gráfico 23. Psicosis esquizofrénicas, 2002.



Indicadores de salud mental Dr. Carlos J. Fletes González
Responsable Programa Nacional de Salud Mental.
Ministerio de Salud, 2003

GLOSARIO

Abulia: pérdida de capacidad o reducción de ésta para actuar voluntariamente o tomar decisiones.

Acatisia: imposibilidad de permanecer sentado. El paciente experimenta inconformidad de estar sentado.

Agranulocitosis: disminución en el recuento de granulocitos en la sangre.

Alogia: reducción del pensamiento y de la productividad del habla.

Amenorrea: ausencia temporal o permanente de la menstruación

Ansiolítico: fármaco con acción depresora del sistema nervioso central, destinado a disminuir o eliminar los síntomas de la ansiedad..

Antagonista: sustancia, natural o sintética, que se une a los receptores del organismo en cuestión, bloqueándolos contra la acción de los agonistas y no produce ningún efecto sobre el cuerpo

Antiemética: sustancia contra el vómito.

Anticolinérgica: sustancia que bloque la actividad de la acetilcolina.

Antidepresivo: medicamentos para el tratamiento de las depresiones mayores.

Antimaníaco: fármacos utilizados para tratar la manía y la depresión.

Aplanamiento efectivo: intensidad de la expresión emocional.

Bradicinesia: dificultad en iniciar movimiento, en la ejecución de los mismos e incapacidad para modificar la postura.

Catalepsia: mantenimiento anormal de posturas o actividades físicas, muchas veces incómodas con aumento de la tensión muscular.

Catatonía: trastorno acentuado en la motilidad voluntaria, asociado a un estado anormal mental.

Corea: movimientos bruscos y desordenados generalmente en cara, lengua y extremidades.

Demencia vascular: trastornos cognitivos y/o de la conducta relacionados con la enfermedad cerebro vascular.

Discinesia: trastorno para realizar movimiento voluntario.

Discinesia tardía: síntomas extrapiramidales producidos por el uso de alguna psicotrópicos.

Disfasia: alteración del orden lógico de las palabras al momento de hablar.

Distonía: cualquier tipo de trastorno en lo tonicidad muscular. En sentido estricto, cualquier trastorno provocado por alguna enfermedad neurológica.

Eosinofilia: disminución en el recuento de los eosinófilos de la sangre.

Esquizofrenia: diagnóstico psiquiátrico que se refiere a un grupo de trastornos mentales crónicos y graves, en personas con alteraciones en la percepción o la expresión de la realidad

Esquizofrenia catatónica: se caracteriza por alteraciones motores, generalmente inmovilidad persistente.

Esquizofrenia desorganizada: tipo de esquizofrenia caracterizada por un comportamiento desinhibido, agitado y sin propósito.

Esquizofrenia paranoide: enfermedad que se caracteriza por los siguientes síntomas: predominio de ideas delirantes y alucinaciones, lesiones graves a uno mismo y a los demás, alteraciones de la personalidad.

Esquizofrenia residual: forma de esquizofrenia en la que la característica principal es la presencia de síntomas residuales, pero sin signos de ilusiones, alucinaciones, incoherencia o desorganización manifiesta.

Dopamina: hormona que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central.

Galactorrea: excreción anormal de leche en las glándulas mamarias.

Ginecomastia: crecimiento anormal de las glándulas mamarias masculinas.

Hipofonía: trastorno que impide o dificultad la producción de ciertos sonidos.

Letargia: inactividad mental y física, tener tendencia al sueño profundo ininterrumpido.

Leucopenia: disminución en el recuento de los leucocitos de la sangre.

Midriasis: dilatación anormal de las pupilas.

Neutropenia: disminución en el recuento de los neutrófilos de la sangre

Neurotrasmisor: es una sustancia química que transmite información de una neurona a otra atravesando el espacio que separa dos neuronas consecutivas.

Paranoia: Término psiquiátrico que describe un estado de salud mental caracterizado por la presencia de delirios autorreferentes.

Priapismo: erección dolorosa permanente involuntaria sin ningún tipo de estímulo sexual.

Profilaxis: acción de salud que tienen como objetivo prevenir la aparición de una enfermedad o estado "anormal" en el organismo.

Sedante: sustancia química que deprime el sistema nervioso central (SNC), resultando en efectos potenciadores o contradictorios.

Serotonina: neurotransmisor que se encuentra en varias regiones del sistema nervioso central que influye sobre el estado de ánimo de las personas.

Serotoninérgico: relativo a los receptores del neurotransmisor serotonina.

Síncope: desmayo, pérdida de la conciencia de poca duración.

Síndrome de reye: enfermedad hepaticocerebral aguda, con frecuencia mortal, que afecta sobre todo a los niños en la última fase de la lactancia y en la primera infancia como continuación de una afección febril de las vías respiratorias.

Torsade de pointes: se refiere a la presencia de taquicardia ventricular.

Trastorno bipolar: trastorno caracterizado por cambios en el estado de ánimo que van desde la manía (un sentimiento de bienestar, estimulación y grandiosidad exagerado en el cual la persona pierde contacto con la realidad) hasta la depresión (un sentimiento abrumador de tristeza, ansiedad, baja autoestima, que puede incluir pensamientos e intentos suicidas).

Trastorno delirante: es una enfermedad mental psicótica que incluye mantener una o más ideas delirantes en ausencia de cualquier otra psicopatología significativa.

Trastorno esquizoafectivo: diagnóstico psiquiátrico que describe una enfermedad mental caracterizada por episodios recurrentes de trastorno del ánimo y psicosis.

Variables/Pacientes	Edad	Sexo	Diagnostico	Tratamiento	Posología
Paciente 1	26	F	Esquizofrenia Paranoide	Clozapina	Oral
Paciente 2	34	F	Retardo Mental moderado	Clozapina	Oral
Paciente 3	29	F	Esquizofrenia	Clozapina	Oral
Paciente 4	32	M	Trastorno Esquizoafectivo	Clozapina	Oral
Paciente 5	19	M	Esquizofrenia	Clozapina	Oral
Paciente 6	19	F	Trastorno Afectivo Bipolar I	Clozapina	Oral
Paciente 7	38	F	Esquizofrenia Paranoide	Clozapina	Oral
Paciente 8	29	M	Trastorno Bipolar I	Clozapina	Oral
Paciente 9	23	M	Esquizofrenia Residual	Clozapina	Oral
Paciente 10	56	F	Trastorno Afectivo	Clozapina	Oral
Paciente 11	75	F	Trastorno Afectivo Bipolar I	Clozapina	Oral
Paciente 12	16	M	Trastorno depresivo mayor	Clozapina	Oral
Paciente 13	81	F	Demencia Vascular	Clozapina	Oral
Paciente 14	61	F	Trastorno depresivo	Clozapina	Oral
Paciente 15	61	M	Trastorno Afectivo Bipolar II	Clozapina	Oral
Paciente 16	19	M	Trastorno Afectivo Bipolar I	Clozapina	Oral
Paciente 17	61	M	Esquizofrenia Paranoide	Clozapina	Oral
Paciente 18	19	F	Trastorno Esquizoafectivo	Clozapina	Oral
	38,778				

Uso de Clozapina

Masculino

Femenino

Dosis	Intervalo	Duración tratamiento
200 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	2 años
100 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	4 años
300 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	2 1/2 años
100 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	5 años
200 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	6 Meses
300 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	2 Meses
200 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	7 años
200 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	3 años
200 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	1 año
125 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	1 1/2 Mes
50 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	5 meses
25 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	2 meses
75 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	1 año
50 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	5 Meses
25 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	2 Meses
100 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	2 Meses
250 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	6 Meses
100 Mg	Cada 24 horas antes de acostarse	1 año 3 meses

Otras enfermedades Psiquiatricas

Ansiedad

No

No

No

No

No

Trastorno Obsesivo Compulsivo

No

Otros Psico-Fármacos Administrados

Clonacepan

Topiramato

Clonacepan

Topiramato

Clonacepan

Acido Valproico

Paroxelina

Clonacepan

No

Clonacepan

Lamotrigina, Velbutrim

Clonacepan , Fluoxetina

Clonacepan, Rivostigmina

Clonacepan, Reboxetina

Acido valproico, Velbutrim

No

Imipramina

Carbonato de Litio, clonazepan, fluoxetina

